Буковинський державний медичний університет

Міжнародний ендокринологічний журнал

International journal of endocrinology

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

Том 18, № 3, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Українiка 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

ZASLAVSKY Publishing house

Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Том 18, № 3, 2022

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

Передплатний індекс: 94553

ZASLAVSKY Publishing house

Співзасновники:
Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

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

З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:
reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня акредитації «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України від 26.05.2022 р., протокол № 9

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,02
Тираж 3 000 прим. Зам. 2022-iej-123.

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

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

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

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Паньків Володимир Іванович *(Київ)*

Науковий редактор
Бойчук Тарас Миколайович *(Чернівці)*

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

Мовний редактор
Зелінська Наталія Борисівна *(Київ)*

Редактор статистичних даних
Сергієнко Вікторія Олександрівна *(Львів)*

Редактор з наукової етики
Пашковська Наталія Вікторівна *(Чернівці)*

Менеджер-редактор
Ончул Лариса *(Реклінгаузен, Німеччина)*

Редакційна колегія

Большова О.В. (Київ)
Бондаренко В.О. (Харків)
Вернигородський В.С. (Вінниця)
Власенко М.В. (Вінниця)
Генделека Г.Ф. (Одеса)
Гончарова О.А. (Харків)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)
Іващук О.І. (Чернівці)
Караченцев Ю.І. (Харків)
Кирилюк М.Л. (Київ)
Кобиляк Н.М. (Київ)
Козаков О.В. (Харків)
Комісаренко Ю.І. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)
Кравченко В.І. (Київ)
Кравчун Н.О. (Харків)
Лучицький Є.В. (Київ)
Мітченко О.І. (Київ)
Пасєчко Н.В. (Тернопіль)
Перцева Н.О. (Дніпро)
Резніков О.Г. (Київ)
Сергієнко О.О. (Львів)
Сіренко Ю.М. (Київ)
Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Соколова Л.К. (Київ)
Товкай О.А. (Київ)
Урбанович А.М. (Львів)
Хижняк О.О. (Харків)
Юзвенко Т.Ю. (Київ)
Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Dr. Atashi H. (Тегеран, Іран)
Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Prof. Holick M. (Бостон, США)
Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Prof. Papanas N. (Александруполіс, Греція)
Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Prof. Tkáč I. (Кошице, Словаччина)
Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)

Відповідальний секретар
Паньків Іван Володимирович *(Чернівці)*

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

© Буковинський державний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022

iej®

International journal of endocrinology

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 18, № 3, 2022

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

Subscription index: 94553 (in Ukraine)

ZASLAVSKY® Publishing house

Co-founders:
Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor
Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

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

Advertising and Drug Promotion Department
reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (26.05.2022, Protocol № 9)

In Ukrainian and English

Registration certificate КВ № 19313-9113ПР. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 8,02
Circulation 3000. Order 2022-iej-123.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel.: +38 (067) 325-10-26
E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board of the International Journal of Endocrinology)
http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
***Volodymyr Pankiv** (Kyiv)*

Science Editor
***Taras Boychuk** (Chernivtsi)*

Deputy Editor-in-Chief
***Mykola Tronko** (Kyiv)*
***Boris Mankovsky** (Kyiv)*
***Prof. P. Zimmet** (Melbourne, Australia)*

Language Editor
***Natalia Zelinska** (Kyiv)*

Statistical Editor
***Victoria Serhiyenko** (Lviv)*

Research Integrity Officer
***Natalia Pashkovska** (Chernivtsi)*

Managing Editor
***Larisa Onchul** (Recklinghausen, Germany)*

Editorial Board

Bolshova O.V. (Kyiv)
Bondarenko V.O. (Kharkiv)
Vernyhorodskyi V.S. (Vinnytsia)
Vlasenko M.V. (Vinnytsia)
Gendeleka H.F. (Odesa)
Goncharova O.A. (Kharkiv)
Didushko O.M (Ivano-Frankivsk)
Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)
Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)
Kyryliuk M.L. (Kyiv)
Kobyliak N.M. (Kyiv)
Kozakov O.V. (Kharkiv)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv)
Korpachev V.V. (Kyiv)
Kravchenko V.I. (Kyiv)
Kravchun N.O. (Kharkiv)
Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)
Mitchenko O.I. (Kyiv)
Pasiechko N.V. (Ternopil)
Pertseva N.O. (Dnipro)
Reznikov O.H. (Kyiv)
Sergienko O.O. (Lviv)
Sirenko Yu.M. (Kyiv)
Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk)
Sokolova L.K. (Kyiv)
Tovkai O.A. (Kyiv)
Urbanovych A.M. (Lviv)
Khyzhniak O.O. (Kharkiv)
Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)
Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Dr. Atashi H. (Tehran, Iran)
Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Prof. Holick M. (Boston, USA)
Prof. Mascarenhas R. (Lisbon, Portugal)
Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Prof. Tkáč I. (Košice, Slovakia)
Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)

Executive secretary
***Ivan Pankiv** (Chernivtsi)*

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

© Bukovinian State Medical University, 2022
© Zaslavsky O.Yu., 2022

Зміст

Оригінальні дослідження

Kavuran E., Yildiz E.
Дослідження валідності та надійності шкали фатальних наслідків у хворих на цукровий діабет 2-го типу в Туреччині 139

Дінець А.В., Горобейко М.Б., Здорна В.В., Хоперія В.Г., Льовін А.В.
Комплексний підхід в лікуванні ожиріння: ефективність застосування агоніста глюкагоноподібного пептиду 1 та дозованого фізичного навантаження 145

Srinivasa Jayachandra, Satyanath Reddy Kodidala
Дослідження варіабельності серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 153

Пасєчко Н.В., Кульчінська В.М.
Тривога та депресія у жінок репродуктивного віку з ураженнями щитоподібної залози 157

Сорокман Т.В., Макарова О.В., Остапчук В.Г.
Діагностичне значення антимюллерового гормону в дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників 163

Огляд літератури

Тронько М.Д., Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Соколова Л.К., Пушкарьов В.В.
Епігенетика, клітинний цикл та метаболізм стовбурових клітин. Формування інсулін-продукуючих клітин 169

Contents

Original Researches

E. Kavuran, E. Yildiz
Validity and reliability study of diabetes fatalism scale in turkish patients with type 2 diabetes 139

A.V. Dinets, M.B. Gorobeiko, V.V. Zdorna, V.H. Hoperia, A.V. Lovin
An integrated approach for obesity management: the effectiveness of glucagon-like peptide 1 agonist and life-style interventions for obesity management 145

Srinivasa Jayachandra, Satyanath Reddy Kodidala
A study of heart rate variability in diabetic mellitus patients 153

N.V. Pasyechko, V.M. Kulchinska
Anxiety and depression in women of reproductive age with thyroid disease 157

T.V. Sorokman, O.V. Makarova, V.G. Ostapchuk
Diagnostic value of anti-Mullerian hormone in adolescent girls with polycystic ovary syndrome 163

Literature Review

M.D. Tronko, V.M. Pushkarev, E.I. Kovzun, L.K. Sokolova, V.V. Pushkarev
Epigenetics, cell cycle and stem cell metabolism. Formation of insulin-producing cells 169

Кирилюк М.Л., Сук С.А.
Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль прозапальних та судинних факторів. Огляд літератури 180

Гончарова О.А., Дубовик В.М.
Асоціативні зв'язки між ожирінням і ступенем забезпеченості вітаміном D як чинником ризику первинного гіперпаратиреозу 184

M.L. Kyryliuk, S.A. Suk
Pathogenesis of diabetic macular edema: the role of pro-inflammatory and vascular factors. A literature review 180

O.A. Goncharova, V.M. Dubovik
Associative links between obesity and vitamin D levels as a risk factor for primary hyperparathyroidism 184

Клінічний випадок

Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й., Шкала Л.В., Пузанова О.Г., Алтуніна Н.В.
Клінічний випадок масивної тромбоемболії легеневої артерії у молодого чоловіка з ожирінням 188

Ляшук П.М., Ляшук Р.П., Станкова Н.І., Кудіна М.Б.
Синдром Ларона: клініка, діагностика (клінічний випадок) 193

Шкала Л.В., Мальчевська Т.Й., Шкала О.В.
Диференційований пошук захворювання у пацієнта з гіпертиреозом при превалюючому синдромі серцево-судинних порушень. Клінічний випадок 197

Clinical Case

V.Z. Netiazhenko, T.I. Malchevska, L.V. Shkala, O.G. Puzanova, N.V. Altunina
Management of a patient with cardiac arrest: a clinical case of massive pulmonary embolism in an obese young man 188

P.M. Liashuk, R.P. Liashuk, N.I. Stankova, M.B. Kudina
Laron syndrome: clinic, diagnostics (a clinical case) 193

L.V. Shkala, T.I. Malchevskaya, O.V. Shkala
Differentiated search for disease in a patient with hyperthyroisis with a prevailing syndrome of cardiovascular disorders. Clinical case 197

Офіційна інформація

Видалення статті «Взаємозв'язок показників інтервалу QT з кардіальною автономною нейропатією у хворих на цукровий діабет» 202

Official Information

Retraction of the article "Association of QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients" 202

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

UDC 616.379-008.64+616-036.22 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1160

E. Kavuran[1], E. Yildiz[2]
[1] Department of Nursing Fundamentals, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey Central Campus-Yakutiye-Erzurum, Turkey
[2] Department of Public Health Nursing, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Validity and reliability study of diabetes fatalism scale in turkish patients with type 2 diabetes

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(3):136-144. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1160

Abstract. ***Background.*** *Turkey is one of the them that has the highest prevalence in Europe, with about one in every seven adults diagnosed diabetes mellitus. By 2035, Turkey will have the highest number of people with type 2 diabetes in Europe, at almost 12 million. Mortality rates have increased with the increasing prevalence of type 2 diabetes, especially in the younger population, such that half of the deaths come from those under sixty. The beliefs and mental state of patients with chronic illnesses like diabetes can affect disease outcomes and the patients' self-management. Self-care and diabetes medications are important components in improving the disease outcome, though many studies have shown that these activities can be negatively related to fatalism about the disease state. The aim of this study was to investigate the reliability and validity of the Turkish version of the Diabetes Fatalism Scale (DFS), which was developed by Egede.* ***Materials and methods.*** *This was a methodological study. The scales were administered to a total of 139 patients with type 2 diabetes. The content and construct validity of the scale were assessed. The construct validity was evaluated using confirmatory factor analysis (CFA), and the reliability was assessed in terms of internal consistency.* ***Results.*** *In terms of the population tested, 54.7 % of the participants were men, 73.4 % were married, 54 % had another disease, 18 % were high school graduates, the average age was 50.20 ± 16.82 years, the average duration of diabetes was 19.31 ± 14.25, and mean glycated hemoglobin (HbA1c) level was 7.06 ± 0.65 %. It was found that the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure of sampling-size adequacy was 0.770, indicating an adequate size, and the chi-square value was 1078.402. When the fifth item was excluded from the study and the analysis was repeated, the KMO coefficient was 0.802 and the chi-square value was 1020.244, p = 0.000. The Cronbach's alpha value reached 0.806, indicating a good internal consistency. The Cronbach's alpha values of the other subscales also seemed to be at a very good level.* ***Conclusions.*** *Our study showed that the DFS is a valid and reliable scale for the Turkish society. DFS-T is a suitable scale for health professionals to use to assess the fatalism of diabetic patients in Turkey.*

Keywords: *type 2 diabetes; fatalism; nursing; reliability; validity*

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (DM) is one of the global chronic disease has been increasing every last decades, now 1/7 adults is living with DM and 3/4 of cases are from low or middle class country [1]. Turkey is one of the them that has the highest prevalence in Europe, with about one in every seven adults diagnosed DM. By 2035, Turkey will have the highest number of people with type 2 DM in Europe, at almost 12 million [2].

Mortality rates have increased with the increasing prevalence of type 2 DM, especially in the younger population, such that half of the deaths come from those under sixty [2]. The beliefs and mental state of patients with chronic illnesses like DM can affect disease outcomes and the patients' self-management [3]. Self-care and diabetes medications are important components in improving the disease outcome [4], though many studies have shown that these activities can be negatively related to fatalism about the disease state [5].

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

For correspondence: Esin Kavuran, Department of Nursıng Fundamentals, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey Central Campus-Yakutiye-Erzurum, Turkey; contact phone: +90 442 231 23 15, fax: +90 442 236 09 84; e-mail: esinkavuran@hotmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

Fatalism is about a decrease in healthy behaviors known to improve diabetes-related outcomes, like eating healthy foods, exercising, and not smoking [6, 7]. Fatalism is the belief that the person has no means of control over their own symptoms, and they become totally dependent on a higher power, mainly God [8]. Many people with different religions in the world share a lot of common cultural and religious beliefs and values, such as fatalism [9]. There is little attention given to how a person with a chronic illness, in general, and diabetes, specifically, responds to fatalism and its subsequent implications on disease self-management. Patients succumbing to fatalistic views about the disease believe that it is something coming from God and that they do not have power and control over it [9, 10].

This belief affects the ability of diabetes patients to cope with their disease and adopt self-care practices, but the absolute effects on the self-management of diabetes are unclear [10, 11]. Diabetes fatalism is characterized by hopelessness, perceptions of despair, and powerlessness [12]. Many studies about diabetes fatalism found that diabetes fatalism is related to unexpected health outcomes, glycemic levels which cannot be control, and a lower quality of life [12–14]. Fatalism is associated with individuals' coping response and spiritual beliefs and also type 2 DM experience [13]. Previous studies findings show that type 2 DM fatalism is also related to poor self-care and glycemic control [13, 14]. It reflects patients opinions whether and to what extent they can control the outcomes of their deeds [14, 15]. DM fatalism has been studied in ethnic groups such as African-Americans [12, 13], South Asians in UK [16], Latinos/Hispanic [3] and Iranians [17] of which exhibited increased fatalistic beliefs and practices, thereby jeopardizing their diabetes self-care and glycemic control.

According to the findings of an international comparative field study carried out recently, unlike people from Canada, US and Norway, half of the people participating in the study in Turkey acknowledged that "they have very little to change the course of their own life" [18]. There are fatalism scales developed in the international literature in many different fields [19]. It is observed that the studies on fatalism in Turkey were mostly carried out in the field of religion [20].

The fatalism studies in Turkey are quite limited although it is a Muslim country with a strong belief in destiny. Studies that determine the fatalism status of health-related patients will shed light on this area. Because fatalism is effective in many areas from health to social life in Muslim countries. L.E. Egede and C. Ellis developed the Diabetes Fatalism Scale (DFS) to determine the level of a diabetic patients' fatalism [12]. The DFS scores measure the quality of life, self-care, healthy lifestyle choices, blood sugar testing, and the glycated hemoglobin (HbA1c) levels of DM patients [5, 12].

The purpose of this study was to validate the Turkish version of DFS.

Materials and methods

Sample

This methodological-type research stud consist of 139 Type 2 diabetes patients in Turkey. The patients were chosen randomly and were selected in accordance with the following criteria: aged older than 18 years; have had a DM diagnosis for at least one year; were not pregnant; were fully oriented and conscious; diabetic patients who did not have problems with vision, hearing, or using their hands; and who could read, write, speak, and understand Turkish. The face-to-face interview method was used for collecting data by researhers and it lasted 20 minutes The study has three steps:

1) the adaptation to Turkish language;
2) testing the content validity;
3) performing psychometric analyses.

Linguistic Validity and Assessment of the Data

In step one, the original scale was translated from English to Turkish by who can speak both languages well. First it translated from Turkish to English then the scale in Turkish back translated in English. Second, items in original original scale compared with items in back translated scale. After examining the compatibility between the original English scale and the translated one, the Turkish scale finalized.

Content Validity

In step two, to test content validity the Turkish scale sent to an expert panel (included of one endocrinologist, two diabetes nurses, one psychiatrist, three nurse academicians) who have studied on type 2 DM. This expert panel evaluated the items of scale in terms of distinctiveness, understandability and appropriateness for the purpose. Davis technique was used to test content validity based on the views of experts [12].

In step three, the Turkish scale was piloted on 10 patients with type 2 DM who included study criteria to obtain initial assessment of the Turkish scale and all items in Turkish scale was understood by patients.

Measurement Instruments

Two form were used to collect the data, one was socio-demographic form that consist of questions such as gender, age, educational level and DM duration. And other was the scale DFS to measure the level of diabetes fatalism of patients with type 2 DM. DFS has 12 items that are scored on 6-point likert with ranging from 1 = strongly disagree to 6 = strongly agree and three sub-scales that are "perceived self-efficacy (powerlessness)", "religious and spiritual coping (hopelessness)" and "emotional distress (despair)". Higher scale total scores represent more fatalistic attitudes of patients with type 2 DM towards diabetes. The DFS has a good internal consistency (Cronbach's alpha = 0.804) [12].

Data Analysis

Descriptive statistics, exploratory factor analysis (EFA), confirmatory factor analysis (CFA), the multiple fit indexes of chi-square goodness, being the goodness of fit index (GFI), the adjusted goodness of fit index (AGFI), the comparative fit index (CFI), the standardized root mean square residuals (SRMR), and the root mean square error of approximation (RMSEA) were used to analysis the data by using SPSS 24.0 and AMOS software packages.

Ethical Consideration

Permission was obtained via e-mail from L.E. Egede and C. Ellis, who developed the scale to adapt the diabetes fatalism scale to Turkish. The purpose of the study was ex-

Table 1. Sociodemographic characteristics of the participants

Characteristics		n	%
Gender	Female	63	45.3
	Male	76	54.7
	Total	139	100.0
Marital status	Married	102	73.4
	Single	37	26.6
Presence of other diseases	Yes	75	54.0
	No	64	46.0
Education status	None	31	22.3
	Elementary	36	25.9
	Middle School	30	21.6
	High School	25	18.0
	University	17	12.2
	Total	139	100.0
	Min–Max	**Mean ± SD**	
HbA1c, %	6.00–9.20	7.06 ± 0.65	
Age, years	18.00–91.00	50.20 ± 16.82	
Duration of diabetes, years	1.00–52.00	19.31 ± 14.25	

plained to patients with type 2 DM who were voluntary to participate in the study and met the study criteria and written consent has been obtained.

Results

In this study, 54.7 % of the patients were men, 73.4 % were married, 54 % had another disease, 18 % were graduated from high school, the average age of patients was 50.20 ± 16.82 years, the average duration of DM was 19.31 ± 14.25 years, and the mean HbA1c was 7.06 ± 0.65 % (Table 1).

Exploratory Factor Analysis

The Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) coefficient and Bartlett's test were measured to determine whether the data set was fit for factor analysis. It was found that the KMO measure of sampling adequacy value was 0.770, and the chi-square value was 1078.402. Since the KMO coefficient was higher than 0.6 (KMO > 0.6) and the Bartlett's test of significance level was lower than 0.05 ($p < 0.05$), the data set was found to be fit for factor analysis. According to the total explained variance table, it can be said that the 12 items were weighted into groups of four factors because the number of components is four. The first of these four factors alone accounted for 40.6 % of the total variance, the second factor accounted for 17.7 %, the third accounted for 12.4 %, and the fourth accounted for only 8.9 %. These four factors together made up 79.6 % of the total variance. The rotated factor matrix that examined how the items were weighed in each factor showed that it was necessary to exclude the fifth item from the scale because it alone constituted the fourth factor (Figure 1).

When the fifth item was excluded from the study and the analysis was repeated, the KMO coefficient became 0.802 and the chi-square value became 1020.244, with $p = 0.000$. In the new total explained variance table lacking the fifth item, 11 items were weighed into groups of three factors. The first of these four factors alone accounted for 43.4 % of the total variance, the second accounted for 19.3 %, and the third accounted for 13.6 %. These three factors together accounted for 76.2 % of the total variance. In the rotated component matrix given below, items 6, 7, 8, and 9 are weighted in the first factor, items 10, 11, and 12 are in the second factor, and items 1, 2, 3, and 4 are weighted in the third factor (Table 2 and Table 3).

To test the construct validity of the factors extracted using confirmatory factor analysis (CFA). CFA using AMOS v22 software was undertaken using maximum likelihood estimation. In the confirmatory factor analysis (CFA) multiple

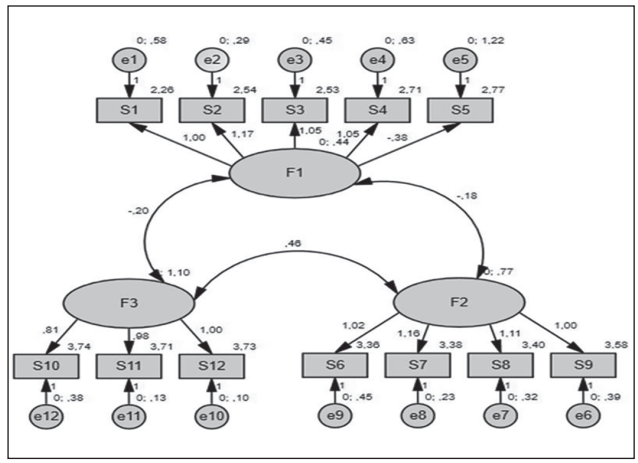


Figure 1. Structural equation model with standardized path coefficients of Diabetes Fatalism Scale dimensions

creteria including goodness of fit index (GFI), adjusted goodness of fit (AGFI), root mean squared error of approximation (RMSA), Comparative Fit Index (CFI) were used to assess the fit of model to the model to data. Guidelines for testing model fit followed guidance, the goodness of fit index (GFI) ≥ 0.90, CFI ≥ 0.90, SRMR < 0.05 and the root mean square error of approximation (RMSEA) < 0.05 [14]. The results evidenced aduequated model fit: x2/SD = 3.12, GFI = 0.92, AGFI = 091, CFI = 0.90, RMSEA = 0.11 and SRMR = 0.080. When the inner consistency coefficients of the scale were examined for the emotional distress, which corresponded to the first subscale before the exclusion of the fifth item from original scale, the Cronbach's alpha value was 0.613. Because the acceptable consistency index was

Table 2. The factor loading of the DFS-T subscales

Items	Factor			
	1	2	3	4
Item 7 "I believe God does not give me more than I can bear"	0.913			
Item 8 "I believe God can completely cure my diabetes"	0.887			
Item 9 "I have prayed about my diabetes so I am not going to worry about it anymore"	0.805			
Item 6 "Trusting in God has helped me better deal with my diabetes"	0.786			
Item 12 "I believe that diabetes is controllable"		0.917		
Item 11 "If I do everything my doctor tells me, I can prevent the complications of diabetes, like blindness, amputations, kidney failure, impotence, etc."		0.916		
Item 10 "I believe I am able to control my diabetes the way my doctor expects"		0.855		
Item 3 "I get frustrated with having to live with diabetes"			0.853	
Item 4 "Diabetes is a disease that makes life more difficult"			0.807	
Item 2 "I feel down when I think about my diabetes"			0.772	
Item 1 "I get upset when I think about my diabetes"			0.694	
Item 5 "Diabetes causes a lot of suffering for me"				0.938

Table 3. The factor loading of the DFS-T subscale after the removal of item 5

Items	Factors		
	1. Religious and spirituality coping	2. Perceived self-efficacy	3. Emotional distress
#7 "I believe God does not give me more than I can bear"	0.922		
#8 "I believe God can completely cure my diabetes"	0.870		
#9 "I have prayed about my diabetes so I am not going to worry about it anymore"	0.819		
#6 "Trusting in God has helped me better deal with my diabetes"	0.791		
#12 "I believe that diabetes is controllable"		0.918	
#11 "If I do everything my doctor tells me, I can prevent the complications of diabetes, like blindness, amputations, kidney failure, impotence, etc."		0.916	
#10 "I believe I am able to control my diabetes the way my doctor expects"		0.857	
#3 "I get frustrated with having to live with diabetes"			0.844
#4 "Diabetes is a disease that makes life more difficult"			0.797
#2 "I feel down when I think about my diabetes"			0.791
#1 "I get upset when I think about my diabetes"			0.705

Table 4. Cronbach's alpha values for the Turkish version of the DFS (DFS-Tr) and its subscales

Subscale	Number of Items	Cronbach's Alpha	Number of Items	Cronbach's α without item 5
Factor 1	5	0.613	4	0.806
Factor 2	4	0.908	4	0.908
Factor 3	3	0.926	3	0.926
DFS-T	12	0.708	11	0.709

lower than 0.70, the fifth item was excluded from the scale. After excluding the fifth item, the Cronbach's alpha value reached 0.806. The Cronbach's alpha values of the other subscales seem to be at a very good level (Table 4).

Discussion

DFS scale African American population, general United States of America, British and British South Asians and Lubnan has been validated in the studies. Turkey is geographically diverse as Africa and the Middle East is in contact with Europe. In this study, which has a Muslim population of Turkey and we have demonstrated the results in a different is geography. The validity and reliability of a tool used for measuring the fatalism of diabetic patients was tested in this study. The KMO value was determined through exploratory factor analysis according to the literature [15].

A KMO value of less than 0.50 indicates that the sample size is not sufficient. The KMO value in our study was 0.770, and this conclusion suggests that the sample size was large enough for the study. In the factor analysis of the scale items, it was determined that the fifth item was subdivided separately from the original scale. In this study, we therefore decided to exclude the fifth item from the analysis because it did not contribute to the subscales. After excluding the fifth item, the Cronbach's alpha value of the emotional distress subscale reached 0.806. Otherwise, the other scale items remained similar to the original scale. It was determined that the ratio of the chi-square statistics obtained from the confirmatory factor analysis to the degree of freedom (χ^2/df) was 3.12; the RMSEA was 0.119; the GFI value was 0.925; and the CFI value was 0.905.

In particular, CFI and GFI values of a model that are 0.90 or higher mean that the model is well adapted [16, 17]. If the RMSEA value is less than or equal to 0.08, it means that the fit is good. Cronbach's alpha indicates the internal consistency of the scale. The Cronbach's alpha value of the emotional distress subscale, which corresponds to the first subscale, was considered an unacceptable level without removing the fifth item from the scale. After this fifth item was excluded, the value reached 0.806.

The expression corresponding to item #5 of "diabetes causes a lot of suffering for me" showed that the Turkish society does not perceive diabetes as an emotional distress. This finding suggests that the effects of the religious beliefs of the community that we are studying on emotional distress were different from the original audience of this questionnaire. The diabetic personality, which is caused by DM, can be influenced by the religious beliefs of people [18]. In the validity and reliability study of the scale in the Arab society in Lebanon, it is observed that all of the items of the scale retain their current status or it is determined that removal of material from the scale [19]. Nabols and friends found that society in Lebanon is fatalistic. These findings said that Turkish society is less fatalistic than Lebanese society. L.E. Egede concludes that fatalism is multidimensional and influences people's religious beliefs, values and spirulence as well as their experience of illness, their sense of diabetes, and their personal coping responses. These results may have been obtained as a feature of the language.

Diabetic fatalism may be different in this study because we have measured the reliability and validity in a society that has different values than the values of the society where the scale was developed. When resignation is regarded as a religion doctrine and is used as a coping mechanism, it may be easier to accept the disease. For this reason, the disease may not be perceived as an emotional stress. L.E. Egede indicated in his studies that distress levels increased with the severity of the illness and with the burnout caused by self-care [20]. Religion and spirituality played an important role in coping with illness, and in African societies, illness comes from God. This finding showed a similarity between Asian society and African society. These findings further support the validity of the DFS-T. Some Muslims believe in destiny and predetermined life events that occur beyond a person's control [20]. They believe that their disease comes from God, and they are patient about their illnesses, meaning that they do not consider that their disease causes a lot of suffering for them. The "religious and spirituality coping" and "perceived self-efficacy" subscales of the Turkish version are the same as the original scale. This shows a similarity between Asian society and Western society.

Conclusions

As a result of the this study, DFS is a validate and reliability scale for Turkish type 2 patients to assess the fatalism in diabetes mellitus.

References

1. Wu H, Patterson CC, Zhang X, et al. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Mar;185:109785. doi:10.1016/j.diabres.2022.109785.

2. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: IDF; 2021.

3. Lange LJ, Piette JD. Personal models for diabetes in context and patients' health status. J Behav Med. 2006 Jun;29(3):239-253. doi:10.1007/s10865-006-9049-4.

4. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, et al. National standards for diabetes self-management education. Diabetes Care. 2012 Jan;35(Suppl 1):101-108. doi:10.2337/dc12-s101.

5. Walker RJ, Smalls BL, Hernandez-Tejada MA, Campbell JA, Davis KS, Egede LE. Effect of diabetes fatalism on medication adherence and self-care behaviors in adults with diabetes. Gen Hosp Psychiatry. 2012 Nov-Dec;34(6):598-603. doi:10.1016/j.genhosppsych.2012.07.005.

6. Franklin MD, Schlundt DG, McClellan LH, et al. Religious fatalism and its association with health behaviors and outcomes. Am J Health Behav. 2007 Nov-Dec;31(6):563-572. doi:10.5555/ajhb.2007.31.6.563.

7. Niederdeppe J, Levy AG. Fatalistic beliefs about cancer prevention and three prevention behaviors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 May;16(5):998-1003. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0608.

8. Unantenne N, Warren N, Canaway R, Manderson L. The strength to cope: spirituality and faith in chronic disease. J Relig Health. 2013 Dec;52(4):1147-1161. doi:10.1007/s10943-011-9554-9.

9. Nabolsi MM, Carson AM. Spirituality, illness and personal responsibility: the experience of Jordanian Muslim men with coronary artery disease. Scand J Caring Sci. 2011 Dec;25(4):716-724. doi:10.1111/j.1471-6712.2011.00882.x.

10. Omu O, Al-Obaidi S, Reynolds F. Religious faith and psychosocial adaptation among stroke patients in Kuwait: a mixed method study. J Relig Health. 2014 Apr;53(2):538-551. doi:10.1007/s10943-012-9662-1.

11. Doumit MA, Huijer HA, Kelley JH, El Saghir N, Nassar N. Coping with breast cancer: a phenomenological study. Cancer Nurs. 2010 Mar-Apr;33(2):E33-39. doi:10.1097/NCC.0b013e3181c5d70f.

12. Egede LE, Ellis C. Development and psychometric properties of the 12-item diabetes fatalism scale. J Gen Intern Med. 2010 Jan;25(1):61-66. doi:10.1007/s11606-009-1168-5.

13. Egede LE, Bonadonna RJ. Diabetes self-management in African Americans: an exploration of the role of fatalism. Diabetes Educ. 2003 Jan-Feb;29(1):105-115. doi:10.1177/014572170302900115.

14. Walker RJ, Smalls BL, Hernandez-Tejada MA, Campbell JA, Davis KS, Egede LE. Effect of diabetes fatalism on medication adherence and self-care behaviors in adults with diabetes. Gen Hosp Psychiatry. 2012 Nov-Dec;34(6):598-603. doi:10.1016/j.genhosppsych.2012.07.005.

15. Aycan Z, Kanungo RN. The effects of social culture on organizational culture and human resources practices. In: Aycan Z, editor. Management, leadership and human resources applications in Turkey. Ankara: Turkish Psychological Association; 2000. 25-53 pp. (in Turkish).

16. Patel NR, Chew-Graham C, Bundy C, Kennedy A, Blickem C, Reeves D. Illness beliefs and the sociocultural context of diabetes self-management in British South Asians: a mixed methods study. BMC Fam Pract. 2015 May 10;16:58. doi:10.1186/s12875-015-0269-y.

17. Abdoli S, Ashktorab T, Ahmadi F, Parvizy S, Dunning T. Religion, faith and the empowerment process: stories of Iranian people with diabetes. Int J Nurs Pract. 2011 Jun;17(3):289-298. doi:10.1111/j.1440-172X.2011.01937.x.

18. Carkoglu A, Kalaycıoglu E. Devoutness in Turkey: an international comparison. Istanbul: Sabancı University Istanbul Policy Center; 2009. 43 p. (in Turkish).

19. Sukkarieh-Haraty O, Egede LE, Abi Kharma J, Bassil M. Diabetes fatalism and its emotional distress subscale are independent predictors of glycemic control among Lebanese patients with type 2 diabetes. Ethn Health. 2019 Oct;24(7):767-778. doi:10.1080/13557858.2017.1373075.

20. Cohn LD, Esparza-Del Villar OA. Fatalism and health behavior: a meta-analytic review. Ciudad Juárez, Chihuahua, México; 2015. 48 p. doi:10.13140/RG.2.2.10843.98085.

Received 04.04.2022
Revised 22.04.2022
Accepted 27.04.2022

Information about authors
Esin Kavuran, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Nursıng Fundamentals, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey Central Campus-Yakutiye-Erzurum, Turkey; https://orcid.org/000-0002-4890-520X
Esra Yildiz, MD, PhD, Associate Professor, Department of Public Health Nursing, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey; https://orcid.org/0000-0003-3121-7731

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.

Kavuran E.[1], Yildiz E.[2]
[1] Department of Nursing Fundamentals, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey Central Campus-Yakutiye-Erzurum, Turkey
[2] Department of Public Health Nursing, Nursing Faculty, Ataturk University, Erzurum, Turkey

Дослідження валідності та надійності шкали фатальних наслідків у хворих на цукровий діабет 2-го типу в Туреччині

Резюме. ***Актуальність.*** Туреччина є однією з країн з найвищою поширеністю цукрового діабету (ЦД) в Європі, адже приблизно у кожного сьомого дорослого діагностований ЦД. До 2035 року в Туреччині прогнозується найбільша кількість людей з ЦД 2-го типу в Європі — майже 12 мільйонів. Рівень смертності зростає зі збільшенням поширеності ЦД 2-го типу, особливо серед населення молодших вікових груп. При цьому половина випадків смерті припадає на осіб віком молодше за 60 років. Психічний стан пацієнтів із хронічними захворюваннями, такими як ЦД, може впливати на перебіг хвороби та здійснення самоконтролю. Належне лікування ЦД сприяє досягненню компенсації хвороби, але при цьому також слід брати до уваги можливість фатальних наслідків на тлі ЦД. ***Мета:*** дослідити надійність та валідність турецької версії шкали фатальних наслідків у хворих на цукровий діабет (DFS), розробленої Egede. ***Матеріали та методи.*** Проведено методологічне дослідження. Опитування за допомогою шкали проведено загалом 139 пацієнтам з ЦД 2-го типу. Оцінено зміст і конструктивну валідність шкали. Валідність шкали оцінювалася за допомогою підтверджувального факторного аналізу (CFA), а надійність оцінювалася з точки зору внутрішньої узгодженості. ***Результати.*** 54,7 % учасників тестування становили чоловіки, 73,4 % одружені, 54 % мали інше захворювання, 18 % були випускниками середньої школи, середній вік 50,20 ± 16,82 року, середня тривалість ЦД становила 19,31 ± 14,25 року, а середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) — 7,06 ± 0,65 %. Установлено, що показник Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) адекватності розміру вибірки становив 0,770. Це вказує на відповідний розмір, а значення хі-квадрат становило 1078,402. При виключенні п'ятого пункту з дослідження та повторному аналізі коефіцієнт KMO становив 0,802, а значення хі-квадрат — 1020,244, p = 0,000. Значення Cronbach's alpha досягло 0,806, що вказує на добру внутрішню консистенцію. Значення Cronbach's alpha інших підшкал також були на дуже доброму рівні. ***Висновки.*** Проведене дослідження показало, що DFS є валідною та надійною шкалою для турецької популяції. Шкала DFS-T цілком придатна для оцінки фатальних наслідків серед хворих на цукровий діабет в Туреччині.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; фатальні випадки; шкала DFS; надійність; валідність

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

УДК 616-056.52 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1161*

Дінець А.В.[1, 2], Горобейко М.Б.[1, 3], Здорна В.В.[1, 4], Хоперія В.Г.[1], Льовін А.В.[1]
[1] Інститут біології та медицини, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна
[2] Національний науковий центр «Інститут бджільництва імені П.І. Прокоповича», м. Київ, Україна
[3] Verum Expert Clinic, м. Київ, Україна
[4] Медичний центр «Андроцентр», м. Київ, Україна

Комплексний підхід в лікуванні ожиріння: ефективність застосування агоніста глюкагоноподібного пептиду 1 та дозованого фізичного навантаження

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(3):145-152. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1161

Резюме. ***Актуальність.*** *В Україні ожиріння визначають у 24,8 % населення (тобто близько 10 млн осіб), надлишок маси тіла — у 34,3 %. Серед причин, що сприяють ожирінню, є спадковість, переїдання, у тому числі споживання простих вуглеводів, а також малорухомий спосіб життя. Для лікування ожиріння застосовується комплексний підхід, що полягає в дотриманні адекватної харчової поведінки, дозованому фізичному навантаженні та застосуванні фармакологічної корекції, зокрема агоніста глюкагоноподібного пептиду 1 (аГПП-1). На сьогодні недостатньо вивченими серед українських пацієнтів є роль та ефективність застосування аГПП-1 у комбінації з адекватним за обсягом фізичним навантаженням у лікуванні ожиріння.* ***Метою*** *цього дослідження було визначити та оцінити роль аГПП-1 у комбінації з дозованим фізичним навантаженням для зниження маси тіла у пацієнтів з ожирінням, порівняти ефективність такої комбінації з лікуванням ожиріння із застосуванням метформіну та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2).* ***Матеріали та методи.*** *У проспективне дослідження були залучені 155 пацієнтів з ожирінням, серед яких дані зі спостереження були доступні у 49 пацієнтів. Основну групу становили 30 пацієнтів, які отримували в комплексній терапії аГПП-1 ліраглутид (основна група аГПП-1) у дозах від 1,2 до 3 мг на добу. Контрольна група становила 19 пацієнтів, які отримували комплексну терапію із застосуванням метформіну в щоденних дозах від 500 до 2000 мг, іНЗКТГ-2 в щоденних дозах від 10 до 12,5 мг. У пацієнтів в цьому дослідженні визначали індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), окружність стегон та співвідношення ОТ/ОС. Кількість щоденних кроків визначали за допомогою педометрів, вбудованих у смартфони або смарт-годинники. Оцінка отриманих даних проводилась із застосуванням непараметричних методів статистики.* ***Результати.*** *В основній групі маса тіла до лікування була в середньому 104,6 кг, після лікування — 96,36 кг (p = 0,000007), у середньому пацієнти втратили 7,8 % (діапазон 1–23,71 %) від початкової маси тіла. ІМТ до лікування в середньому 37,1 кг/м², після лікування — 34,11 кг/м² (p = 0,000006). У контрольній групі маса тіла до лікування становила в середньому 99,4 кг, після лікування — 91,74 кг (p = 0,000196), у середньому пацієнти втратили 7,73 % (діапазон 0–16,9 %) від початкової маси тіла. ІМТ до лікування в середньому 35,6 кг/м², після лікування — 34,11 кг/м² (p = 0,000196). У всій когорті до початку лікування щоденна кількість кроків > 5000 на день визначалась у 25 (51 %) пацієнтів, після лікування — у 48 (98 %); щоденна кількість кроків > 10 000 на день до лікування визначалась у 6 (11 %) пацієнтів, після лікування була в 5 разів більше — у 31 (63 %) пацієнта. Ці результати свідчать про вірогідну інтенсифікацію фізичного навантаження і високу мотивацію щодо втрати маси тіла в обох групах дослідження.* ***Висновки.*** *Встановлена висока ефективність застосування для зниження маси тіла аГПП-1, метформіну та іНЗКТГ-2 у комбінації з щоденним високим фізичним навантаженням, а саме ходьбою > 5000 кроків на день, що є елементом модифікації способу життя.*

Ключові слова: *ожиріння; агоністи глюкагоноподібного пептиду 1; метформін; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; модифікація способу життя*

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Дінець Андрій Володимирович, MD, PhD, доцент кафедри хірургії, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Деміївська, 13, м. Київ, 03039, Україна; e-mail: andrii.dinets@knu.ua
For correspondence: Andrii Dinets, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Taras Shevchenko National University, Demiivska, 13, Kyiv, 03039, Ukraine; e-mail: andrii.dinets@knu.ua
Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Ожиріння посідає провідне місце в структурі неінфекційних хвороб з тенденцією до щорічного збільшення випадків цієї хвороби [1]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає ожиріння як хворобу, при якій відбувається аномальне або надмірне накопичення жирової тканини, що асоціюється з ризиком для здоров'я. Станом на 2022 рік у всьому світі ожиріння визначається в 1 млрд осіб, серед яких 650 млн дорослого населення, згідно з даними ВООЗ. В Україні ожиріння відзначають у 24,8 % населення (тобто близько 10 млн осіб), а надлишок ваги діагностується у 34,3 % населення, з превалюванням жінок [2, 3]. Серед причин, що сприяють ожирінню, є спадковість, переїдання, у тому числі споживання простих вуглеводів, а також малорухомий спосіб життя, що підтверджують результати багатьох досліджень [4–7].

З огляду на зазначені фактори ризику доцільним вбачається проведення заходів з нормалізації харчової поведінки та спонукання пацієнтів до фізичного навантаження. Адекватним за обсягом фізичним навантаженням є фізична активність більше 150 хв на тиждень (активних вправ або виконання понад 5000 кроків на день) [4–7]. Фізичне навантаження є одним із компонентів модифікації способу життя та відіграє важливу роль не тільки у лікуванні ожиріння, але й в комплексній терапії цукрового діабету (ЦД), що відображають сучасні стандарти лікування, які щорічно оновлює Американська діабетична асоціація (АДА) [4]. Результати досліджень свідчать про вірогідне 5-річне зниження ваги, асоційоване з цим зменшення таких параметрів, як індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ) та стегон (ОС), а також зниження інсулінорезистентності (ІР). Ці показники визначалися у різних когортах, проте у дорослих українських пацієнтів вони залишаються все ще малодослідженими в контексті об'єктивізації та конкретизації обсягу фізичного навантаження, зокрема за кількістю кроків [6, 8, 9]. Оцінка фізичної активності за підрахунком кількості щоденних кроків дозволяє визначати пацієнтів з малорухомим способом життя, що відіграє важливу роль у рутинній клінічній практиці, оскільки такі рекомендації базуються на результатах науково-дослідних проєктів, тобто є втіленням засад доказової медицини [7].

В опублікованому в 2022 році метааналізі 15 проспективних досліджень було виявлено, що вища кількість щоденних кроків асоціюється не тільки зі зниженням маси тіла, але й зі зниженням смертності від хронічних хвороб. Це також вказує на необхідність елемента фізичного навантаження для пацієнтів у заходах з профілактики та лікування ожиріння [10].

Профілактика та лікування ожиріння є важливими, оскільки ця хвороба підвищує ризик ЦД 2-го типу, онкологічних захворювань, синдрому обструктивного апное сну, неалкогольної жирової хвороби печінки, справляє негативний вплив на репродуктивну функцію жінок та чоловіків. Ожиріння чинить негативну дію на жирові клітини, на центральні, периферичні та тестикулярні фактори, які сприяють погіршенню функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі [9, 11, 12]. Жирова тканина є гормонально активним органом, що синтезує понад 600 різних гормонів та біологічно активних речовин та справляє при ожирінні негативний вплив на центральну регуляцію апетиту та голоду через синтез лептину, греліну і, як результат, сприяє розвитку лептинорезистентності та ІР [13].

Консервативне лікування ожиріння є комплексним, включно з призначенням фармакологічних засобів для зниження інсуліно- та лептинорезистентності, модифікацією способу життя. Це передбачає адекватну харчову поведінку з відповідним стилем харчування та дозоване фізичне навантаження. Подібний підхід дозволяє досягти зниження ваги на 5–15 % від вихідної маси протягом 4–6 місяців, що відповідає темпу втрати 0,5–1 кг на тиждень. Завдяки подібному підходу досягається зменшення білої жирової тканини, зокрема вісцерального жиру. У рутинній клінічній практиці частою проблемою консервативного лікування є необхідність тривалої терапії та підтримка мотивації пацієнта до схуднення.

Однією з основних проблем консервативного лікування ожиріння є необхідність зміни харчових звичок та підвищення фізичної активності, що асоціюється з суттєвим психологічним навантаженням на пацієнта, необхідністю зміни звичок. Проте з появою нових фармакологічних засобів, що мають більш виражений ефект на білу жирову тканину, на регуляцію апетиту та голоду, схеми лікування ожиріння суттєво покращились. На сьогодні застосовуються агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 (аГПП-1) — група препаратів, які знижують моторику шлунка, відчуття голоду через центральну регуляцію центрів голоду та насичення, зменшують уміст вісцерального жиру, знижують ІР. Також аГПП-1 стимулюють секрецію інсуліну при підвищенні глюкози крові, при цьому відбувається пригнічення вивільнення глюкагону. Такий ефект дозволяє уникати розвитку гіпоглікемії [14]. Серед інших препаратів, що можуть застосовуватись в комплексній програмі лікування ожиріння, виділяють також інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 (іНЗКТГ-2), метформін і їх комбінації. Зараз остаточно не з'ясовані механізми, через які іНЗКТГ-2 впливають на зниження маси тіла при ожирінні. Проте дані досліджень припускають, що іНЗКТГ-2 стимулюють зниження ваги через підвищення втрати енергії при екскреції глюкози із сечею та помірний осмотичний діурез [15, 16]. Ще одним фармакологічним засобом, який використовується в терапії пацієнтів з ожирінням та ІР, є метформін. Метформін знижує ІР, стимулює окиснення жирних кислот та ліпофагію, що сприяє зниженню оксидативного стресу та, відповідно, жирової маси [17]. Застосування аГПП-1 для лікування ожиріння як монотерапії, так і в комбінації з іншими ліками широко практикується в усьому світі, включаючи Україну [18].

На сьогодні недостатньо вивченими серед українських пацієнтів є роль та ефективність застосування аГПП-1 у комбінації з адекватним за обсягом фізичним навантаженням у лікуванні ожиріння.

Мета дослідження: визначити та оцінити роль аГПП-1 у комбінації з дозованим фізичним навантаженням для зниження маси тіла у пацієнтів з ожирінням, а також порівняти ефективність такої комбінації з лікуванням із застосуванням метформіну та іНЗКТГ-2.

Матеріали та методи

У проспективне дослідження були залучені 155 пацієнтів з ожирінням, які проходили лікування на клінічних базах кафедри хірургії Інституту біології та медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка, у клініках «Верум Експерт» (м. Київ), «Андроцентр» (м. Київ, м. Обухів) з 01.01.2020 по 23.02.2022.

Основна група пацієнтів отримувала в комплексній терапії аГПП-1 ліраглутид (основна група аГПП-1) у щоденних дозах від 1,2 до 3 мг на добу. Початкова доза аГПП-1 становила в перший тиждень 0,6 мг, з щотижневим підвищенням дози на 0,6 мг та доведенням до 1,8 мг. Підвищення дози до 2,4 або 3 мг проводилось у разі відсутності зниження маси тіла принаймні на 0,5 кг на тиждень протягом 60 днів від початку терапії. Титрування дози ліраглутиду проводили за допомогою телемедицини (різні засоби зв'язку) протягом періоду спостереження під контролем наявності чи відсутності побічних дій, наявності зниження маси тіла. Контрольна група отримувала комплексну терапію із застосуванням метформіну в щоденних дозах від 500 до 2000 мг, іНЗКТГ-2 у щоденних дозах від 10 до 12,5 мг. При підборі препаратів та відповідно залучення пацієнта до однієї з груп дослідження брався до уваги соціальний стан пацієнта у зв'язку з високою вартістю окремих груп фармакологічних засобів в Україні, включаючи ліраглутид, та зниженого фінансування галузі охорони здоров'я [19].

Критерієм включення в дослідження була наявність ожиріння, що визначалось при ІМТ > 30 кг/м^2, або ОТ у жінок > 80 см, чоловіків > 94 см, або співвідношення ОТ/ОС > 0,85 у жінок, > 0,9 у чоловіків [3]. Вимірювання ОТ, ОС, ОТ/ОС проводили відповідно до рекомендації ВООЗ за допомогою рулетки з еластичною стрічкою в сантиметрах та ростоміру для визначення росту в метрах [20]. Критерії стандарту АДА застосовувались для діагностики та лікування прediабету і ЦД [4]. Прediабет визначався за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) у межах від 5,7 до 6,4 %.

Пацієнтам проводили гормональні дослідження, включаючи визначення рівня кальцитоніну, біохімічні дослідження крові. Кількість кроків визначалась із застосуванням програм у смартфонах або смарт-годинниках. Усі пацієнти отримали рекомендації щодо харчової поведінки та дотримання стилю харчування з обмеженням простих вуглеводів відповідно до рекомендацій з дієтотерапії при ожирінні [5], а також щодо дозованого фізичного навантаження: проходження щоденно принаймні 10 000 кроків. При оцінці отриманих результатів враховували кількість кроків від 5000 до 6999 як низький рівень фізичної активності, від 7000 до 9999 — як середній рівень фізичної активності, 10 000 кроків та більше — як високу фізичну активність відповідно до рекомендацій Tudor-Locke та співавт. [21]. Лікування супутньої патології проводилось відповідно до українських та міжнародних настанов.

Лікування патології щитоподібної та прищитоподібних залоз проводилось відповідно до стандартів. Усі обстеження проводили на початку дослідження та принаймні через два місяці від його початку з використанням підходу, який застосовувався нашою науково-дослідною групою в попередніх дослідженнях [22–26].

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 2 від 26.02.2021).

Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою програмного забезпечення із застосуванням непараметричних статистичних методів: тесту Вілкоксона, Манна — Уїтні, точного тесту Фішера (two-tailed). Статистична різниця між досліджуваними параметрами вважалася вірогідною при показнику $p < 0,05$.

Результати

Із 155 пацієнтів з ожирінням 49 (32 %) осіб звернулись на повторний огляд. Відповідно результати цього спостереження були застосовані для подальшого аналізу. Аналіз основних досліджуваних параметрів відображено в табл. 1.

Спостереження в середньому тривало 4,39 місяця, у пацієнтів в основній групі використання аГПП-1 становило 4,2 місяця, у контрольній групі метформіну й іНЗКТГ-2 — 4,68 місяця ($p > 0,05$). Пацієнти основної групи отримували ліраглутид: 6 (20 %) — у дозі 1,8 мг, 20 (67 %) — 2,4 мг, 4 (13 %) — у дозі 3 мг щоденно. У 4 (13 %) пацієнтів основної групи під час спостереження визначались диспептичні прояви (нудота) протягом перших чотирьох тижнів від початку прийому ліраглутиду ($p < 0,05$). Інших можливих побічних дій, включаючи підвищення кальцитоніну, не визначалось у пацієнтів на початку дослідження та на момент контрольного огляду. Можливі побічні дії від фармакологічних препаратів, включаючи гіпоглікемію, не визначались в обох досліджуваних групах.

В основній групі було 30 (61 %) пацієнтів, контрольна група становила 19 (39 %) пацієнтів. При аналізі анамнезу пацієнтів основної групи виявлено, що всі пацієнти мали низьку пропорцію зниження ваги при застосуванні різних схем корекції стилю харчування в комбінації із різними дозами метформіну. Ожиріння було діагностовано в обох групах, при цьому ступені ожиріння не показали статистичної різниці в обох групах до початку лікування та на момент спостереження після проведеного курсу лікування (табл. 2).

В обох групах переважали жінки: в основній групі жінок було 27 (90 %), чоловіків — 3 (10 %), у контрольній групі жінок було 17 (89 %), чоловіків — 2 (11 %), що демонструє відсутність статистичної різниці ($p > 0,05$). Середній вік у пацієнтів основної групи становив у середньому 38,6 року, що вірогідно нижче порівняно з контрольною групою, де середній вік був 54,5 року ($p = 0,000002$).

Показник росту в обох групах був статистично однаковим: в основній групі лікування становив у середньому 1,68 м (діапазон 1,56–1,87 м), у контрольній групі — 1,67 м (діапазон 1,56–1,82 м). В основній групі маса тіла до лікування була в середньому 104,6 кг, після лікування — 96,36 кг (p = 0,000007), у середньому пацієнти втратили 7,8 % (діапазон 1–23,71 %) від початкової маси тіла. ІМТ до лікування в середньому 37,1 кг/м^2, після лікування — 34,11 кг/м^2 (p = 0,000006) (рис. 1). У контрольній групі маса тіла до лікування становила в середньому 99,4 кг, після лікування — 91,74 кг (p = 0,000196), у середньому пацієнти втратили 7,73 % (діапазон 0–16,9 %) від початкової маси тіла. ІМТ до лікування в середньому 35,6 кг/м^2, після лікування — 34,11 кг/м^2 (p = 0,000196) (рис. 2). В основній групі за період спостереження зниження маси тіла відзначалося у 100 % пацієнтів, в контрольній групі — у 18 (95 %) пацієнтів.

Аналіз отриманих даних в основній групі до та після лікування показав вірогідне зниження: ОТ 111,2 *vs.* 104,1 см (p = 0,000046), ОС 118,39 *vs.* 108,7 см (p = 0,000004); співвідношення ОТ/ОС не показало вірогідної різниці. Аналогічні результати було отримано при дослідженні показників у контрольній групі до та після лікування: ОТ 113,2 *vs.* 107,5 см (p = 0,000421), ОС 115,1 *vs.* 108,4 см (p = 0,000852); співвідношення ОТ/ОС було статистично однаковим. Слід зазначити, що співвідношення ОТ/ОС було 0,94 в основній групі, що вірогідно нижче порівняно з контрольною групою, де цей показник до лікування становив 0,96. При цьому на тлі проведеного лікування під час спостереження статистична різниця співвідношення ОТ/ОС в обох групах не спостерігалась, що свідчить про рівномірне зниження маси тіла в обох досліджуваних групах. Показники маси, ІМТ, ОС, ОТ статистично не відрізнялись між групами пацієнтів до та після курсу лікування (p > 0,05).

В обох досліджуваних групах пацієнтам була рекомендована модифікація способу життя: підвищення дозованого фізичного навантаження.

Аналіз даних показав, що в обох групах у більшості пацієнтів ходьба перевищувала 5000 кроків як до лікування, так і на момент контрольного спостереження. У середньому до початку дослідження пацієнти основної групи щоденно проходили 5516,7 кроку, а після курсу лікування — 9800 кроків.

В основній групі кількість кроків > 5000 на день до лікування була у 16 (53 %) пацієнтів, а після лікування визначалась у 29 (97 %) пацієнтів (p = 0,0031). Кількість кроків > 10 000 на день до лікування була у 4 (13 %) пацієнтів, а після лікування — у 20 (67 %) пацієнтів (p = 0,00044). Дані свідчать, що більшість пацієнтів основної групи виконували рекомендації щодо модифікації способу життя (рис. 3, 4).

Таблиця 1. Аналіз досліджуваних параметрів у когорті до та після лікування

Параметри	Основна група аГПП-1 (n = 30)			Контрольна група (n = 19)		
	До лікування	Після лікування	P	До лікування	Після лікування	P
Вага, кг, середнє (діапазон)	104,6 (82–156)	96,36 (73–121)	0,000007	99,4 (81–124)	91,74 (74–119)	0,000196
ІМТ, кг/м^2, середнє (діапазон)	37,1 (28,4–58)	34,11 (27,14–46,48)	0,000006	35,6 (30,4–46,5)	32,9 (27,1–46,5)	0,000196
ОТ, см, середнє (діапазон)	111,2 (86–137)	104,1 (84–120)	0,000046	113,2 (100–125)	107,5 (90–120)	0,000421
ОС, см, середнє (діапазон)	118,9 (95–144)	108,7 (85–126)	0,000004	115,1 (103–125)	108,4 (80–125)	0,000852
ОТ/ОС, середнє (діапазон)	0,94 (0,8–1,2)	0,96 (0,78–1,2)	0,314667	0,98 (0,9–1,1)	1 (0,86–1,13)	0,868406
Середня щоденна кількість кроків	5516,7 (2000–25 000)	9800 (3000–25 000)	0,000011	5105,3 (2000–10 000)	8789,47 (5000–12 000)	0,001397
Щоденна кількість кроків на день > 5000, n (%)	16 (53)	29 (97)	0,0031	9 (47)	19 (100)	0,0051
Щоденна кількість кроків на день > 7000, n (%)	5 (17)	27 (90)	0,004	4 (21)	14 (74)	0,01
Щоденна кількість кроків на день > 10 000, n (%)	4 (13)	20 (67)	0,00044	2 (11)	11 (58)	0,0163

Таблиця 2. Ступені ожиріння в досліджуваних групах, n (%)

Ступінь ожиріння	До лікування			Після лікування		
	Основна група (n = 30)	Контрольна група (n = 19)	Уся когорта	Основна група (n = 30)	Контрольна група (n = 19)	Уся когорта
I	16 (53)	10 (53)	26 (53)	20 (67)	13 (68)	33 (67)
II	6 (20)	6 (32)	12 (24)	6 (20)	4 (21)	10 (20)
III	8 (24)	3 (16)	11 (22)	4 (13)	2 (11)	6 (12)

У контрольній групі кількість кроків > 5000 на день до лікування була у 9 (47 %) пацієнтів, а після лікування визначалась у 19 (100 %) пацієнтів (p = 0,051). Щодо кількості кроків понад 7000 на день, то в обох групах вірогідно визначалась більша частка пацієнтів порівняно з початком лікування. У контрольній групі кількість кроків > 10 000 на день до лікування була у 2 (11 %) пацієнтів, а після лікування — у 11 (67 %) пацієнтів (p = 0,0163), як показано в табл. 1. Дані свідчать, що більшість пацієнтів контрольної групи виконували рекомендації щодо модифікації способу життя. Вірогідна різниця між основною та контрольною групами за кількістю кроків до та після лікування не визначалась (p > 0,05).

Аналіз даних щодо підвищення дозованого фізичного навантаження у всій когорті показав, що до початку лікування щоденна кількість кроків > 5000 на день визначалась у 25 (51 %) пацієнтів, після лікування — у 48 (98 %); щоденна кількість кроків > 10 000 на день до лікування визначалась у 6 (11 %) пацієнтів, після лікування була в 5 разів частіше — у 31 (63 %) пацієнта. Отримані результати свідчать про вірогідну інтенсифікацію фізичного навантаження і високу мотивацію щодо втрати маси тіла в обох групах дослідження. Це підтверджують дані статистичного аналізу, який показав відсутність вірогідної різниці щодо щоденної кількості кроків до та після лікування при порівнянні

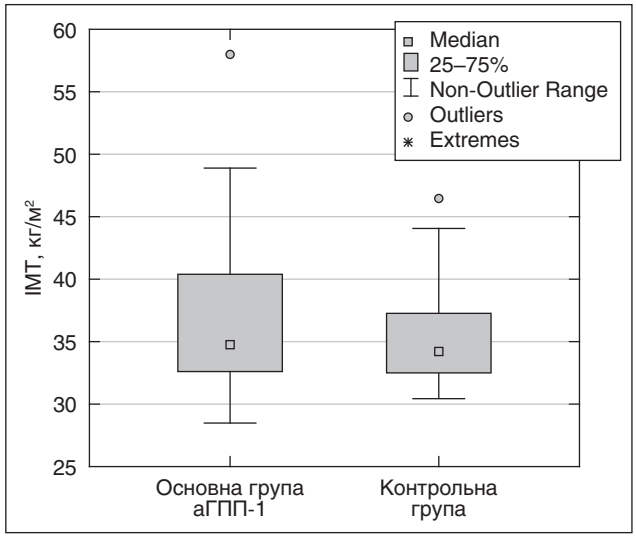


Рисунок 1. Коробковий графік ілюструє розподіл ІМТ пацієнтів основної групи порівняно з пацієнтами контрольної групи до лікування з урахуванням медіани. У кожній групі визначається по одному статистичному викиду (outliers)

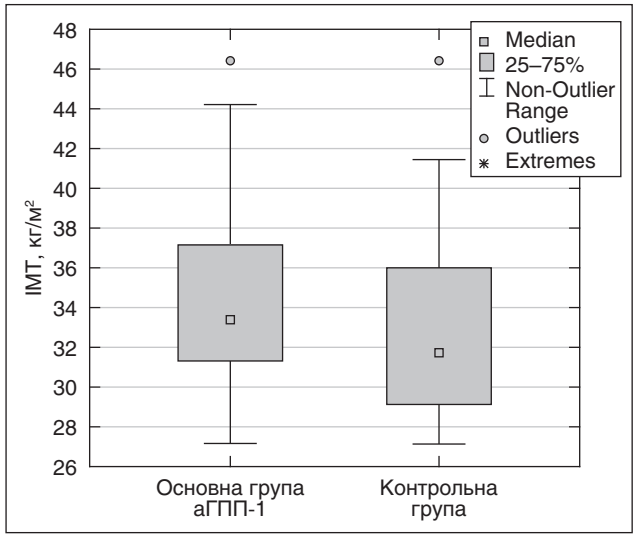


Рисунок 2. Коробковий графік ілюструє розподіл ІМТ пацієнтів основної групи порівняно з пацієнтами контрольної групи після лікування з урахуванням медіани. У кожній групі визначається по одному статистичному викиду (outliers)

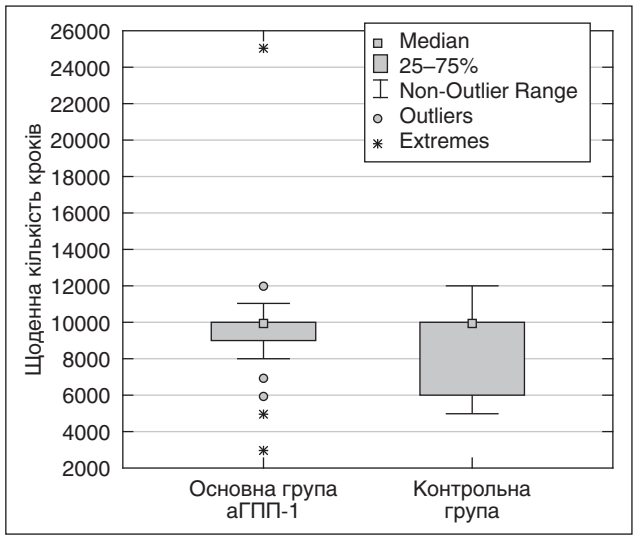


Рисунок 3. Ілюстрація більшої пропорції щоденної кількості кроків у пацієнтів основної групи порівняно з пацієнтами контрольної групи до лікування з урахуванням медіани, статистичного викиду (outliers) та екстремальних значень визначених змінних (extremes)

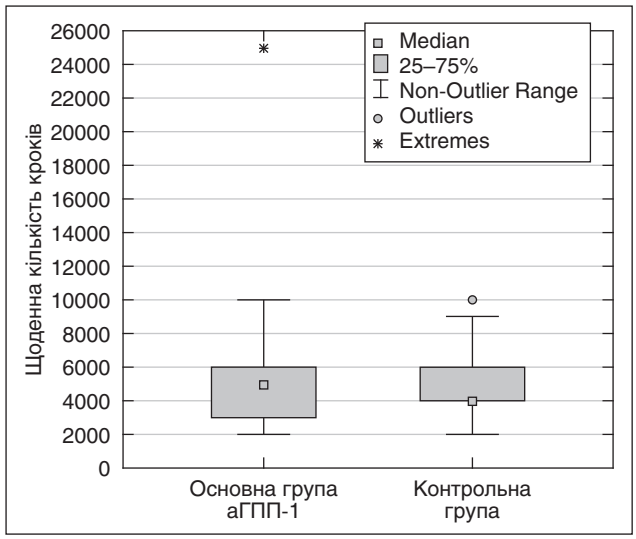


Рисунок 4. Ілюстрація розподілу пацієнтів основної групи за кількістю кроків порівняно з пацієнтами контрольної групи після лікування з урахуванням медіани, статистичного викиду (outliers) та екстремальних значень визначених змінних (extremes)

цих показників у досліджуваних групах (p > 0,05). Переважна більшість пацієнтів в обох групах статистично вірогідно підвищила рівень фізичної активності (щоденно > 5000 кроків та > 7000 кроків).

Обговорення

У цьому унікальному проспективному дослідженні вперше у українських пацієнтів була доведена вірогідна роль дозованого фізичного навантаження (ходьба більше ніж 5000 кроків на день) у комбінації з фармакологічною корекцією ліраглутидом для зниження маси тіла. Такий підхід у лікуванні ожиріння відповідає сучасним настановам щодо лікування цієї хвороби [14]. У дослідженні було продемонстровано високу ефективність такої комбінації, що підтверджують також результати інших досліджень [27, 28].

Як і інші автори, зокрема Johansen та співавт., ми ідентифікували важливу роль інтенсифікації дозованого фізичного навантаження, зокрема підвищення кількості щоденних кроків більше ніж 5000, що у переважної більшості пацієнтів як основної, так і контрольної групи призвело до вірогідного зниження маси тіла більше ніж 7 % [29].

Частота побічної дії від застосування ліраглутиду в цьому дослідженні становила 13 %, при цьому пацієнти відзначали зниження відчуття нудоти після чотирьох тижнів застосування препарату, що відповідає загальним тенденціям терапії аГПП-1 [30]. Переважно в досліджуваних групах були жінки, що можна пояснити більшим накопиченням у них жирової тканини (20–25 % від маси тіла), ніж у чоловіків (10–15 %) [31]. Аналіз клінічних випадків продемонстрував вірогідне зниження маси тіла більше ніж 7 % в обох досліджуваних групах. Також в обох групах було досягнуто вірогідне зниження ваги більше ніж 5 %, при цьому в основній групі було продемонстровано вищу частоту випадків зниження ваги (8 %), ніж у контрольній (7,63 %), хоча вірогідної різниці між групами порівняння не було виявлено. Слід зазначити, що подібні дані можна пояснити можливою високою мотивацією більшості пацієнтів щодо втрати ваги і, відповідно, сумлінним виконанням рекомендацій щодо харчової поведінки та щоденного фізичного навантаження: у всіх пацієнтів, які приймали аГПП-1, спостерігалось зниження маси тіла порівняно з контрольною групою, хоча і без статистичної вірогідності. З іншої сторони, ми спостерігаємо вірогідну різницю при порівнянні даних в обох групах до та після лікування як щодо зниження ваги, так і щодо зменшення параметрів ОТ/ОС, що, безумовно, є позитивним фактором.

У цьому оригінальному дослідженні було продемонстровано, що до початку лікування в обох групах у пацієнтів кількість кроків була вищою за 5000, при цьому на момент контрольного огляду кількість щоденних кроків вірогідно зросла як в основній групі аГПП-1, так і в контрольній, що також опосередковано свідчить про вищу мотивацію щодо схуднення в досліджуваній когорті. Точка відсікання в 5000 кроків широко досліджена Tudor-Locke та співавт., які ввели термін «індекс малорухомості» (< 5000 кроків на день) та вважають нормальною фізичною активністю > 10 000 кроків на день [6]. Подібну практичну цінність щоденного підрахунку кроків з метою проходити більше ніж 10 000 кроків щодня, і принаймні більше 5000, також показано в дослідженні Sisson та співавт. [7]. Дані цього дослідження підтверджують також результати, опубліковані іншими авторами, в українських когортах пацієнтів, зокрема у вагітних з ожирінням, а також у пацієнтів із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту [9, 32].

Ми визнаємо, що наше дослідження має певні обмеження. Звертає на себе увагу також кількість пацієнтів, дані яких вивчались на цьому етапі дослідження: більша кількість пацієнтів є важливою в плані статистичного аналізу, проте в проспективних дослідженнях завжди високий ризик повторної неявки пацієнтів через різні причини (зміна місця проживання, відмова від лікування тощо). Це описано в інших роботах, включаючи наше попереднє проспективне дослідження [25, 33], що можна розглядати як лімітуючий фактор.

Висновки

Отримані результати свідчать про високу ефективність застосування для зниження маси тіла аГПП-1, метформіну та іНЗКТГ-2 у комбінації з щоденним високим фізичним навантаженням: ходьбою > 5000 кроків на день, що є елементом модифікації способу життя.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не отримало фінансування.

Інформація про внесок кожного автора. *Дінець А.В.* — аналіз отриманих даних, критична вичитка тексту рукопису; *Горобейко М.Б.* — концепція і дизайн дослідження, критична вичитка тексту рукопису; *Здорна В.В.* — залучення пацієнтів у дослідження, збирання матеріалів, створення електронної бази даних пацієнтів, обробка клінічних даних, карт амбулаторного пацієнта, статистична обробка матеріалу, пошук та аналіз літератури, написання тексту; *Хоперія В.Г.* — аналіз та інтерпретація даних, пошук та аналіз літератури; *Львівін А.В.* — аналіз та інтерпретація даних, пошук та аналіз літератури, створення таблиць.

References

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism. 2019 Mar;92:6-10. doi:10.1016/j.metabol.2018.09.005.

2. World Health Organization (WHO); Regional Office for Europe. STEPS prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2020. 88 p.

3. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015;8(6):402-424. doi:10.1159/000442721.

4. American Diabetes Association (ADA). Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022 Jan

1;45(Suppl 1):S1-S2. doi:10.2337/dc22-Sint.

5. Orlyk OS. Dietary changes in patients with diabetes mellitus in combination with gout. Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2016;(75):133-135. doi:10.22141/2224-0721.3.75.2016.76695. (in Ukrainian).

6. Tudor-Locke C, Craig CL, Thyfault JP, Spence JC. A step-defined sedentary lifestyle index: <5000 steps/day. Appl Physiol Nutr Metab. 2013 Feb;38(2):100-114. doi:10.1139/apnm-2012-0235.

7. Sisson SB, Camhi SM, Tudor-Locke C, Johnson WD, Katzmarzyk PT. Characteristics of step-defined physical activity categories in U.S. adults. Am J Health Promot. 2012 Jan-Feb;26(3):152-159. doi:10.4278/ajhp.100326-QUAN-95.

8. Dwyer T, Ponsonby AL, Ukoumunne OC, et al. Association of change in daily step count over five years with insulin sensitivity and adiposity: population based cohort study. BMJ. 2011 Jan 13;342:c7249. doi:10.1136/bmj.c7249.

9. Harchenko NV, Anohina GA, Harchenko VV, Jakubovs'ka IA. The impact of personalized nutrition and dosed physical activity in the treatment of patients with gallbladder chronic diseases with concomitant obesity. Problems of aging and longevity. 2016;25(Suppl 1):173-180. (in Ukrainian).

10. Paluch AE, Bajpai S, Bassett DR,. Et al. Daily steps and all-cause mortality: a meta-analysis of 15 international cohorts. Lancet Public Health. 2022 Mar;7(3):e219-e228. doi:10.1016/S2468-2667(21)00302-9.

11. Bellastella G, Menafra D, Puliani G, Colao A, Savastano S; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group. How much does obesity affect the male reproductive function? Int J Obes Suppl. 2019 Apr;9(1):50-64. doi:10.1038/s41367-019-0008-2.

12. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. Curr Oncol Rep. 2019 Mar 27;21(5):41. doi:10.1007/s11912-019-0787-1.

13. Kwok KH, Lam KS, Xu A. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. Exp Mol Med. 2016 Mar 11;48(3):e215. doi:10.1038/emm.2016.5.

14. Velychko V, Mankovskyi B, Tatarchuk T, Lahoda D, Todurov I, Lishchyshyna O. A contemporary view on obesity treatment in adults: Literature review. Reproductive Endocrinology. 2021;(61):45-50. doi:10.18370/2309-4117.2021.61.45-50. (in Ukrainian).

15. Lingli X, Wenfang X. Characteristics and molecular mechanisms through which SGLT2 inhibitors improve metabolic diseases: A mechanism review. Life Sci. 2022 Jul 1;300:120543. doi:10.1016/j.lfs.2022.120543.

16. Zheng H, Liu M, Li S, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Non-Diabetic Adults With Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Aug 16;12:706914. doi:10.3389/fendo.2021.706914.

17. Pu R, Shi D, Gan T, et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020 May 21;11:2042018820926000. doi:10.1177/2042018820926000.

18. Naumova L, Milevska-Vovchuk L, Boiko Y, Naumova U, Gruba S. Combined treatment of patients with grade 2 obesity. Bulletin of Medical and Biological Research. 2020;(4):49-52. doi:10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11433. (in Ukrainian).

19. Dinets A, Nykytiuk O, Gorobeiko M, Barabanchyk O, Khrol N. Milestones and pitfalls in strategic planning of healthcare in capital city in transition. Georgian Med News. 2021 Jun;(315):189-195.

20. World Health Organization (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. Geneva, Switzerland: WHO; 2011. 39 p.

21. Tudor-Locke C, Craig CL, Brown WJ, et al. How many steps/day are enough? For adults. Int J Behav Nutr Phys Act. 2011 Jul 28;8:79. doi:10.1186/1479-5868-8-79.

22. Gorobeiko M, Dinets A, Hoperia V, Abdalla K. Improved intraoperative verification of parathyroid glands by determining their autofluorescence in the infrared spectrum. Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2021;17(6):465-471. doi:10.22141/2224-0721.17.6.2021.243207. (in Ukrainian).

23. Gorobeiko M, Dinets A. Intraoperative detection of parathyroid glands by autofluorescence identification using image-based system: report of 15 cases. J Med Case Rep. 2021 Aug 9;15(1):414. doi:10.1186/s13256-021-03009-8.

24. Marchenko O, Gorobeiko M, Yuzvenko TY, Krushinska Z. Evaluation of the life quality in patients with diabetic foot syndrome before treatment and in the late period. Surgery of Ukraine. 2019;(2):56-60. doi:10.30978/SU2019-2-56. (in Ukrainian).

25. Tsymbaliuk I, Unukovych D, Shvets N, Dinets A. Cardiovascular complications secondary to Graves' disease: a prospective study from Ukraine. PLoS One. 2015 Mar 24;10(3):e0122388. doi:10.1371/journal.pone.0122388.

26. Ogorodnik TO, Mishalov VH, Dinets AV. Analysis of simultaneous operations in patients with hyperglycemia. Surgery of Ukraine. 2019;(1):57-62. doi:10.30978/SU2019-1-57. (in Russian).

27. McCafferty BJ, Hill JO, Gunn AJ. Obesity: Scope, Lifestyle Interventions, and Medical Management. Tech Vasc Interv Radiol. 2020 Mar;23(1):100653. doi:10.1016/j.tvir.2020.100653.

28. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. Obes Rev. 2019 Jun;20(6):816-828. doi:10.1111/obr.12841.

29. Johansen MY, Karstoft K, MacDonald CS, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention on the underlying mechanisms of improved glycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a secondary analysis of a randomised clinical trial. Diabetologia. 2020 Nov;63(11):2410-2422. doi:10.1007/s00125-020-05249-7.

30. Iqbal J, Wu HX, Hu N, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Obes Rev. 2022 Jun;23(6):e13435. doi:10.1111/obr.13435.

31. Bentsa TM. Obesity: the modern approaches to rational therapy. Liky Ukrainy. 2019;(229):4-9. doi:10.37987/1997-9894.2019.3(229).185061. (in Russian).

32. Kovalenko TM, Zhabchenko IA, Liannoi you. Program of complex rehabilitation of pregnant women with alimentary-constitutional obesity in the third trimester. Pedagogics, psychology and medical-biological problems of physical training and sports. 2011;(3):79-83. (in Ukrainian).

33. Ferreira JC, Patino CM. Loss to follow-up and missing data: important issues that can affect your study results. J Bras Pneumol. 2019 Apr 25;45(2):e20190091. doi:10.1590/1806-3713/e20190091.

Отримано/Received 15.04.2022
Рецензовано/Revised 06.05.2022
Прийнято до друку/Accepted 11.05.2022

Information about authors
Andrii V. Dinets, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine; e-mail: andrii.dinets@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9680-7519
Maksym B. Gorobeiko, MD, PhD, DSc, Head of Department of Surgery, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mak.spr15@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1303-0076
Victoria Zdorna, MD, PhD, Department of Surgery, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-7385-2237
Victoria H. Hoperia, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Fundamental Medicine, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine; e-mail: hoperiaviktoria@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1911-7984
A.V. Lovin, Department of Fundamental Medicine, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

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 did not receive funding.
Authors' contribution. *Dinets A.V.* — analysis of the received data, critical proofreading of the text of the manuscript; *Gorobeiko M.B.* — research concept and design, critical proofreading of the text of the manuscript; *Zdorna V.V.* — involvement of patients into research, collection of materials, creation of an electronic database of patients, processing of clinical data, outpatient cards, statistical processing of material, search and analysis of literature, text writing; *Hoperia V.H.* — analysis and interpretation of data, search and analysis of literature; *Lovin A.V.* — analysis and interpretation of data, search and analysis of literature, creation of tables.

A.V. Dinets[1, 2], M.B. Gorobeiko[1, 2], V.V. Zdorna[1, 4], V.H. Hoperia[1], A.V. Lovin[2]
[1] Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine
[2] Prokopovych National Beekeeping Research Institute, Kyiv, Ukraine
[3] Verum Expert Clinic, Kyiv, Ukraine
[4] Medical center "Androcenter", Kyiv, Ukraine

An integrated approach for obesity management: the effectiveness of glucagon-like peptide 1 agonist and life-style interventions for obesity management

Abstract. ***Background.*** The obesity is found in 24.8 % (approximately 10 million people) and overweight in 34.3 % of the population of Ukraine, mainly in females. Obesity is associated with hereditary factors, overeating as well as a sedentary lifestyle. An integrated approach is applied to treat obesity such as combination of adequate eating behavior, high physical activity and administration of pharmacological correction, including glucagon-like peptide 1 agonist (GLP-1). Currently, the little is known about utility and effectiveness of GLP-1 in combination with adequate physical activity for obesity management among Ukrainian patients. The purpose of this study was to determine and evaluate the role of GLP-1 in combination with high physical activity for weight loss in obese patients and to compare with obese patients receiving treatment with metformin and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i). ***Materials and methods.*** A prospective study included 155 obese patients, and follow-up data were available of 49 patients. The study group GLP-1 consisted of 30 patients receiving combination therapy GLP-1 liraglutide in daily doses of 1.2 to 3 mg per day. The control group consisted of 19 patients receiving complex therapy with metformin in daily doses from 500 to 2000 mg, and SGLT2i in daily doses from 10 to 12.5 mg. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), and WC/HC ratio were evaluated. Number of daily steps was determined using pedometers built into smartphones or smartwatches. Evaluation of the obtained data was performed using non-parametric statistical methods. ***Results.*** In study group GLP-1 the mean weight before the treatment was 104.6 kg, after treatment 96.36 kg ($p = 0.000007$), the mean weight lost was 7.8 % (range 1–23.71 %) of initial body weight. Mean BMI before treatment was 37.1 kg/m^2, after treatment 34.11 kg/m^2 ($p = 0.000006$). In the control group, the mean weight before the treatment was 99.4 kg, after treatment 91.74 kg ($p = 0.000196$), the mean weight lost was 7.73 % (range 0–16.9 %) of initial body weight. Mean BMI before treatment was 35.6 kg/m^2, after treatment 34.11 kg/m^2 ($p = 0.000196$). Analyses of the entrie chorot showed that before treatment, the daily number of steps > 5000/day was determined in 25 (51 %) patients, after treatment in 48 (98 %); the daily number of steps > 10,000/day before treatment was determined in 6 (11 %) patients, after treatment it was 5 times more frequent in 31 (63 %) patients. These results indicate a significant intensification of physical activity, and high motivation for weight loss in both study groups. ***Conclusions.*** Our findings suggest that weight loss in obese people is effective in case of administration of GLP-1, metformin, SGLT2i in combination with high physical activities of daily steps > 5000, which is part of life style intervention.

Keywords: obesity; glucagon-like peptide 1 agonist; metformin; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; life style intervention

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

UDC 618.2-06:616.379-008.64] DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1162

Srinivasa Jayachandra, Satyanath Reddy Kodidala
Department of Physiology, Zydus Medical College and Hospital, Dahod, Gujarat, India

A study of heart rate variability in diabetic mellitus patients

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(3):153-156. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1162

Abstract. ***Background.*** *Heart rate variability (HRV) is reduced in diabetes mellitus (DM) patients, suggesting dysfunction of cardiac autonomic regulation and an increased risk for cardiac events. Cardiac autonomic neuropathy (CAN), which results from damage to autonomic nerve fibers that innervate the heart and blood vessels, is a serious complication of DM. During progression of CAN, the parasympathetic nerve fibers innervating the heart are affected before the sympathetic nerve fibers leading to a reduced heart rate variability. The purpose of this study was to examine type 2 diabetes patients with heart rate variability in order to diagnose autonomic dysfunction and to relate the findings to other complications of diabetes mellitus.* ***Materials and methods.*** *41 type 2 M patients and 45 age- and sex-matched controls were included. In the time domain we measured the mean R–R interval (NN), the standard deviation of the R–R interval index (SDNN), the standard deviation of the 5-min R–R interval mean (SDANN), the root mean square of successive R–R interval differences (RMSSD) and the percentage of beats with a consecutive R–R interval difference > 50 ms (pNN50). In the frequency domain we measured high-frequency power (HF), low-frequency power (LF) and the LF/HF ratio.* ***Results.*** *There was no statistically significant difference between DM patients and controls for age and sex distribution. All time- and frequency-domain parameters except mean R–R interval and the LF/HF ratio were significantly lower in diabetes patients than in controls. When chronic complications of DM were examined, diabetic retinopathy and nephropathy were usually present together. For example, among six patients with nephropathy five also had retinopathy. There were 13 diabetes patients with complications (diabetic nephropathy and/or retinopathy) and nine patients with no diabetic complications. Although the chronological ages of the diabetes patients with and without complications were similar (53 ± 9 and 49 ± 12 years, respectively; P > 0.05), the duration of DM in patients with complications was significantly greater than that of those without complications (14 ± 9 versus 5 ± 7 years; P = 0.002). Diabetes patients had lower HRV values for time-domain and frequency-domain parameters than controls.* ***Conclusions****. Majority of heart rate variability parameters were lower in diabetes patients with chronic complications than in those without complications.*

Keywords: *heart rate variability; diabetes mellitus; diabetic retinopathy; diabetic nephropathy*

Introduction

Heart rate variability (HRV) is a commonly used tool to assess the functioning of cardiac autonomic regulation. The autonomic nervous system (ANS) regulates heart rate (HR) through sympathetic and parasympathetic (vagal) branches where the sympathetic activity increases HR and decreases HRV, whereas parasympathetic activity decreases HR and increases HRV [1]. Two apparent components of HRV are the low frequency (LF, ranging from 0.04–0.15 Hz) component mediated by both sympathetic and parasympathetic nervous activities and the high frequency (HF, 0.15–0.4 Hz) component mediated almost solely by parasympathetic nervous activity [1, 2].

Heart rate variability is reduced in diabetes mellitus (DM) patients, suggesting dysfunction of cardiac autonomic regulation, which has been previously shown to be associated with increased risk for adverse cardiac events [3]. Cardiac autonomic neuropathy (CAN), which results from damage to autonomic nerve fibers that innervate the heart and blood vessels, is a serious complication of DM [4]. During progression of CAN, the parasympathetic nerve fibers innervating the heart are affected before the sympathetic nerve fibers leading to a reduced heart rate variability [5]. Reduced HRV is recognized as an early indicator of CAN, but reduction of HRV has been observed also in patients without evidence of CAN when using traditional tests such as the Ewing battery [2, 6, 7]. Standard time and frequency-domain analysis of HRV combined with cardiovascular autonomic reflex tests are used in clinical assessment of CAN [8], but recently several non-linear methods for assessing CAN have been proposed [9, 10].

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

For correspondence: Dr. Satyanath Reddy Kodidala, Assistant Professor, Department of Physiology, Zydus Medical College and Hospital, At & Post Nimnaliya, Muvaliya, Dahod, Gujarat, 389151, India; e-mail: ksatyanath1989@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

The pathogenesis of diabetic neuropathies is complex, but long-lasting hyperglycemia is responsible for chronic metabolic perturbations (mainly increased activation of the polyol pathway and increased production of harmful metabolites) leading to neuronal damage [7, 11]. Therefore, the blood glucose targets suggested for most patients with diabetes are fasting blood glucose level (BGL) 7 mmol/L and glycated hemoglobin (HbA1c) 7 % (53 mmol/mol), but it is recommended that these blood glucose targets should be individualized to meet patient needs [11] (https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2014.00130/full - B14).

The purpose of this study was to examine type 2 diabetes patients with heart rate variability in order to diagnose autonomic dysfunction and to relate the findings to other complications of diabetes mellitus.

Materials and methods

Study groups

The study group consisted of patients (mean age 45 ± 16 years) diagnosed with type 2 diabetes mellitus and followed up at K D Medical College and Hospital, Mathura during the period of June 2020/21. Data on complications of DM were extracted from the patients' files. The controls were healthy individuals who were matched with the study group for age and sex. Routine physical examination, biochemistry panel, chest X-ray and electrocardiograms were normal.

Informed consent was obtained from all patients and the study was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Heart rate variability

A supine resting electrocardiogram (ECG) was recorded over 20 min at 400 Hz sampling rate using a lead II configuration (Maclab ADInstruments, Australia) for all participants. An adaptive QRS detector algorithm was applied to extract the beat-to-beat RR intervals from the ECG data. The very low frequency trend components (frequencies below 0.04 Hz) were removed from the RR interval time series by using a smoothness prior's method. Furthermore, the non-equidistantly sampled RR series were interpolated (4 Hz cubic spline interpolation) to have evenly sampled data for spectral analysis. Respiratory frequency was estimated from the ECG R-wave amplitude changes and utilized in HF component estimation.

In the time domain we measured the mean R–R interval (NN), the standard deviation of the R–R interval index (SDNN), the standard deviation of the 5-min R–R interval mean (SDANN), the root mean square of successive R–R interval differences (RMSSD) and the percentage of beats with a consecutive R–R interval difference > 50 ms (pNN50). In the frequency domain we measured high-frequency power (HF), low-frequency power (LF) and the LF/HF ratio.

Table 1. Heart rate variability in the diabetes patients and healthy controls

	Diabetes patients (*n* = 35)	Controls (*n* = 35)	*P*-value
Mean NN (ms)	755.6 ± 89.3	792.4 ± 80.2	0.074 (NS)
SDNN (ms)	100.2 ± 46.2	145.1 ± 48.6	< 0.0002
SDANN (ms)	96.2 ± 39.5	129.5 ± 44.6	< 0.0001
SD (ms)	36.5 ± 15.2	58.2 ± 18.1	< 0.0001
pNN50 (%)	3.1 ± 2.3	9.0 ± 5.5	< 0.0001
RMSSD (ms)	19.4 ± 8.6	33.2 ± 10.9	< 0.0001
LF (ms)	13.2 ± 7.9	26.2 ± 8.2	< 0.0001
HF (ms)	7.0 ± 4.0	13.9 ± 5.1	< 0.0001
Total power (ms)	22.4 ± 13.2	38.7 ± 8.4	< 0.0001
LF/HF ratio	1.82 ± 0.4	1.93 ± 0.54	NS

Notes. Values are mean ± SD; NN, R–R interval; SDNN, standard deviation of the R–R interval; SDANN, standard deviation of the mean 5-min R–R interval; SD, mean of the 5-min R–R interval standard deviation; pNN50, percentage of beats with a consecutive R–R interval difference > 50 ms; RMSSD, root mean square of successive R–R interval differences; LF, low-frequency power; HF, high-frequency power; NS, not significant.

Statistical analysis

All numerical data were reported as mean ± SD if otherwise stated. As the data distribution was not normal, the heart rate variability parameters of type 2 diabetic and control subjects were compared using the Mann-Whitney U-test.

Results

The study group consisted of 41 patients (mean age 45 ± 16 years). Eighteen of the patients were on insulin and twenty patients were on oral antidiabetic drugs. Eleven patients had hypertension and four patients had overt evidence of ischaemic heart disease. Fifteen patients had diabetic retinopathy, 25 had diabetic peripheral neuropathy, eight had diabetic nephropathy, and two had impotence. Ten of the patients had no evidence of retinopathy, 10 had no evidence of peripheral neuropathy, and 16 had no evidence of nephropathy. None of the patients was on drugs that may affect heart rate variability, such as alpha and beta-blockers, and none of the patients had heart failure or uraemia.

The controls consisted of 45 healthy individuals matched with the study group for age and sex.

There was no statistically significant difference between diabetes patients and controls for age and sex distribution. The heart rate variability parameters of the diabetes patients and control subjects are given in Table 1. All time- and frequency-domain parameters except mean R–R interval and the LF/HF ratio were significantly lower in DM patients than in controls.

When chronic complications of DM were examined, diabetic retinopathy and nephropathy were usually present together. For example, among six patients with nephropathy five also had retinopathy.

There were 13 diabetes patients with complications (diabetic nephropathy and/or retinopathy) and nine patients with no diabetic complications. Although the chronological ages of the DM patients with and without complications were similar (53 ± 9 and 49 ± 12 years, respectively; P > 0.05), the duration of DM patients with complications was significantly greater than that of those without complications (14 ± 9 versus 5 ± 7 years; P = 0.002).

There was no significant difference between the groups of DM patients with and without complications for sex, type of diabetes, the presence of hypertension or ischaemic heart

disease, or plasma concentrations of cholesterol, triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). DM patients with complications had serum creatinine concentrations that were significantly higher than those of DM patients without complications (1.17 ± 0.15 versus 0.94 ± 0.13 mg/dl; P = 0.007). There was no statistically significant difference in haemoglobin A1c (HbA1c) levels between DM patients with and without complications (9.1 ± 2.2 versus 6.9 ± 2.2 %; not significant). The heart rate variability parameters of the complicated and uncomplicated DM patients.

In DM patients with chronic complications, all time- and frequency-domain parameters except mean R–R interval (NN) and LF/HF were significantly lower than in diabetes patients without complications.

Discussion

DM is a cause of autonomic dysfunction in the gastrointestinal and urogenital systems besides the cardiovascular system. However, the cardiovascular system is the focus of research on autonomic dysfunction. There are two main reasons for this:

1) if the heart is affected, it may be that autonomic dysfunction also damages other systems;

2) cardiovascular assessment of autonomic dysfunction is non-invasive, reliable and relatively easy to implement.

The Valsalva manoeuvre, deep breathing and standing up are reliable ways of assessing cardiovascular reflexes and are easy to implement, but they reflect only the parasympathetic component of autonomic function, are not quantifiable, need a co-operative patient for their implementation, and diurnal changes cannot be followed. These limitations can be circumvented by measuring time- and frequency-domain variability in the heart rate. Frequency-domain measurements can be used to quantify the sympathetic component of autonomic function in addition to the parasympathetic component. They also allow the recognition of the sympatho-vagal imbalance implicated in sudden death in diabetic autonomic neuropathy.

Previous studies had shown that diabetes caused progressive autonomic dysfunction and decreased variability in heart rate. These findings were confirmed in our study, in which we demonstrated decreased heart rate variability parameters in diabetes patients compared with controls. In the EURODIAB IDDM Complications Study, microvascular complications were found to be related to the duration of diabetes. It was also reported that diabetic retinopathy was related to the duration of DM, a relationship that was independent of the presence of proteinuric or non-proteinuric nephropathy [12]. The data from our study confirm these findings by demonstrating an increased duration of diabetes in diabetes patients with complications. Cardiac autonomic neuropathy in DM patients was related to the presence of diabetic retinopathy, the male sex, the duration of diabetes and increased chronological age, but not to the level of HbA1c [13]. In our study there was no relation between the level of HbA1c and the presence or absence of diabetic complications.

D.S. Fong et al. [14] followed 88 diabetes patients for 5 years for the development of proliferative retinopathy. In the 14 patients in which proliferative retinopathy developed they observed that the relative risk of developing proliferative retinopathy in DM patients with cardiac autonomic dysfunction was 2.59-fold greater (this difference did not reach statistical significance). E. Zander et al. [15] reported that the correlation between diabetic retinopathy and nephropathy held only for patients with proteinuria. They also observed that, for equivalent levels of nephropathy, the presence of proliferative retinopathy conferred an added risk of the development of autonomic dysfunction. They conclude that autonomic neuropathy is associated with proliferative retinopathy and nephropathy. However, other studies failed to find an association between diabetic nephropathy and heart rate variability. Our findings show a relation between decreased heart rate variability and the presence of microvascular complications.

When cardiovascular autonomic neuropathy is identified in a patient with DM, there should be aggressive treatment to control cardiovascular risk factors because these may be associated with the development of cardiovascular autonomic neuropathy [16, 17] and insulin therapy can cause regression of cardiovascular autonomic neuropathy.

Conclusions

Patients with diabetes had lower values of heart rate variability parameters than healthy controls, and among diabetes patients those with microvascular complications had the lowest heart rate variability parameters. Patients with microvascular complications should be followed up more intensely than others and should be treated with insulin to prevent the progression of cardiac autonomic dysfunction.

References

1. Kamenov ZA, Traykov LD. Diabetic autonomic neuropathy. Adv Exp Med Biol. 2012;771:176-93. doi: 10.1007/978-1-4614-5441-0_15.

2. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Handb Clin Neurol. 2014;126:63-79. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00006-0.

3. Shah AS, El Ghormli L, Vajravelu ME, et al. Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Dysfunction: Prevalence, Risk Factors, and Relationship to Arterial Stiffness in the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. Diabetes Care. 2019 Nov;42(11):2143-2150. doi: 10.2337/dc19-0993.

4. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. World J Diabetes. 2018 Jan 15;9(1):1-24. doi: 10.4239/wjd.v9.i1.1.

5. Bakkar NZ, Dwaib HS, Fares S, Eid AH, Al-Dhaheri Y, El-Yazbi AF. Cardiac Autonomic Neuropathy: A Progressive Consequence of Chronic Low-Grade Inflammation in Type 2 Diabetes and Related Metabolic Disorders. Int J Mol Sci. 2020 Nov 27;21(23):9005. doi: 10.3390/ijms21239005.

6. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. Diabetes Metab J. 2019;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.

7. Bissinger A. Cardiac Autonomic Neuropathy: Why Should Cardiologists Care about That? J Diabetes Res. 2017;2017:5374176. doi: 10.1155/2017/5374176.

8. Duque A, Mediano MFF, De Lorenzo A, Rodrigues LF Jr. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. World J Diabetes. 2021;12(6):855-867. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.855.

9. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2018;14(4):251-256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251.

10. Osailan A. Cardiovascular autonomic neuropathy in people with type 2 diabetes mellitus; investigation of its association with classical cardiovascular risk factors using cardiovascular autonomic reflex tests: a cross-sectional study. Egypt Heart J. 2021;73(1):44. doi: 10.1186/s43044-021-00168-3.

11. Mala S, Potockova V, Hoskovcova L, Pithova P, Brabec M, Kulhankova J, Keil R, Riedlbauchova L, Broz J. Cardiac autonomic neuropathy may play a role in pathogenesis of atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2017;134:139-144. doi: 10.1016/j.diabres.2017.10.002.

12. Huang CC, Lee JJ, Lin TK, Tsai NW, Huang CR, Chen SF, Lu CH, Liu RT. Diabetic Retinopathy Is Strongly Predictive of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes. J Diabetes Res. 2016;2016:6090749. doi: 10.1155/2016/6090749.

13. Bilal N, Erdogan M, Ozbek M, et al. Increasing severity of cardiac autonomic neuropathy is associated with increasing prevalence of nephropathy, retinopathy, and peripheral neuropathy in Turkish type 2 diabetics. J Diabetes Complications. 2008;22(3):181-5. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2006.12.003.

14. Fong DS, Warram JH, Aiello LM, Rand LI, Krolewski AS. Cardiovascular autonomic neuropathy and proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 1995;120(3):317-21. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72161-0.

15. Zander E, Heinke P, Herfurth S, Reindel J, Ostermann FE, Kerner W. Relations between diabetic retinopathy and cardiovascular neuropathy--a cross-sectional study in IDDM and NIDDM patients. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1997;105(6):319-26. doi: 10.1055/s-0029-1211772.

16. Kaze AD, Yuyun MF, Ahima RS, Sachdeva MM, Echouffo-Tcheugui JB. Association of heart rate variability with progression of retinopathy among adults with type 2 diabetes. Diabet Med. 2022 Apr 25:e14857. doi: 10.1111/dme.14857.

17. De Barros JA, Macartney MJ, Peoples GE, Notley SR, Hery CL, Kenny GP. The impact of age, type 2 diabetes and hypertension on heart rate variability during rest and exercise at increasing levels of heat stress. Eur J Appl Physiol. 2022;122(5):1249-1259. doi: 10.1007/s00421-022-04916-4.

Received 11.04.2022
Revised 03.05.2022
Accepted 08.05.2022

Information about authors
Dr. Srinivasa Jayachandra, Professor, Department of Physiology, Zydus Medical College and Hospital, Dahod, Gujarat, India; https://orcid.org/0000-0001-9473-8011
Dr. Satyanath Reddy Kodidala, Assistant Professor, Department of Physiology, Zydus Medical College and Hospital, Dahod, Gujarat, India; https://orcid.org/0000-0001-7830-7211.

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 contributions: *Dr Satyanath Reddy Kodidala* — conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of article; *Dr Srinivasa Jayachandra* — writing the article; drafting and critical review of article; final approval of article

Srinivasa Jayachandra, Satyanath Reddy Kodidala
Department of Physiology, Zydus Medical College and Hospital, Dahod, Gujarat, India

Дослідження варіабельності серцевого ритму у хворих на цукровий діабет

Резюме. ***Актуальність.*** Варіабельність серцевого ритму (ВСР) порушена у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), що свідчить про дисфункцію вегетативної регуляції серця та підвищений ризик серцевих подій. Кардіальна автономна нейропатія (КАН), яка виникає внаслідок пошкодження вегетативних нервових волокон, що іннервують серце та кровоносні судини, є серйозним ускладненням ЦД. Під час прогресування КАН парасимпатичні нервові волокна, що іннервують серце, уражаються раніше, ніж симпатичні нервові волокна, що призводить до зниження варіабельності серцевого ритму. ***Метою*** цього дослідження було обстеження пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і варіабельністю серцевого ритму для діагностики вегетативної дисфункції та вивчення зв'язку отриманих даних з іншими ускладненнями цукрового діабету. ***Матеріали та методи.*** Під спостереженням перебував 41 пацієнт з ЦД 2-го типу та 45 осіб групи контролю відповідного віку і статі. Вимірювали середнє значення інтервалу R–R (NN), стандартне відхилення індексу інтервалу R–R (SDNN), стандартне відхилення 5-хвилинного інтервалу R–R (SDANN), різницю інтервалів R–R (RMSSD) і відсоток ударів з послідовною різницею інтервалів R–R > 50 мс (pNN50). У частотній ділянці вимірювали високочастотну потужність (HF), низькочастотну потужність (LF) і їх співвідношення. ***Результати.*** Не встановлено статистично значущої різниці між пацієнтами з ЦД та контрольної групи щодо розподілу за віком та статтю. Усі параметри часової та частотної ділянок, за винятком середнього інтервалу R–R та співвідношення LF/HF, були значно нижчими у пацієнтів з ЦД, ніж у групі контролю. При аналізі хронічних ускладнень ЦД, як правило, спостерігалося поєднання діабетичної ретинопатії та нефропатії. Наприклад, із шести пацієнтів з нефропатією п'ять також мали ретинопатію. Під спостереженням перебувало 13 хворих на ЦД з ускладненнями (діабетична нефропатія та/або ретинопатія) та 9 пацієнтів без ускладнень ЦД. Хоча вік хворих на цукровий діабет з ускладненнями та без них був подібним (53 ± 9 та 49 ± 12 років відповідно; P > 0,05), тривалість ЦД у пацієнтів з ускладненнями була вірогідно більшою, ніж у пацієнтів без ускладнень (14 ± 9 проти 5 ± 7 років; P = 0,002). Пацієнти з цукровим діабетом мали нижчі значення ВСР для параметрів у часовій та частотній ділянках, ніж у контрольній групі. ***Висновки.*** Більшість параметрів варіабельності серцевого ритму були нижчими у хворих на цукровий діабет із хронічними ускладненнями, ніж у пацієнтів без ускладнень.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму; цукровий діабет; діабетична ретинопатія; діабетична нефропатія

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

УДК 616.441:616.89-008.44]-055.2 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1163

Пасєчко Н.В., Кульчінська В.М.
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Тривога та депресія у жінок репродуктивного віку з ураженнями щитоподібної залози

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(3):157-162. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1163

Резюме. ***Актуальність.*** *Проблема патології афективної сфери, особливо тривожних і депресивних розладів, на сучасному етапі розвитку суспільства серед загальномедичних проблем є особливо актуальною. Останніми роками відзначається також патоморфоз психічних розладів при різних соматичних і ендокринних захворюваннях. Було виявлено зв'язок між захворюваннями щитоподібної залози і психічними розладами, зокрема автоімунним тиреоїдитом. Важливе значення має подальше дослідження даної проблематики.* ***Метою*** *цього дослідження було вивчити наявність психічних розладів у жінок з субклінічним гіпотиреозом та еутиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту.* ***Матеріали та методи.*** *Було проведене визначення рівня тривожних та депресивних ознак за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) у 176 жінок репродуктивного віку (від 18 до 44 років) з субклінічним гіпотиреозом та еутиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту порівняно із здоровими жінками. Обстеження проводилось до початку прийому терапії з приводу основного захворювання.* ***Результати.*** *Встановлено, що із 176 обстежених жінок у 37,5 % виявлено тривожний синдром, у 13,6 % — депресію, 10,8 % жінок мали коморбідні тривожний розлад і депресію, а в 38,1 % обстежуваних результати анкетування були у нормі. У групі жінок із автоімунним тиреоїдитом та субклінічним гіпотиреозом переважали клінічно виражені тривога (40,9 %) та депресія (15,1 %), частка виявлених субклінічної тривоги та депресії становила 7,6 та 7,6 % відповідно, у той час як у групі жінок із автоімунним тиреоїдитом та еутиреозом переважали субклінічно виражені тривога (37,1 %) та депресія (8,6 %), а частка клінічно виражених тривоги та депресії становила 5,7 та 1,4 % відповідно.* ***Висновки.*** *У хворих з ураженнями щитоподібної залози у 3,5 раза частіше відзначається тривожно-депресивний синдром, ніж у здорових жінок. Виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ у жінок із субклінічним гіпотиреозом та кількістю балів, набраних під час анкетування, за шкалами HADS-депресія ($r = 0,12$, $p < 0,05$) та HADS-тривога ($r = 0,14$, $p < 0,05$). Виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем антитіл до ТПО та кількістю балів, набраних під час анкетування, за шкалами HADS-депресія ($r = 0,17$, $p < 0,05$) та HADS-тривога ($r = 0,19$, $p < 0,05$).*

Ключові слова: *гіпотиреоз; автоімунний тиреоїдит; тривога; депресія*

Вступ

Проблема патології афективної сфери, особливо тривожних і депресивних розладів, на сучасному етапі розвитку суспільства серед загальномедичних проблем є особливо актуальною [1]. За даними ВООЗ, на сьогодні більше ніж у 110 млн осіб у світі — 3,0–6,0 % популяції — виявлені ті чи інші клінічно значимі прояви цих розладів. Аналогічна тенденція відзначається й в Україні. Серед пацієнтів, які звертаються по первинну медичну допомогу, у 19,2 % виявляють ізольований тривожний розлад, 10,3 % — депресію, 42,3 % — змішаний тривожно-депресивний розлад, 28,2 % — коморбідні тривожний розлад і депресію [3]. Депресії несуть величезний тягар як для суспільства, так і для самого пацієнта, істотно погіршуючи якість його життя [1–3].

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кульчінська Вероніка Миколаївна, аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com; тел.: +38 (097) 848 42 06
For correspondence: Veronika Kulchinska, graduate student of the Department of Internal Medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health Care of Ukraine, Svobody Square, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com; phone: +38 (097) 848 42 06
Full list of authors information is available at the end of the article.

За прогнозами фахівців, депресія претендує на друге місце серед провідних факторів, що визначають кількість загублених років життя у зв'язку із втратою працездатності, і поступається лише ішемічній хворобі серця [4]. Найчастіше термін «депресія» визначає синдром, який включає психологічні, емоційні та інші клінічні прояви захворювання [5]. Етіологія депресій остаточно не з'ясована. Та обставина, що деякі емоційні порушення проявляються як спадкові, дає підставу думати про роль генетичних чинників. Депресивні симптоми можуть обтяжувати соматичні захворювання, а також бути наслідком екологічного стресу — сукупного впливу екологічних та психосоціальних факторів [6].

Серед усієї ендокринної патології захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) займають перше місце і продовжують залишатись однією з найбільш складних проблем [7, 8].

Останніми роками відзначається також патоморфоз психічних розладів при різних соматичних і ендокринних захворюваннях. Крім значної поширеності, актуальність проблеми тривожно-депресивних розладів визначається їхньою клінічною гетерогенністю, формуванням коморбідних співвідношень з депресивною, тривожною і соматичною симптоматикою, схильністю до затяжного перебігу [9].

Нещодавно було виявлено зв'язок між захворюваннями ЩЗ і психічними розладами, зокрема з автоімунним тиреоїдитом (АІТ). Наприклад, виявлено, що гіпофункція N-метил-D-аспартатного рецептора, спричинена антитілами імуноглобуліну, пов'язана з розвитком шизофренії та психозів [10]. Із впровадженням нових імунологічних методів та розширенням імунонейропсихіатричних досліджень накопичуються докази того, що принаймні частина психічних розладів має автоімунну основу [11].

Попри зростаючий інтерес до психіатричних наслідків, більшість опублікованих досліджень стосовно захворювань ЩЗ все ще фокусуються на їхніх соматичних ефектах [12]. Важливе значення має подальше дослідження даної проблематики. Соціально-економічні витрати, викликані депресією та тривожними розладами, високі і можуть бути знижені за допомогою адекватного та раннього виявлення та лікування.

Метою цього дослідження було вивчити наявність психічних розладів у жінок із субклінічним гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту порівняно із здоровими жінками, а також дослідити взаємозв'язок між функцією щитоподібної залози та наявністю психічних розладів.

Матеріали та методи

Нами було проведене визначення рівня тривожних та депресивних ознак за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) у 176 жінок репродуктивного віку (від 18 до 44 років) із субклінічним гіпотиреозом (у стані еутиреозу) на тлі АІТ порівняно із здоровими жінками. Обстеження проводилось до початку прийому терапії з приводу основного захворювання. Після попереднього інструктажу пацієнти самостійно заповнювали бланки шкали, яка складається з 14 тверджень, розділених на дві підшкали: тривога і депресія. Кожному твердженню відповідають 4 варіанти. Результат визначається сумою балів, що відповідають кожній підшкалі, і виділяються три варіанти: 0–7 балів — норма; 8–10 балів — субклінічно виражена тривога/депресія; 11 і вище — клінічно виражена тривога/депресія.

Функціональний стан ЩЗ досліджували за допомогою визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину ($вТ_4$), вільного трийодтироніну ($вТ_3$) у сироватці крові за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на автоматичному аналізаторі Roche «Cobas-411» із використанням реактивів компанії Roshe Diagnostics (Німеччина). Рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) визначали за допомогою набору Orgentec GmbH (Німеччина). Діагноз АІТ встановлювали на основі наявності у пацієнтів двох із трьох основних критеріїв: підвищеного рівня ТТГ, підвищеного втричі титру антитіл до ТПО і даних ультразвукової діагностики ЩЗ.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 4 від 20.05.2021).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням пакета програм для статистичного аналізу Statistica 12. Для оцінки ступеня взаємозв'язку проводили кореляційний аналіз із розрахунком лінійного коефіцієнта кореляції (r) та його вірогідності (p). Метод Пірсона вважають найточнішим для вивчення кореляції, оскільки одночасно отримуємо інформацію про напрямок взаємодії (пряма+, зворотна–) та силу зв'язку (від 0 до 1). Якщо r = 0 — вважають, що зв'язок відсутній, інтервал 0–0,3 вказує на слабку кореляцію, проміжок 0,3–0,7 говорить про асоціацію середньої сили, а інтервал від 0,7 до 1,0 — про сильний зв'язок. Значимість відмінностей між величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Серед обстежених 176 жінок у 136 виявлено АІТ, а 40 обстежених становили здорові жінки. Із 136 обстежених жінок із АІТ у 65 виявлено субклінічний гіпотиреоз, а у 71 жінки — еутиреоз. У всіх обстежених жінок із АІТ рівень антитіл до ТПО перевищував 105 МО/мл.

У жінок із субклінічним гіпотиреозом рівень ТТГ становив 6,30 ± 1,02 мМО/мл, у жінок в стані еутиреозу на тлі АІТ — 2,56 ± 0,98 мМО/мл, у здорових жінок — 2,74 ± 0,96 мМО/мл. Рівень $вТ_4$ перебував у межах норми, а саме: у жінок із субклінічним гіпотиреозом становив 12,4 ± 1,1 пмоль/л, у жінок у стані еутиреозу на тлі АІТ — 15,8 ± 2,3 пмоль/л, у здорових жінок — 16,4 ± 2,3 пмоль/л. Рівень $вТ_3$ також перебував у межах норми, а саме: у жінок із субклінічним гіпотиреозом становив 2,1 ± 0,4 пмоль/л, у жінок у стані еутиреозу на тлі АІТ — 2,8 ± 0,9 пмоль/л, у здорових жінок — 3,1 ± 0,7 пмоль/л (табл. 1).

Таблиця 1. Тиреоїдний статус жінок обстежуваних груп

Показник	Нормальне значення	Групи обстежуваних пацієнтів		
		АІТ, субклінічний гіпотиреоз	АІТ, еутиреоз	Здорові жінки
ТТГ, мМО/мл	0,4–4,0	6,30 ± 1,02	2,56 ± 0,98	2,74 ± 0,96
$вТ_4$, пмоль/л	11,5–22,7	12,4 ± 1,1	15,8 ± 2,3	16,4 ± 2,3
$вТ_3$, пмоль/л	1,8–4,2	2,1 ± 0,4	2,8 ± 0,9	3,1 ± 0,7

Встановлено, що із 176 обстежених жінок у 66 (37,5 %) виявлено тривожний синдром, у 24 (13,6 %) — депресію, 19 (10,8 %) жінок мали коморбідні тривожний розлад і депресію, а в 67 (38,1 %) жінок результати анкетування були у нормі (рис. 1).

Із 66 жінок із субклінічним гіпотиреозом та АІТ у 32 (48,5 %) виявлено тривожний синдром, у 15 (22,7 %) — депресивний синдром, 11 (16,7 %) жінок мали коморбідні тривогу та депресію, 8 (12,1 %) мали нормальні результати анкетування (рис. 2).

Із 70 жінок у стані еутиреозу та з АІТ 30 (42,8 %) мали тривожний синдром, 7 (10 %) жінок — депресивний синдром, у 6 (8,6 %) спостерігалась коморбідність тривоги та депресії, а 27 (38,6 %) жінок мали нормальні результати анкетування (рис. 3).

Із 40 здорових жінок у 2 (5 %) виявлено депресивний синдром, у 4 (10 %) — тривожний синдром, ще 2 жінки (5 %) мали коморбідні тривогу та депресію, а 32 (80 %) — нормальні результати анкетування (рис. 4).

У групі жінок із АІТ та субклінічним гіпотиреозом переважали клінічно виражені тривога (40,9 %) та депресія (15,1 %), частка виявлених випадків субклінічної тривоги та депресії становила 7,6 та 7,6 % відповідно, у той час як у групі жінок із АІТ у стані еутиреозу переважали субклінічно виражені тривога (37,1 %) та депресія (8,6 %), а частка клінічно виражених тривоги та депресії становила 5,7 та 1,4 % відповідно (рис. 5).

Було виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ у жінок із субклінічним гіпотиреозом та кількістю балів, набраних під час анкетуван-

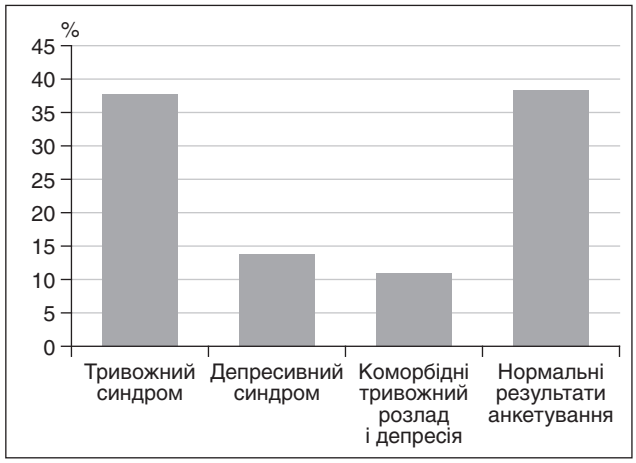


Рисунок 1. Результати анкетування усіх обстежуваних жінок

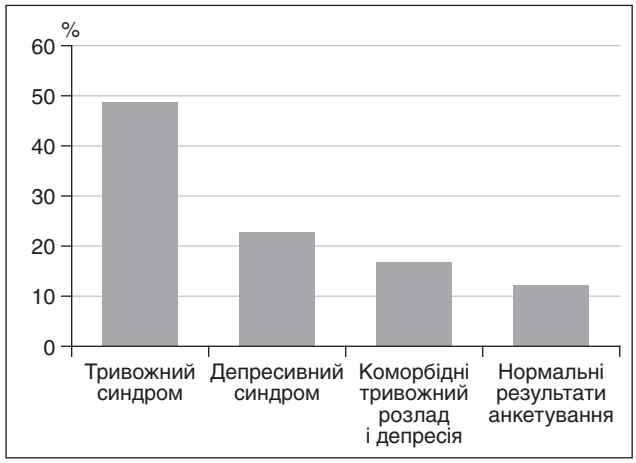


Рисунок 2. Результати анкетування жінок із субклінічним гіпотиреозом та автоімунним тиреоїдитом

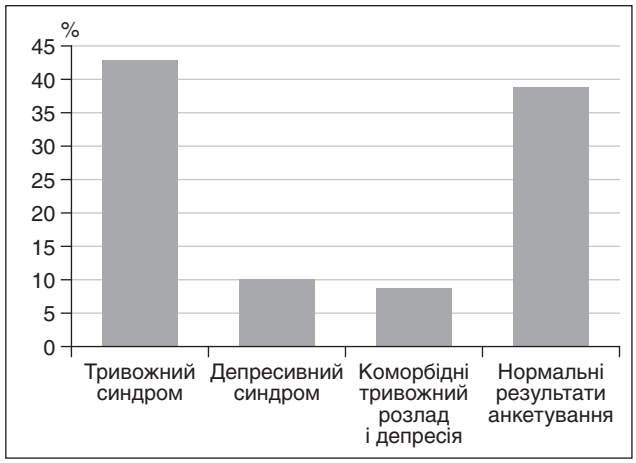


Рисунок 3. Результати анкетування жінок з автоімунним тиреоїдитом в стані еутиреозу

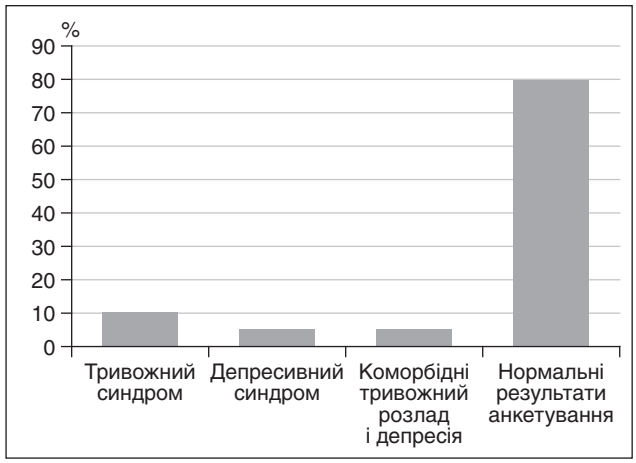


Рисунок 4. Результати анкетування здорових жінок

ня, за шкалами HADS-депресія ($r = 0,12$, $p < 0,05$) та HADS-тривога ($r = 0,14$, $p < 0,05$).

Встановлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем антитіл до ТПО та кількістю балів, набраних під час анкетування, за шкалами HADS-депресія ($r = 0,17$, $p < 0,05$) та HADS-тривога ($r = 0,19$, $p < 0,05$).

Обговорення

Активна роль тиреоїдних гормонів у різноманітних метаболічних процесах, які відбуваються в організмі, дозволяє припустити, що всі варіанти порушення еутиреозу можуть ставати пусковим механізмом ланцюга патологічних процесів з переважним ураженням нервової системи на всіх її рівнях. При цьому неврологічна симптоматика у більшості випадків виходить на перший план та формує здебільшого основу клінічної картини захворювання [13].

У цьому дослідженні ми порівняли наявність тривожно-депресивних розладів у жінок із субклінічним гіпотиреозом, а також у стані еутиреозу на тлі АІТ. Загалом дослідження показало, що 74 % учасниць із захворюваннями ЩЗ мають ознаки тривожно-депресивного синдрому проти 20 % учасниць контрольної групи. Більшість досліджень повідомляють про значну поширеність тривожних розладів у пацієнтів з гіпертиреозом [14]. Субклінічний і явний гіпертиреоз може бути пов'язаним з різними симптомами психічних розладів. Крім того, деякі з характерних симптомів гіпертиреозу можуть нагадувати клінічну картину психічних розладів. Взаємозв'язок між клінічними проявами гіпертиреозу та тривожності зрозумілий, проте взаємозв'язок між гіпертиреозом і депресією є менш визначеним. З огляду на їх потенційний причинно-наслідковий зв'язок це важливо для оцінки та розв'язання обох проблем, а саме дисфункції ЩЗ та симптомів з боку психічного здоров'я [14].

У дослідженні, проведеному N.M. Simon і співавт. [15], було виявлено більш значну поширеність генералізованого тривожного розладу і панічного розладу у пацієнтів із дисфункцією ЩЗ і мінімальний зв'язок дисфункцій ЩЗ із соціальною фобією. Лікування основного захворювання зменшило кількість пацієнтів з агорафобіями (боязнь того, що може відбутися напад паніки) майже вдвічі, і це також зменшило кількість пацієнтів з панічними атаками. Однак кількість пацієнтів з генералізованим тривожним розладом суттєво не зменшилась. Дослідження виявило вищий бал у загальному результаті за шкалою HAM-A (шкалою Гамільтона для оцінки тривоги) серед цих учасників. Інші автори також підтверджували потенційний взаємозв'язок між гіпертиреозом і депресією [16–18].

У дослідженні M.M. Demet і співавт. було виявлено більш високий рівень великих депресивних розладів у пацієнтів з гіпертиреозом (10,7 проти 6,7 % учасників контрольної групи), а також вищий рівень суїцидальності (4 проти 2,7 %). Крім того, дослідження виявило вищі бали за шкалою HAM-D (шкалою Гамільтона для оцінки депресії) у пацієнтів з гіпертиреозом. Після лікування основного захворювання кількість пацієнтів з гіпертиреозом та суїцидальною поведінкою знизилася

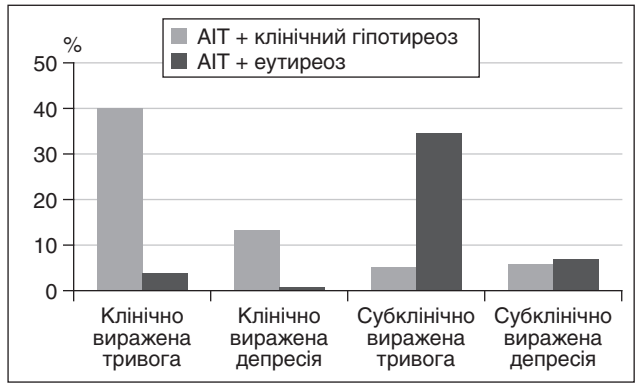


Рисунок 5. Порівняння вираженості тривоги та депресії у жінок із субклінічним гіпотиреозом та АІТ та у жінок в стані еутиреозу та з АІТ

майже до 0 % [19]. L. Radanović-Grgurić і співавт. підкреслювали важливість своєчасної діагностики депресії серед людей з порушенням функції ЩЗ [20].

Про специфічні психіатричні симптоми при АІТ відомо менше. Дослідження описують кумулятивну появу розладів настрою та симптомів депресії серед пацієнтів з гіпотиреозом, а також часте виявлення захворювань ЩЗ серед пацієнтів з депресією [18]. Крім того, менше досліджень описують симптоми тривоги у пацієнтів з АІТ [21]. В інших дослідженнях вивчалися інші нейропсихологічні симптоми, пов'язані з АІТ, такі як порушення уваги та виконавчої діяльності [22], втома [23] або зниження якості життя [24].

У дослідженні R.C. Kessler і співавт., у якому вивчали 12-місячну поширеність депресії і загальну 12-місячну поширеність тривожних розладів у Сполучених Штатах Америки, приблизно 16,8 % пацієнтів із АІТ мали депресію і близько 35,7 % пацієнтів з АІТ відчували тривожні розлади [25].

Гіпофункція ЩЗ корелює з більш затяжними і резистентними до терапії депресіями, складністю досягнення еутимії, стабілізацією пацієнтів на рівні субдепресивних станів із континуальним перебігом, саме тому більш глибоке вивчення психосоматичних розладів на тлі дисфункції ЩЗ та їх корекція на сьогодні є досить актуальними [26].

Висновки

1. У хворих з ураженнями щитоподібної залози у 3,5 раза частіше відзначається тривожно-депресивний синдром, ніж у здорових жінок.

2. Виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ у жінок із субклінічним гіпотиреозом та кількістю балів, набраних під час анкетування, за шкалами HADS-депресія ($r = 0,12$, $p < 0,05$) та HADS-тривога ($r = 0,14$, $p < 0,05$).

3. Виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем антитіл до ТПО та кількістю балів, набраних під час анкетування, за шкалами HADS-депресія ($r = 0,17$, $p < 0,05$) та HADS-тривога ($r = 0,19$, $p < 0,05$).

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Внесок кожного автора у написання статті. *Пасєчко Н.В.* — концепція та дизайн дослідження, критичний огляд статті, остаточне затвердження статті; *Кульчінська В.М.* — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

References

1. Konnopka A, König H. Economic Burden of Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pharmacoeconomics. 2020 Jan;38(1):25-37. doi:10.1007/s40273-019-00849-7.

2. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. Dtsch Arztebl Int. 2018 Sep 14;155(37):611-620. doi:10.3238/arztebl.2018.0611.

3. Polishchuk OY, Tashchuk VK, Barchuk NI, Amelina TM, Hrechko SI, Trefanenko IV. Anxiety and depressive disorders in patients with arterial hypertension. Wiad Lek. 2021;74(3 cz 1):455-459.

4. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Lancet. 2021 Nov 6;398(10312):1700-1712. doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7.

5. Andrieieva OG, Yanchenko VI, Vasylyk VS, Dyachenko PA, Muravskya LV. Anxiety-depressive syndrome in patients with damage to the central nervous system by herpes viruses. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2021;25(1):57-61. doi:10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-10. (in Ukrainian).

6. Triolo F, Belvederi Murri M, Calderón-Larrañaga A, et al. Bridging late-life depression and chronic somatic diseases: a network analysis. Transl Psychiatry. 2021 Oct 30;11(1):557. doi:10.1038/s41398-021-01686-z.

7. Tkachenko VI, Maksymets YaA, Vydyborets NV, Kovalenko OF. Analysis of the prevalence and morbidity of thyroid pathology among the population of Kyiv region and Ukraine for 2007–2017. Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2018;14(3).272-277. doi:10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426. (in Ukrainian).

8. Pankiv VI. Vitamin D deficiency and autoimmune thyroid disease: relationship and correction (literature review and clinical cases). Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2020;16(7):556-563. doi:10.22141/2224-0721.16.7.2020.219010. (in Ukrainian).

9. Kozhyna HM, Tovazhnyanska OL, Markova MV, Zelenska KO, Kauk OI. Features of primary hypothyroidism in forcibly displaced persons as a basis of formation cognitive and anxiety-depressive disorders. Problems of Endocrine Pathology. 2020;73(3):25-32. doi:10.21856/j-PEP.2020.3.03. (in Ukrainian).

10. Pollak TA, McCormack R, Peakman M, Nicholson TR, David AS. Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [corrected] antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. 2014 Sep;44(12):2475-2487. doi:10.1017/S003329171300295X.

11. Davison K. Autoimmunity in psychiatry. Br J Psychiatry. 2012 May;200(5):353-355. doi:10.1192/bjp.bp.111.104471.

12. Voloshyn OI, Glubochenko OV, Pankiv IV, Glubochenko VG, Prysiazhniuk IV. Rheumatic manifestations of thyroid pathology. Literature review. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2022;1(77):57-67. doi:10.30978/cees-2022-1-57.

13. Hoyer J, Van der Heiden C, Portman ME. Psychotherapy for Generalized Anxiety Disorder. Psychiatric Annals. 2011;41(2):87-94. doi:10.3928/00485713-20110203-07.

14. Shoib S, Ahmad J, Wani MA, et al. Depression and anxiety among hyperthyroid female patients and impact of treatment. Middle East Current Psychiatry. 2021; 28:26. doi:10.1186/s43045-021-00107-7.

15. Simon NM, Blacker D, Korbly NB, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism in anxiety disorders revisited: new data and literature review. J Affect Disord. 2002;69(1-3):209-217. doi:10.1016/S0165-0327(01)00378-0.

16. Bunevicius R, Prange AJ Jr. Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity? Curr Opin Psychiatry. 2010 Jul;23(4):363-368. doi:10.1097/YCO.0b013e3283387b50.

17. Bové KB, Watt T, Vogel A, et al. Anxiety and depression are more prevalent in patients with graves' disease than in patients with nodular goitre. Eur Thyroid J. 2014 Sep;3(3):173-178. doi:10.1159/000365211.

18. Ittermann T, Völzke H, Baumeister SE, Appel K, Grabe HJ. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2015 Sep;50(9):1417-1425. doi:10.1007/s00127-015-1043-0.

19. Demet MM, Ozmen B, Deveci A, Boyvada S, Adigüzel H, Aydemir O. Depression and anxiety in hyperthyroidism. Arch Med Res. 2002 Nov-Dec;33(6):552-556. doi:10.1016/s0188-4409(02)00410-1.

20. Radanović-Grgurić L, Filaković P, Barkić J, et al. Depression in patients with thyroid dysfunction. Eur J Psychiatry. 2003;17:133-144.

21. Yalcin MM, Altinova AE, Cavnar B, et al. Is thyroid autoimmunity itself associated with psychological well-being in euthyroid Hashimoto's thyroiditis? Endocr J. 2017 Apr 29;64(4):425-429. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0418.

22. Constant EL, Adam S, Seron X, Bruyer R, Seghers A, Daumerie C. Hypothyroidism and major depression: a common executive dysfunction? J Clin Exp Neuropsychol. 2006 Jul;28(5):790-807. doi:10.1080/13803390591000990.

23. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. Am J Med. 2002 Apr 1;112(5):348-54. doi:10.1016/s0002-9343(02)01022-7.

24. Gulseren S, Gulseren L, Hekimsoy Z, Cetinay P, Ozen C, Tokatlioglu B. Depression, anxiety, health-related quality of life, and disability in patients with overt and subclinical thyroid dysfunction. Arch Med Res. 2006 Jan;37(1):133-139. doi:10.1016/j.arcmed.2005.05.008.

25. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005 Jun;62(6):617-627. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617.

26. Khan A, Plana-Ripoll O, Antonsen S, et al. Environmental pollution is associated with increased risk of psychiatric disorders in the US and Denmark. PLoS Biol. 2019 Aug 20;17(8):e3000353. doi:10.1371/journal.pbio.3000353.

Отримано/Received 14.04.2022
Рецензовано/Revised 05.05.2022
Прийнято до друку/Accepted 08.05.2022

Information about authors
N.V. Pasyechko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: pasyechkonv@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2081-4269
Veronika Kulchinska, graduate student of the Department of Internal Medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health Care of Ukraine, Svobody Square, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com; phone: +38 (097) 848 42 06; https://orcid.org/0000-0003-2048-7576

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Authors' contribution. *Pasyechko N.V.* — conception and design of the study, critical review, final approval of the article; *Kulchinska V.M.* — collection of the material, analysis and interpretation of the data, writing the article.

N.V. Pasyechko, V.M. Kulchinska
I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Anxiety and depression in women of reproductive age with thyroid disease

Abstract. ***Background.*** The problem of pathology of the affective sphere, especially anxiety and depressive disorders, at the present stage of development of society is especially relevant among general medical problems. In recent years, there has also been a pathomorphosis of mental disorders in various somatic and endocrine diseases. A link between thyroid disease and mental disorders, including autoimmune thyroiditis, has been found. Further research on this issue is important. The purpose of this study was to investigate the presence of mental disorders in women with subclinical hypothyroidism and euthyroidism on the background of autoimmune thyroiditis. ***Materials and methods.*** Anxiety and depression were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in 176 women of reproductive age (18 to 44 years) with subclinical hypothyroidism and euthyroidism with autoimmune thyroiditis compared with healthy women. The examination was conducted before the start of therapy for the underlying disease. ***Results.*** It was found that out of the 176 women surveyed, 37.5 % of them had anxiety syndrome, 13.6 % had depression, 10.8 % of women had comorbid anxiety disorder and depression, and 38.1 % of those surveyed had normal results. The group of women with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism was dominated by clinically severe anxiety (40.9 %) and depression (15.1 %), the percentage of detected subclinical anxiety and depression was 7.6 % and 7.6 %, respectively, while the group of women with autoimmune thyroiditis and euthyroidism was dominated by subclinically expressed anxiety (37.1 %) and depression (8.6 %), and the percentage of clinically expressed anxiety and depression was 5.7 % and 1.4 %, respectively. ***Conclusions.*** Anxiety-depressive syndrome is 3.5 times more common in patients with thyroid diseases than in healthy women. There is a direct correlation of weak strength between the level of TSH in women with subclinical hypothyroidism and the number of points scored during the survey on both scales HADS-depression ($r = 0.12$, $p < 0.05$) and HADS-anxiety ($r = 0.14$, $p < 0.05$). There was a direct correlation of weak strength between the level of TPO Ab and the number of points scored during the survey in both scales HADS-depression ($r = 0.17$, $p < 0.05$) and HADS-anxiety ($r = 0.19$, $p < 0.05$).

Keywords: hypothyroidism; autoimmune thyroiditis; anxiety; depression

International Journal of Endocrinology

Оригінальні дослідження
Original Researches

УДК 18.11-006.2:616-056.52:616-08 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1164

Сорокман Т.В., Макарова О.В., Остапчук В.Г.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Діагностичне значення антимюллерового гормону в дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(3):163-168. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1164

Резюме. ***Актуальність.*** *Тривалий час ведеться наукова дискусія щодо діагностичних критеріїв синдрому полікістозних яєчників у підлітків (СПКЯ). Проблема полягає в тому, що у підлітків зазначені критерії зумовлюють особливі діагностичні проблеми у зв'язку з тим, що характеристики нормального статевого дозрівання часто збігаються з ознаками та симптомами СПКЯ. Виникла необхідність у розробці діагностичних критеріїв СПКЯ у підлітків, які би могли бути використані на додаток до запропонованих. Ймовірним додатковим діагностичним критерієм може бути рівень антимюллерового гормону (АМГ).* ***Мета*** *— оцінити показники АМГ у крові дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників.* ***Матеріали та методи.*** *Проведено клініко-анамнестичне та лабораторне обстеження 27 дівчат-підлітків (12–18 років) із СПКЯ. Групу порівняння становили 25 дівчат аналогічного віку без порушень гінекологічного статусу. АМГ визначали в сироватці венозної крові (Gen II ELISA, Beckman Coulter).* ***Результати.*** *Проаналізовано анамнез дівчат-підлітків із СПКЯ: внутрішньоутробна гіпоксія траплялася майже у половини підлітків, патологічний перебіг постнатального періоду спостерігався у 25,9 %, інфекційний індекс становив 4,6, гіпертензійно-гідроцефальний синдром встановлено у 23,8 %, мінімальна церебральна дисфункція — у 28,5 %, вегетативні розлади — у 47,6 %. Більшість обстежених дівчат мали середні показники маси тіла та зросту, інвертований пубертат та дисгармонійний статевий розвиток. Найчастішими симптомами СПКЯ у дівчат були: гіпоменструальний синдром (86,9 %), дермопатія (82,6 %) та гірсутизм (60,8 %). Середній показник АМГ у дівчат із СПКЯ та у групі порівняння становив 3,67 ± 1,00 нг/мл (у дівчат із СПКЯ 4,8 ± 0,9 та у дівчат групи порівняння 3,1 ± 0,7 нг/мл, p < 0,05). У дівчат-підлітків із формою А СПКЯ рівень гормону був найвищий — 6,4 [4,8; 6,9] пг/мл, p < 0,01, що може вказувати на ймовірне діагностичне значення концентрації АМГ.* ***Висновки.*** *У дівчат-підлітків із підозрою на наявність синдрому полікістозних яєчників необхідно проводити повний комплекс обстежень із визначенням рівня антимюллерового гормону як додаткового маркера, особливо за відсутності клінічних проявів гіперандрогенемії.*

Ключові слова: *дівчата-підлітки; антимюллерів гормон; синдром полікістозних яєчників*

Вступ

Одним із найбільш важливих та соціально значущих завдань медичної науки й сучасного суспільства в цілому є збереження репродуктивного потенціалу дівчат-підлітків, оскільки саме від них буде залежати покращення складної демографічної ситуації в нашій країні. Підлітковий вік є критичним періодом онтогенезу, коли може бути маніфестація будь-якої генетично зумовленої патології [1].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — складне генетичне захворювання з сімейним анамнезом, яке на сьогодні визнають найпоширенішою ендокринопатією у жінок репродуктивного віку (5–7 % жінок фертильного віку) [2]. Тривалий час ведеться наукова дискусія щодо діагностичних критеріїв СПКЯ [3]. Жодна рекомендація (консенсус Національного інституту здоров'я США; Роттердамський консенсус Європейського товариства репродукції й ембріології людини

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Сорокман Таміла Василівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та медичної генетики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: t.sorokman@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 664-26-67.
For correspondence: Tamila V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone +38 (050) 664-26-67.
Full list of authors information is available at the end of the article.

(ESHRE), а також консенсус Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM) 2003, 2009 років, Товариства гіперандрогенних станів та СПКЯ (AE PCOS)) не запропонувала таких критеріїв для діагностики СПКЯ у підлітковому віці, які би могли слугувати підставою для точного діагнозу [4–8].

Окремо запропонували свої критерії C. Sultan і F. Paris [9]: оліго- або аменорея протягом двох років після менархе, клінічна гіперандрогенія, біохімічна гіперандрогенія, резистентність до інсуліну або гіперінсулінемія та полікістоз яєчників за результатами ультразвукової діагностики (УЗД).

Проблема полягає в тому, що у підлітків зазначені критерії зумовлюють особливі діагностичні проблеми, адже характеристики нормального статевого дозрівання часто збігаються з ознаками та симптомами СПКЯ. Виникла необхідність у розробці діагностичних критеріїв СПКЯ у підлітків, які би могли бути використані на додаток до запропонованих [10].

Таким додатковим діагностичним критерієм може бути рівень антимюллерового гормону (АМГ) [11]. Синтез АМГ відбувається постійно в клітинах гранульози примордіальних фолікулів незалежно від дня менструального циклу (рис. 1). Інтенсивність синтезу АМГ найбільш точно відображає овариальний резерв та репродуктивні можливості жінки. З віком пул фолікулів зменшується, і вміст АМГ знижується аж до невизначеного рівня в період менопаузи [12]. На сьогодні визначення рівня АМГ визнано найбільш оптимальним тестом оцінки овариального резерву і предиктором менопаузи [13–15].

Мета дослідження — оцінити показники антимюллерового гормону в крові дівчат-підлітків із синдромом полікістозних яєчників.

Матеріали та методи

Проведено клініко-анамнестичне та лабораторне обстеження 27 дівчат-підлітків віком 12–18 років із СПКЯ. Групу порівняння становили 25 дівчат аналогічного віку без порушень гінекологічного статусу. Діагноз СПКЯ встановлювався відповідно до узгоджених критеріїв ASRM/ESHRE [5–8], в адаптації спеціально для підлітків [9]: оліго- або аменорея, клінічна гіперандрогенія (дермопатія, гірсутизм), біохімічна гіперандрогенія, полікістоз яєчників за даними УЗД, інсулінорезистентність та/або гіперінсулінемія (необхідна наявність чотирьох критеріїв із п'яти). Визначення АМГ проводили в сироватці венозної крові за принципом ферментно-посиленого двоступеневого сендвіч-імуноаналізу (Gen II ELISA, Beckman Coulter).

Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою програми Microsoft Excel 2020 на персональному комп'ютері та пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. Для кожного кількісного параметра використовувалися середні значення, стандартні відхилення середнього, максимальні та мінімальні значення. Для якісних даних визначалися показники частоти (%). Перед проведенням порівняльного аналізу усі кількісні дані у досліджуваних групах були перевірені на відповідність до нормального розподілу за допомогою критерію Колмогорова —

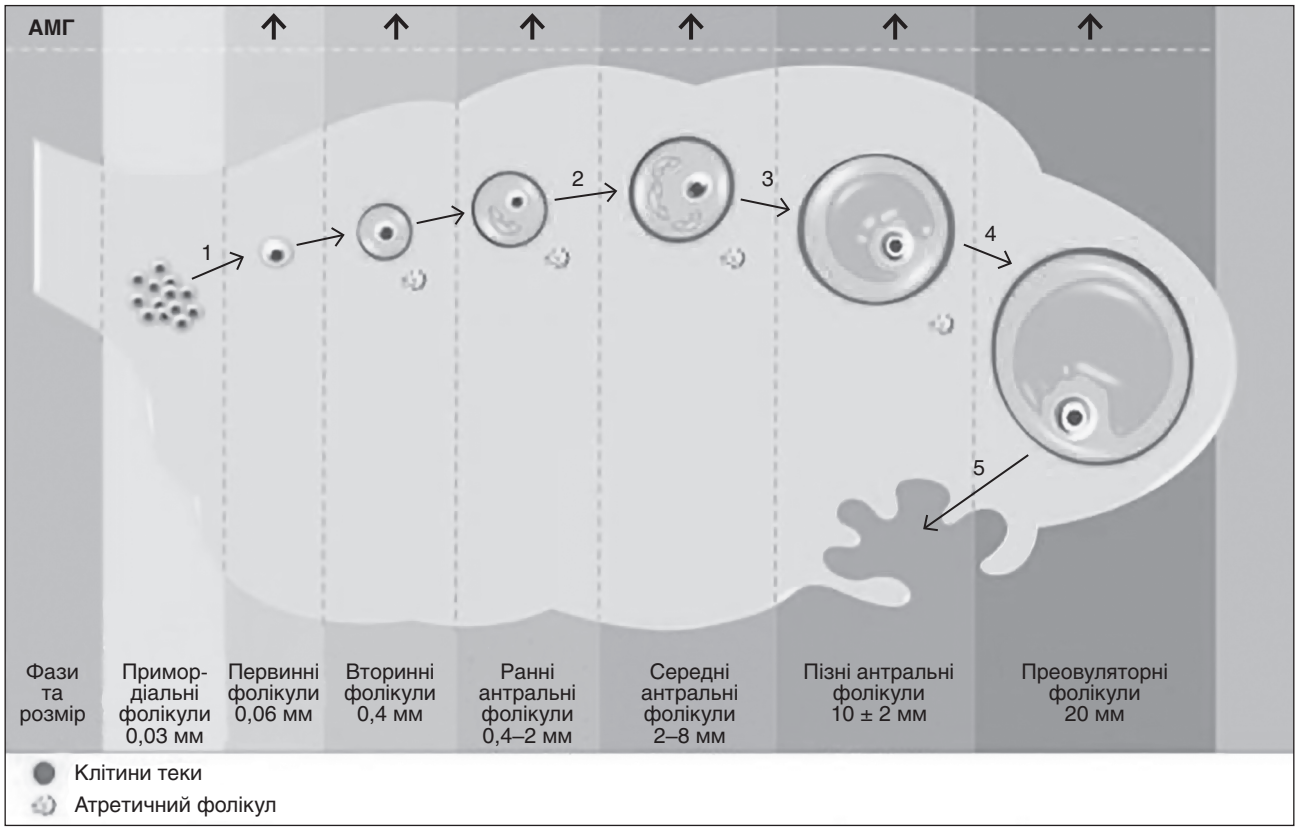


Рисунок 1. Концентрація АМГ у фолікулярній фазі циклу

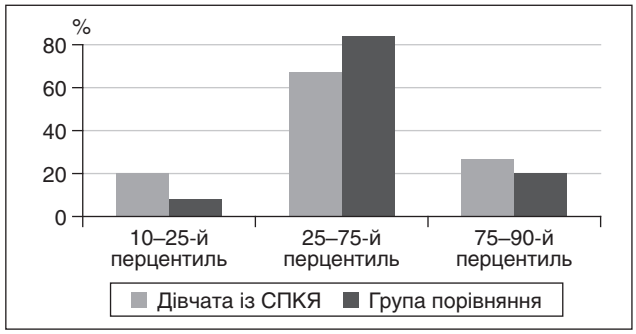


Рисунок 2. Розподіл дівчат за показниками маси тіла

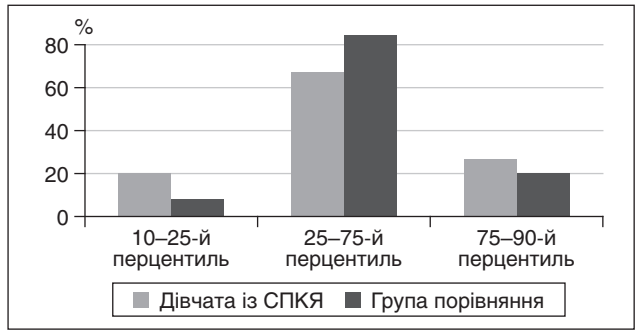


Рисунок 3. Розподіл дівчат за показниками зросту

Смирнова. При рівні значимості $p < 0,05$ (95% рівень значимості) та при $p < 0,01$ (99% рівень значимості) різницю між групами за аналізованими ознаками розцінювали як вірогідну.

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 19.02.2021).

Результати

У всіх підлітків, які перебували під спостереженням, проаналізований анамнез. Внутрішньоутробна гіпоксія траплялася майже у половини підлітків. Нормальні показники маси тіла при народженні (2,5–3,9 кг) мали 81,74 % обстежених, масу тіла менше ніж 2,5 кг — 11,1 % дівчат. Лише у 7,4 % дівчат маса тіла при народженні перевищувала 4,0 кг. Патологічний перебіг постнатального періоду спостерігався у 25,9 %. Інфекційний індекс становив 4,6 % і був вищим, ніж у дівчат із групи порівняння. 48,1 % дівчат із СПКЯ перенесли одну дитячу інфекцію, на дві дитячі інфекції перехворіли 18,5 % дівчат, на три — 7,4 %. Найчастіше дівчата-підлітки хворіли на краснуху (55,5 %), вітряну віспу (29,6 %), епідемічний паротит (7,4 %). Більшість обстежених дівчат мали середні показники маси тіла (рис. 2) та зросту (рис. 3).

У 77,7 % дівчат із СПКЯ спостерігалися захворювання нервової системи (гіпертензійно-гідроцефальний синдром — 23,8 %, мінімальна церебральна дисфункція — 28,5 %, вегетативні розлади — 47,6 %).

Встановлено, що інвертований пубертат (порушення послідовності появи внутрішніх статевих ознак) у дівчат із СПКЯ реєструвався у 3,2 раза частіше, ніж у групі порівняння (25,9 і 8 % відповідно; $P\varphi < 0,001$). У третини обстежених дівчат виявлявся дисгармонійний статевий розвиток (на тлі раннього пубархе виявляли пізні телархе і менархе). У підлітків із СПКЯ спостерігалося помірне відставання статевого розвитку (пізнє телархе — 14,8 % випадків, пізнє менархе — 33,3 %). Ознаки незначного випередження статевого розвитку траплялися у вигляді передчасного (3,7 %), раннього телархе (22,2 %) і раннього менархе (7,4 %).

Найчастішими симптомами СПКЯ у дівчат були: гіпоменструальний синдром (86,9 %), дермопатія (82,6 %) та гірсутизм (60,8 %). Ультразвуковий об'єм яєчників у дівчат із СПКЯ становив 13,8 ± 3,3 см^3 (у дівчат групи порівняння — 8,1 ± 1,2 см^3). При УЗД яєчників у дівчат із СПКЯ виявлялась дрібнокістозна трансформація, персистуючі ретенційні утворення, кількість фолікулів становила 13,5 ± 3,6. Розподіл дівчат за основними показниками СПКЯ наведений на рис. 4.

Середній показник АМГ у дівчат із СПКЯ та у групі порівняння становив 3,67 ± 1,00 нг/мл (у дівчат із СПКЯ 4,8 ± 0,9 та у дівчат групи порівняння 3,1 ± 0,7 нг/мл, $p < 0,05$). При більш детальному аналізі виявлено, що у 12 % підлітків із групи порівняння рівень АМГ був менше ніж 1 нг/мл, тоді як у групі дівчат із СПКЯ тільки одна особа мала такий низький рівень АМГ. Високий рівень АМГ (більше ніж 5 нг/мл) визначено у 70,3 % дівчат із СПКЯ та 4 % дівчат групи порівняння (рис. 5).

Вірогідної залежності концентрації АМГ від маси тіла як у дівчат-підлітків із СПКЯ, так і у дівчат-підлітків групи порівняння нами не встановлено. Однак тенденція до більш високих показників АМГ реєстру-

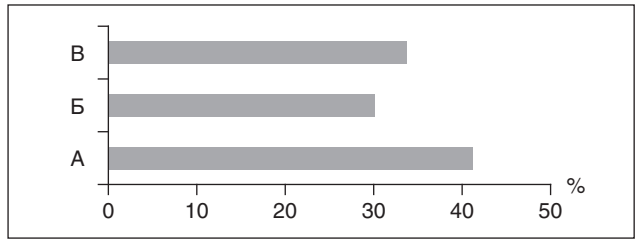


Рисунок 4. Розподіл дівчат за формами СПКЯ

Примітки: А — з менструальною дисфункцією, ультразвуковими ознаками СПКЯ, відсутністю клінічних ознак гіперандрогенемії; Б — з відсутністю менструальної дисфункції, наявністю клінічних ознак гіперандрогенемії та ультразвукових ознак СПКЯ; В — з менструальною дисфункцією, клінічними ознаками гіперандрогенемії та ультразвуковими ознаками СПКЯ

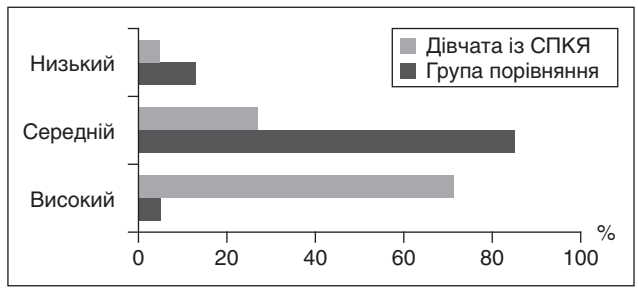


Рисунок 5. Розподіл дівчат залежно від рівня АМГ

валася у дівчат із показниками маси тіла, що відповідають 75–90-му перцентилю. Так, концентрація АМГ у дівчат-підлітків із СПКЯ, маса тіла яких перебувала у 10–25-му перцентилі, становила 3,54 [3,22; 3,88] пг/мл, у 25–75-му перцентилі — 4,14 [3,98; 4,23] пг/мл та у 75–90-му перцентилі — 4,97 [4,22; 5,76] пг/мл. Аналогічна спрямованість концентрації АМГ спостерігалася у дівчат-підлітків групи порівняння.

При аналізі концентрації АМГ у сироватці крові встановлено, що у дівчат-підлітків із формою А СПКЯ (менструальна дисфункція, ультразвукові ознаки СПКЯ, відсутність клінічних ознак гіперандрогенемії) рівень гормону був найвищий — 6,4 [4,8; 6,9] пг/мл, $p < 0,01$, що може вказувати на ймовірне діагностичне значення концентрації АМГ при СПКЯ у дівчат-підлітків. Вірогідно нижчі показники зареєстровані у дівчат із формою Б СПКЯ (з відсутністю менструальної дисфункції, наявністю клінічних ознак гіперандрогенемії та ультразвукових ознак СПКЯ) — 4,2 [3,8; 5,2] пг/мл, $p < 0,01$.

Обговорення

Формування СПКЯ та маніфестація його клінічних проявів часто починаються саме у підлітковому віці [16]. Відомо, що пубертатний вік є періодом важливих змін в організмі, зокрема остаточного становлення репродуктивної функції, дітородного прогнозу та фертильності. Упродовж багатьох років висувалися численні гіпотези щодо причин СПКЯ [17]. Багатьма дослідниками аналізуються фактори, які, ймовірно, впливають на розвиток СПКЯ [18]. У літературі трапляються повідомлення про негативний вплив внутрішньоутробної гіпоксії на стан овариального резерву у дівчат, на подальше їх репродуктивне здоров'я [19–22].

Надлишкова маса тіла і ожиріння діагностувалися у кожної десятої хворої на СПКЯ. Анамнестичний аналіз проведеного нами дослідження також виявив вищу частоту гіпоксичного ураження в перинатальному періоді, більш високий інфекційний індекс у ранньому дитинстві, значну поширеність хвороб центральної нервової системи у групі дівчат-підлітків із СПКЯ. Часті різноманітні дитячі інфекції і простудні захворювання свідчать не тільки про зниження неспецифічного імунітету, але й про розлади адаптаційно-компенсаторних реакцій.

Відомо, що аномально повільний ріст первинних фолікулів призводить до збільшення кількості клітин, які продукують АМГ. Цей гормон був виділений та очищений лише у 1984 році. Гени АМГ та його рецептора були секвеновані та клоновані у 1986 та 1994 роках відповідно [23]. АМГ-RII є трансмембранним білком, що експресується у мезенхімальних клітинах мюллерової протоки, клітинах гранульози яєчника, клітинах Сертолі та Лейдинга яєчка [24]. Димерний глікопротеїн АМГ (родина трансформуючого фактора росту β) кодується геном, що складається з п'яти екзонів [25], який локалізується на хромосомі 19p13.3. АМГ зв'язується зі специфічним рецептором II типу (АМГ-RII), ген якого розташований на хромосомі 12 p13 [26, 27]. Продукований клітинами гранульози яєчників, АМГ відображає кількість преантральних та антральних фолікулів. Визначено, що продукція АМГ продовжується до досягнення фолікулом діаметра 8 мм. При збільшенні числа антральних фолікулів продукція АМГ зростає, і тому його рівень у сироватці при СПКЯ виявляється підвищеним [28]. Отже, висока секреція яєчниками АМГ унаслідок надмірного зростання фолікулів може вважатися важливою ознакою СПКЯ [29].

АМГ справляє інгібуючу дію на раннє рекрутування фолікулів, запобігаючи потраплянню примордіальних фолікулів у пул, що росте, і, таким чином, передчасному виснаженню фолікулів/ооцитів. Можливостей у клінічному застосуванні АМГ багато, однак є труднощі через деякі біологічні особливості цієї молекули [30–32]. По-перше, існує молекулярна неоднорідність рівня циркулюючого АМГ з нерозщепленою біологічно неактивною формою та розщепленою біологічно активною формою [33, 34]. Складність полягає в тому, що на сьогодні в усьому світі існують різні імуноферментні аналізи, які використовують різні моноклональні антитіла та різні стандарти [35]. Невідповідність між тестами пояснює відсутність у літературі узгоджених еталонних значень та порогів прийняття рішень.

P. Pigny та співавт. [36] підтвердили високу специфічність (92 %) та чутливість (67 %) підвищеного рівня АМГ як діагностичного критерію СПКЯ. Пороговий рівень гормону в сироватці приймався рівним 84 нг/мл. За даними D. Dewailly та співавт. [37], пороговим рівнем є 5 нг/мл (чутливість — 92 %, специфічність — 97 %). Подібні дані були отримані іншими авторами [38]. За даними R. Hart та співавт. [39], специфічність підвищеного рівня АМГ для прогнозування СПКЯ у підлітків становить < 70 %, а чутливість — 50 %. Отже, пороговий рівень АМГ у підлітків не визначений остаточно; його концентрація у сироватці перебуває в широких межах і залежить від чутливості та специфічності методу визначення. Окрім того, інтерпретація повинна проводитися в контексті не тільки віку та статі, але й стадії розвитку та статевого дозрівання дитини.

Оскільки підвищений АМГ у сироватці не відноситься до морфології яєчників, стан із високим рівнем АМГ можна означити терміном «полікістозно подібна аномалія», яка могла би бути віднесеною до третьої ознаки Роттердамської класифікації [40].

У зв'язку з вищевикладеним необхідне більш глибоке вивчення діагностичної цінності та інформативності концентрації АМГ у дівчат-підлітків із СПКЯ.

Висновки

У дівчат-підлітків із підозрою на наявність синдрому полікістозних яєчників необхідно проводити повний комплекс обстежень із визначенням рівня антимюллерового гормону як додаткового маркера, особливо за відсутності клінічних проявів гіперандрогенемії.

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

Внесок авторів у підготовку статті. *Сорокман Т.В.* — концепція, дизайн дослідження, редагування тексту; *Макарова О.В.* — обстеження хворих, написання статті; *Остапчук В.І.* — набір хворих, обстеження, написання статті.

References

1. Mills MC, Tropf FC, Brazel DM, et al. Identification of 371 genetic variants for age at first sex and birth linked to externalising behaviour. Nat Hum Behav. 2021 Dec;5(12):1717-1730. doi: 10.1038/s41562-021-01135-3.

2. Sadeeqa S, Mustafa T, Latif S. Polycystic Ovarian Syndrome-Related Depression in Adolescent Girls: A Review. J Pharm Bioallied Sci. 2018;10(2):55-59. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_1_18.

3. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Endocr Rev. 2016;37(5):467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104.

4. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. Bethesda, Maryland: NIH; 2012.

5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098.

6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004 Jan;81(1):19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.

7. Zhang HY, Zhu FF, Xiong J, Shi XB, Fu SX. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. BJOG. 2009;116(12):1633-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02347.x.

8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al.; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009;91(2):456-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.

9. Sultan C, Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. Fertil Steril. 2006;86 Suppl 1:S6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.015.

10. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. Endocr Rev. 2015;36(5):487-525. doi:10.1210/er.2015-1018.

11. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, et al. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12507. doi: 10.3390/ijms222212507.

12. Silva MSB, Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. Cell Mol Life Sci. 2021;78(1):1-16. doi:10.1007/s00018-020-03576-x.

13. Caanen MR, Peters HE, van de Ven PM, et al. Anti-Müllerian Hormone Levels in Adolescence in Relation to Long-term Follow-up for Presence of Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(3):e1084-e1095. doi: 10.1210/clinem/dgaa949.

14. Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome – implications for pathophysiology and therapy. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019;14(2):131-143. doi :10.1080/17446651.2019.1576522.

15. Yates AP, Jopling HM, Burgoyne NJ, Hayden K, Chaloner CM, Tetlow L. Paediatric reference intervals for plasma anti-Müllerian hormone: comparison of data from the Roche Elecsys assay and the Beckman Coulter Access assay using the same cohort of samples. Ann Clin Biochem. 2019;56(5):536-547. doi:10.1177/0004563219830733.

16. Abdolahian S, Tehrani FR, Amiri M, et al. Effect of lifestyle modifications on anthropometric, clinical, and biochemical parameters in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord. 2020;20(1):71. doi:10.1186/s12902-020-00552-1.

17. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. Int J Mol Sci. 2022;23(2):583. doi: 10.3390/ijms23020583.

18. Bani Mohammad M, Majdi Seghinsara A. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(1):17-21. doi:10.22034/APJCP.2017.18.1.17.

19. Rao P, Bhide P. Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. Ther Adv Reprod Health. 2020;14:2633494120913032. doi:10.1177/2633494120913032.

20. Kim KW. Unravelling Polycystic Ovary Syndrome and Its Comorbidities. J Obes Metab Syndr. 2021;30(3):209-221. doi:10.7570/jomes21043.

21. Mimouni NEH, Paiva I, Barbotin AL, et al. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. Cell Metab. 2021;33(3):513-530.e8. doi:10.1016/j.cmet.2021.01.004.

22. Cutillas-Tolín A, Arense-Gonzalo JJ, Mendiola J, et al. Are Dietary Indices Associated with Polycystic Ovary Syndrome and Its Phenotypes? A Preliminary Study. Nutrients. 2021;13(2):313. doi:10.3390/nu13020313.

23. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12507. doi:10.3390/ijms222212507.

24. Owens LA, Kristensen SG, Lerner A. et al. Gene Expression in Granulosa Cells From Small Antral Follicles From Women With or Without Polycystic Ovaries. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(12):6182-6192. doi:10.1210/jc.2019-00780.

25. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92(1):240-5. doi: 10.1210/jc.2006-1582.

26. Guedikian AA, Lee AY, Grogan TR, et al. Reproductive and metabolic determinants of granulosa cell dysfunction in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2018;109(3):508-515. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.11.017.

27. Xing C, Zhang J, Zhao H, He B. Effect of Sex Hormone-Binding Globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, Manifestations, Genetics, and Treatment. Int J Womens Health. 2022;14:91-105. doi:10.2147/IJWH.S344542.

28. Ran Y, Yi Q, Li C. The Relationship of Anti-Mullerian Hormone in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Different Subgroups. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021;14:1419-1424. doi:10.2147/DMSO.S299558.

29. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, et al. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. Nat Med. 2018;24(6):834-846. doi:10.1038/s41591-018-0035-5.

30. Kanakatti Shankar R, Dowlut-McElroy T, Dauber A, Gomez-Lobo V. Clinical Utility of Anti-Mullerian Hormone in Pediatrics. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(2):309-323. doi:10.1210/clinem/dgab687.

31. Zhou S, Lu D, Wen S, Sheng Y, Kang D, Xu L. Elevated Anti-Müllerian Hormone Levels in Newborns of Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis Based on Observational Studies. Reprod Sci. 2022;29(1):301-311. doi:10.1007/s43032-021-00652-w.

32. Ahmed N, Batarfi AA, Bajouh OS, Bakhashab S. Serum Anti-Müllerian Hormone in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Association with Clinical Symptoms. Diagnostics (Basel). 2019;9(4):136. doi:10.3390/diagnostics9040136.

33. Gorsic LK, Kosova G, Werstein B, et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(8):2862-2872. doi:10.1210/jc.2017-00612.

34. Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydin Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 Dec;92(12):1369-74. doi: 10.1111/aogs.12247.

35. Owens LA, Kristensen SG, Lerner A, et al. Gene Expression in Granulosa Cells From Small Antral Follicles From Women With or Without Polycystic Ovaries. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(12):6182-6192. doi:10.1210/jc.2019-00780.

36. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Mar;91(3):941-5. doi: 10.1210/jc.2005-2076.

37. Dewailly D, Barbotin AL, Dumont A, Catteau-Jonard S, Robin G. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:641. doi:10.3389/fendo.2020.00641.

38. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, et al. Individual levels of antimullerian hormone in the serum of healthy girls are maintained in childhood and adolescence: a longitudinal cohort study. Hum Reprod. 2012;27(3):861-866. doi: 10.1093/humrep/der435.

39. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, et al. Serum antimullerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). Fertil Steril. 2010;94(3):1118-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.002.

40. Song DK, Oh JY, Lee H, Sung YA. Differentiation between polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology by means of an anti-Müllerian hormone cutoff value. Korean J Intern Med. 2017;32(4):690-698. doi:10.3904/kjim.2016.038.

Отримано/Received 06.04.2022
Рецензовано/Revised 29.04.2022
Прийнято до друку/Accepted 05.05.2022

Information about authors
T.V. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7615-3466.
O.V. Makarova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: makhelen2010@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3348-2440
V.G. Ostapchuk, PhD, Assistant at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Authors contributions. *Sorokman T.V.* — conception and design of the study, editinf of the article; *Makarova O.V.* — examination of the patients, writing of the article; *Ostapchuk V.G.* — selection and examination of the patients, writing the article.

T.V. Sorokman, O.V. Makarova, V.G. Ostapchuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Diagnostic value of anti-Mullerian hormone in adolescent girls with polycystic ovary syndrome

Abstract. ***Background.*** Scientific debate continues on the diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in adolescents (PCOS). In adolescents these criteria cause special diagnostic problems due to the fact that the characteristics of normal puberty often coincide with the signs and symptoms of PCOS. There is a need to develop diagnostic criteria for PCOS in adolescents, which could be used in addition to those proposed. A possible additional diagnostic criterion may be the level of anti-Mullerian hormone (AMH). The purpose of the study is to assess the levels of anti-Mullerian hormone in the blood of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. ***Materials and methods.*** A clinical-anamnestic and laboratory study of 27 adolescent girls (12–18 years) with PCOS was conducted. The comparison group consisted of 25 girls of the same age without gynecological disorders. Determination of AMG was performed in venous serum (Gen II ELISA, Beckman Coulter). ***Results.*** The anamnesis of adolescent girls with PCOS was analyzed: intrauterine hypoxia occurred in almost half of adolescents, pathological course of the postnatal period was observed in 25.9 %, infectious index was 4.6, hypertensive-hydrocephalic syndrome was found in 23.8 %, minimal cerebral dysfunction 28.5 %, autonomic disorders — in 47.6 %, most of the surveyed girls had average body weight and height, inverted puberty and disharmonious sexual development. The most common symptoms of PCOS in girls were: hypomenstrual syndrome (86.9 %), dermopathy (82.6 %) and hirsutism (60.8 %). The mean AMG in girls with PCOS and in the comparison group was 3.67 ± 1.0 ng/ml (in girls with PCOS 4.8 ± 0.9 and in girls in the comparison group 3.1 ± 0.7 ng/ml, $p < 0.05$). Adolescent girls with form A PCOS had the highest hormone levels — 6.4 [4.8; 6.9] pg/ml, $p < 0.01$, which may indicate a probable diagnostic value of AMG concentration. ***Conclusions.*** Adolescent girls with suspected polycystic ovary syndrome should have a complete set of tests to determine the level of anti-Mullerian hormone as an additional marker, especially in the absence of clinical manifestations of hyperandrogenemia.

Keywords: adolescent girls; anti-Mullerian hormone; polycystic ovary syndrome

International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
Literature Review

УДК 616-089.843:612.1:618.38 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1165

Тронько М.Д., Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Соколова Л.К., Пушкарьов В.В.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Епігенетика, клітинний цикл та метаболізм стовбурових клітин. Формування інсулін-продукуючих клітин

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(3):169-179. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1165

Резюме. *Диференціація стовбурових клітин (SC) вимагає низки перебудов хроматину для встановлення клітинної ідентичності. Посттрансляційні модифікації гістонів зазвичай регулюють динаміку гетерохроматину. Гістони піддаються різним модифікаціям, таким як ацетилювання, метилювання, фосфорилювання та убіквітинування, і таким чином сприяють регуляції стану хроматину та транскрипційній активності. Хімічно стабільний патерн метильованих гістонів сприяє клітинній пам'яті щодо зовнішніх стимулів, підтримуючи рівні транскрипції адаптивних генів навіть після усунення сигналів навколишнього середовища. Модифікації хроматину відіграють важливу роль у дозріванні клітин острівців підшлункової залози, встановленні схеми секреції, яка стимулює регуляцію секреції інсуліну. МікроРНК, клас ендогенних малих некодуючих РНК в еукаріотів, є важливими регуляторами експресії генів на рівні посттранскрипційних механізмів. МікроРНК регулюють секрецію інсуліну, розвиток підшлункової залози та диференціювання β-клітин. Плюрипотентні SC характеризуються високою швидкістю проліферації, здатністю до самовідновлення та потенціалом диференціації у різні типи клітин. Ця швидка проліферація зумовлена модифікованим клітинним циклом, який дозволяє клітинам швидко переходити від синтезу ДНК до поділу клітини за рахунок скорочення часу проміжних (G1 і G2) фаз. Канонічний сигнальний шлях WNT/β-катеніну характеризується як основний драйвер росту та проліферації клітин. Під час G1 сигналінг WNT індукує перехід до S-фази. Порівняно з їхніми соматичними аналогами плюрипотентні SC демонструють високу швидкість гліколізу, подібну до аеробного гліколізу в ракових клітинах, — явище, відоме як ефект Варбурга, яке є важливим для підтримки властивостей SC. У стовбурових клітинах позаклітинне надходження Ca^{2+} в цитоплазму опосередковується головним чином депо-керованими Ca^{2+}-каналами. Показано, що позаклітинний кальцій сприяє проліферації SC, а отже, може брати участь в трансплантаційній терапії.*

Ключові слова: *стовбурові клітини; епігенетичні модифікації; клітинний цикл; метаболізм; іони кальцію; інсулін-продукуючі клітини*

Епігенетика стовбурових клітин

Диференціація ембріональних стовбурових клітин (embryonic stem cells — ESC) потребує низки перебудов хроматину для встановлення клітинної ідентичності. Ситуація значно ускладнюється, коли індукується диференціація від соматичної клітини до плюрипотентних стовбурових клітин (SC) і далі до бажаного типу клітин шляхом маніпулювання певними генами [1, 2]. Посттрансляційні модифікації гістонів зазвичай регулюють динаміку гетерохроматину. Гістони зазнають різних модифікацій, таких як ацетилювання, метилювання, фосфорилювання та убіквітинування, і таким чином сприяють регуляції стану хроматину та транскрипційній активності [3]. Хімічно стабільний патерн метильованих гістонів сприяє клітинній пам'яті щодо зовнішніх стимулів, підтримуючи рівні транскрипції адаптивних генів навіть після усунення сигналів довкілля. Найважливішими репресивними модифікаціями транскрипції є метилювання гістону 3 за залишками лізину 9 та 27 (H3K9me та H3K27me)

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Пушкарьов Володимир Михайлович, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com
For correspondence: Volodymyr Pushkarev, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

[4]. У ссавців еухроматична гістон-лізинова N-метилтрансфераза 2 (EHMT2/G9a, Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2 (EHMT2), також відома як G9a) та G9a-зв'язана метилтрансфераза (GLP/Eu-HMTase1, Euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1, також відома, як G9a-like protein (GLP)) переважно регулюють моно- та диметилювання H3K9 і мають важливе значення для ембріогенезу [5]. SETDB1 (SET domain bifurcated histonelysine methyltransferase), лізинметилтрансфераза 1A (KMT1A/SUV39H1 (suppressor of variegation 3–9 homolog 1)) та лізинметилтрансфераза 1B (KMT1B/SUV39H2) каталізують триметилювання H3K9 (H3K9me3), H3K9me2/3 і розпізнаються гетерохроматиновим білком 1 (HP1), який завдяки автоолігомеризації та взаємодії з іншими репресивними модифікаціями забезпечує компактизацію, розширення та успадкування гетерохроматину [6]. Репресивна платформа, утворена H3K9me2/3-гістоном і HP1 метилтрансферазами, сприяє метилюванню ДНК і підтриманню низького рівня ацетилювання гістонів [7]. Ділянки H3K9me3-маркованого гетерохроматину можуть мати фізично конденсовану структуру, яка слугує для пригнічення генів, кодуючих білок у факультативному гетерохроматині [4]. Зокрема, конкретні гени диференційованих клітин, отримані з ентодерми, показали втрату H3K9me3 у лінеажі печінки та підшлункової залози [7]. PRC2 (polycomb repressive complex 2) депонує метильні групи на H3K27, які можуть блокувати ініціювання транскрипції. Показано, що PRC2 є важливим для функціональної регуляції β-клітин у підшлунковій залозі та для їх дедиференціації. Можливо, метаболічні зміни, що індукують появу цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, впливають на регуляцію, що здійснюється PRC2 в структурі хроматину [8].

Ефект H3K9- та H3K27-HMT компенсується родиною деметилаз, що містять домен Jumonji (JMJC), при цьому родина JMJD2/KDM4 (histone lysine demethylase subfamily 4) демонструє активність щодо залишків H3K9me2/me3 (а також метильованого H3K36), а білки JMJD1/KD проявляють активність щодо H3K9me2/1 [9, 10]. Білки KDM6A/UTX (Lysine-specific demethylase 6A, також відома як Ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, X chromosome) та DM6B/JMJD3 можуть функціонувати через свій каталітичний домен як деметилази гістонів за залишками H3K27. Обидва білки продемонстрували важливу роль у клітинній диференціації [11, 12].

Модифікації хроматину можуть відіграти важливу роль у повному дозріванні клітин острівців підшлункової залози і, відповідно до функціональної взаємодії, встановити схему секреції, яка стимулює регуляцію секреції інсуліну у здорових осіб. МікроРНК, клас ендогенних малих некодуючих РНК в еукаріотів, є важливими регуляторами експресії генів на рівні посттранскрипційних механізмів. МікроРНК регулюють секрецію інсуліну, розвиток підшлункової залози та диференціювання β-клітин. Однак функція мікроРНК у формуванні інсулін-продукуючих клітин з дорослих SC вивчена недостатньо [13]. Метилювання ДНК відіграє вирішальну роль у розвитку β-клітин та регуляції генів. У декількох роботах висвітлено важливу роль ключових епігенетичних модифікаторів, таких як ДНК-метилтрансфераза 1 (DNMT1), під час розвитку підшлункової залози, а також показано, як порушення їх регуляції може призвести до прогресування ЦД. Наприклад, миші з DNMT3A-KO β-клітинами демонструють аберантну експресію основних метаболічних генів, необхідних для розвитку, таких як гексокіназа 1 (HK1) та лактатдегідрогеназа A (LDHA), що призводить до дефекту стимульованої глюкозою секреції інсуліну в постнатальній фазі. Стан метилювання ДНК промоторів генів, що регулюють специфікацію підшлункової залози, таких як *INS*, також важливий для регулювання маси та функцій β-клітин під час старіння. Інактивація специфічної для β-клітин ДНК метилтрансферази DNMT1 призводить до втрати маси β-клітин та супутньої трансдиференціації в α-клітини [11].

Взаємоперетворення між тісно пов'язаними ембріональними станами допомогли зрозуміти механізми епігенетичного контролю ембріогенезу. Іншим, більш радикальним перетворенням клітин є перепрограмування соматичних клітин на індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC) або за допомогою перенесення ядер соматичних клітин (SCNT — Somatic cell nuclear transfer) [14]. Обидва методи перепрограмування залучають глобальну реконфігурацію патерна експресії генів, викликану епігенетичним ремоделюванням [15], і ці методи виявили потужні епігенетичні бар'єри, які стримують конверсію клітин. Хроматин інтенсивно реорганізується під час перепрограмування [16], оскільки взаємодії енхансер — промотор і активні та репресивні послідовності встановлюють нові контакти та змінюють порядок транскрипційної програми [17, 18]. Під час перепрограмування соматичних клітин ектопічні трансгени плюрипотентності OCT4, SOX2, KLF4 і c-Myc повторно з'єднують таргетні енхансери з промоторами для зміни схеми транскрипції [19]. Та більш важливо, що під час цього процесу реорганізація хроматину відбувається до або незалежно від змін експресії генів. Зміни доступності хроматину часто передують змінам експресії генів, здебільшого на декілька днів [20, 21].

Загалом соматичні клітини зазвичай мають вищий рівень репресивних ознак, кількість яких зменшується під час перепрограмування до плюрипотентності. Вітамін C покращує перепрограмування соматичних клітин до плюрипотентності шляхом модуляції білків, які містять домени TET і JMJ [22], що призводить до деметилювання ДНК і H3K36me2/3. Інші репресивні епігенетичні ознаки були ідентифіковані як основні бар'єри для перепрограмування [23], зокрема репресивна модифікація гістонів H3K9me3, яка перерозподіляється під час перепрограмування iPSC. Метилтрансферази є низхідними мішенями BMP і є детермінантою для генерації iPSC, регулюючи стани метилювання в центральних локусах плюрипотентності [24]. Втрата H3K9 метилтрансферази — SETDB1 (SET domain bifurcated histone lysine methyltransferase 1) або її кофактора TRIM28 (Tripartite motif-containing 28)

призводить до посилення перепрограмування [25], хоча в кінцевому підсумку це може бути шкідливим, оскільки викликає спонтанну диференціацію отриманих iPSC [26]. Інші ферменти, що модифікують H3K9me3, також порушують перетворення соматичних клітин в iPSC, включаючи SUV39H1/2 і EHMT2 (G9a), а також H3K79me3 метилтрансферазу DOT1L (Disruptor of telomeric silencing 1-like). Однак регуляція репресивних гістонів є більш тонкою, ніж просто репресивні механізми, що перешкоджають перепрограмуванню. Перепрограмування є багатофазною програмою, і однією з найперших фаз є широкомасштабне пригнічення програми експресії соматичних генів [20, 21, 27]. Епігенетичні регулятори під час перепрограмування мають контекстно-специфічні та часоспецифічні ефекти. Наприклад, нокдаун корепресорів Ncor1/Ncor2 (nuclear receptor co-repressor 1/2, також відомий як thyroid-hormone- and retinoic-acid-receptor-associated co-repressor 1 (TRAC-1)) перешкоджає раннім стадіям перепрограмування через знижену супресію соматичних генів, але сприяє пізнім стадіям через зниження репресії генів, повязаних з плюрипотентністю [28]. Подібну картину спостерігали для гістонової деметилази H3K27 — KDM6B (JMJD3) [29] і H3K27me3 метилтрансферази EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) [30]. Інші епігенетичні регулятори можуть бути сприятливими в обох фазах, хоча й використовують різні механізми для досягнення цього ефекту. Наприклад, убіквітиназа RYBP (RING1 and YY1-binding protein) H2AK119 (histone H2A on lysine 119) взаємодіє з комплексом PRC1 для пригнічення соматичної програми через гістон-деметилазу KDM2B, але кооперується з OCT4, активуючи плюрипотентну програму [31]. Епігенетичні регулятори можуть бути чимось на кшталт двостороннього меча для перепрограмування соматичних клітин [31, 32].

Отже, епігенетична регуляція є однією з ключових подій у перепрограмуванні та диференціації стовбурових клітин.

Особливості клітинного циклу стовбурових клітин

Плюрипотентні SC (PSC) характеризуються високою швидкістю проліферації, здатністю до самовідновлення та потенціалом диференціації у всі три зародкових листки. Ця швидка проліферація зумовлена сильно модифікованим клітинним циклом, який дозволяє клітинам швидко переходити від синтезу ДНК до поділу клітини за рахунок скорочення часу проміжних (gap — G1 і G2) фаз (рис. 1). Наприклад, у ранніх клітинах ембріона Xenopus клітинний цикл триває всього 30 хв. Соматичні клітини зазвичай мають тривалість клітинного циклу близько 24 годин, при цьому значний час проводять у фазі G1, яка триває близько 11 годин. Однак ESC, отримані з ICM ембріона людини, що розвивається, мають клітинний цикл приблизно 16 годин із лише тригодинною фазою G1 [33, 34].

PSC мають скорочену фазу G1 і коротку тривалість клітинного циклу. Здатність до самовідновлення регулюється циклінами D і цикліном E, а також їх каталітичними партнерами CDK2, CDK4 і CDK6. PSC більш чутливі до сигналів диференціювання у фазі G1 унаслідок пермісивності середовища хроматину, тоді як у фазах S, G2 та M вони несприйнятливі до цих сигналів. Як тільки клітини диференціюються в напрямку ембріональних зародкових листків і виходять з плюрипотентного стану, тривалість їх фази G1 і клітинного циклу збільшується. Спонтанній диференціації можуть сприяти інгібітори клітинного циклу, такі як p15, p16 або p21. З іншого боку, ефективність перепрограмування можна підвищити за рахунок надмірної експресії цикліну B1/CDK1, цикліну D/CDK4/6 і цикліну E/A/CDK2 або зменшити через надмірну експресію інгібіторів клітинного циклу — p15, p16 і p21 (за Jirawatnotai et al., 2020).

Ранні дослідження з використанням mESC визначили, що багато ключових регуляторів клітинного циклу, що регулюють цикл соматичних клітин, були змінені або відсутні в mESC. Аналіз цього модифікованого циклу SC був складним через міцний зв'язок між швидкою проліферацією та плюрипотентністю, оскільки порушення клітинного циклу або факторів плюрипотентності призводять до диференціації [33, 35].

Клітинний цикл характеризується складною взаємодією циклінів, циклінзалежних кіназ (Cdk), інгібіторів циклінзалежної кінази (Cdkn), білків-кишень (pocket) родини ретинобластоми та багатьох додаткових факторів. Ця складна мережа забезпечує організовану систему, за допомогою якої клітина може рости та ділитися на дві дочірні клітини [36]. Залежно від типу клітини час, необхідний проліферуючим клітинам для поділу, зазнає змін, і в основному це здійснюється завдяки модуляції регуляторів клітинного циклу. Найважливішим механізмом контролю клітинного циклу, який відсутній у mESC, є добре охарактеризована точка рестрикції, присутня в кінці фази G1 [37]. Ця контрольна точка служить для перевірки того, що внутрішньоклітинне і позаклітинне середовище є сприятливим для прогресування клітинного циклу і, зрештою, для виживання отриманого клітинного потомства. Якщо будь-яке середовище несприятливе, клітини не будуть продовжувати S-фазу, зупиняючи реплікацію та поділ ДНК.

Канонічний цикл соматичних клітин складається зі стадії синтезу ДНК (S-фаза) і стадії клітинного поділу (M-фаза), що перемежовуються двома проміжними фазами — G1 (між фазою M і фазою S) і G2 (між фазою S і фазою M) (рис. 1) [37]. Клітинний цикл у першу чергу регулюється дією комплексів циклін/Cdk, що виявляють осциляційну активність, яка контролює важливі регулятори клітинного циклу, що сприяють переходу від однієї фази до іншої. Циклін D разом зі своїми партнерами Cdk — Cdk4/6 проявляє високу активність у фазі G1, тоді як циклін E з Cdk2 активний під час пізньої фази G1 та фази S. Циклін A з Cdk2 переважно активний у фазі S і G2, тоді як циклін B з Cdk1 регулює фази G2 і M. Упорядкована поява та зникнення цих регуляторних білків необхідні для того, щоб синтез ДНК передував поділу клітини для контролю точного розміру і цілісності генома. Таким

чином, осциляційна активність споріднених, але різних комплексів циклін/Cdk керує клітинним циклом, спрямовуючи його в одному напрямку за допомогою механізму, що включає активацію та деструкцію окремих мішеней, які регулюють характерні аспекти кожної фази клітинного циклу [37].

Навпаки, клітини ембріональних SC миші демонструють клітинний цикл, у якому фаза G1 сильно скорочена, що дозволяє клітині швидко переходити від поділу клітини (фаза M) до синтезу ДНК (фаза S) (рис. 1). Крім того, типова осциляційна активність комплексів циклін/Cdk, яка спостерігається в циклі соматичних клітин, відсутня, хоча клітини mES все ще проходять цикл [38]. Під час скороченої фази G1, що спостерігається в mESC, циклін D1 і D3 експресується на низьких рівнях, при цьому Cdk6 є переважним партнером. Навпаки, активність циклін E/Cdk2 і циклін A/Cdk2 є настільки високою протягом усього клітинного циклу ESC, що вона вважається незалежною від клітинного циклу. Єдиним винятком є мітотичний циклін B, його активність разом з Cdk1 досягає піку під час фази G2/M і є низькою протягом інших фаз клітинного циклу mESC [39].

Ключовим регулятором фази G1 є білок ретинобластоми (RB) [34], який контролює точку звірки (чек-пойнт), тим самим запобігаючи входженню у фазу S. Цей контроль здійснюється шляхом зміни статусу фосфорилювання RB. Коли клітина входить в G1, RB знаходиться в активному (нефосфорильованому) стані і блокує транскрипцію ключових генів фази G1/S, гальмуючи проходження через точку контролю. Фосфорилювання RB у фазі G1 знижує його інгібуючу активність, дозволяючи клітинам подолати чек-пойнт і увійти у фазу S. RB зв'язується з транскрипційним фактором E2F, контролюючи експресію регуляторів клітинного циклу фази G1/S, таких як циклін E, циклін A і Cdk2. Сімейство факторів E2F, яке складається з восьми членів, поділено на дві підкатегорії — активатори та репресори. На ранній фазі G1 активний RB (нефосфорильований) утворює комплекс з E2F-репресором і зв'язується з промоторами таргетних генів, залучаючи гістондеацетилази для пригнічення їх транскрипції. RB також безпосередньо пригнічує активність E2F-активатора шляхом зв'язування та запобігання утворенню активного комплексу [35].

Важливо відзначити, що фактори плюрипотентності OCT-3/4 інтегрують стовбуровість з клітинним циклом, пришвидшуючи останній. OCT-3/4 відіграють важливу роль у підтримці різних фаз клітинного циклу в ESC — у кооперації з SOX-2 регулюють активність циклін D/Cdk через мікроРНК-302, забезпечуючи скорочення фази G1. OCT-3/4 пригнічують активність основного інгібітора циклу p21 безпосередньо, впливаючи на його експресію, і опосередковано, інгібуючи активатор експресії p21 — p53. OCT-3/4 позитивно регулює експресію E2F3a, який посилює експресію циклін A та Cdk1. OCT-3/4 також позитивно регулюють циклін F, який сприяє міграції циклін B у ядро клітини, тим самим стимулюючи G2/M перехід [35].

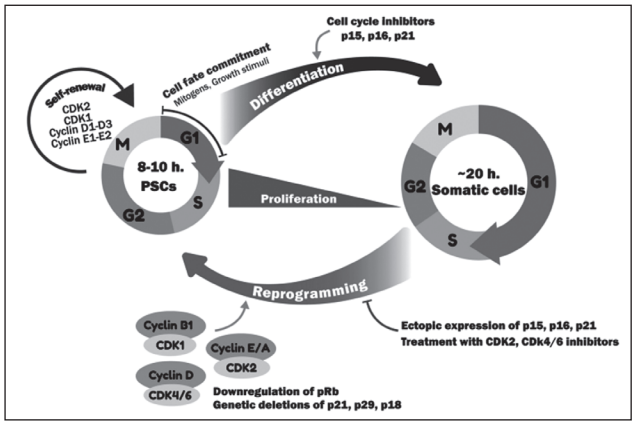


Рисунок 1. Роль регуляторів клітинного циклу у визначенні долі плюрипотентних стовбурових клітин

Клітинний цикл і диференціація плюрипотентних стовбурових клітин

У mESC RB перебуває у постійно гіперфосфорильованій (неактивній) формі через високу активність комплексів циклін/Cdk, які фосфорилюють RB, у поєднанні зі зниженням рівня фосфатаз, таких як протеїнфосфатаза PP-1 [36]. Оскільки RB неактивний, не відбувається репресії активатора E2F, а репресори E2F не утворюють супресивного комплексу з RB. Це призводить до високого рівня експресії Cyclin E/Cyclin A і Cdk2, що, у свою чергу, додатково пригнічує активність RB. Втрата репресивної активності RB призводить до інактивації контрольної точки G1/S, що дозволяє клітинам mES швидко вступати в S-фазу майже відразу після поділу клітини. У hPSC активність CDK є циклічною, і інгібітори CDK експресуються, хоча й на нижчих рівнях, ніж у соматичних клітинах. Через це RB не фосфорилюється конститутивно, що призводить до функціонування точки рестрикції [33].

Інший рівень регуляції активності циклін/Cdk здійснюється через дію інгібіторів циклінзалежних кіназ (Cdkn). Існує два основних класи Cdkn, родина CIP/KIP, яка складається з p21 (CIP1), p27 (KIP1) і p57 (KIP2), та INK4/Arf (інгібітори CDK4), яка складається з p16 (INK4A), p15 (INK4B), p18 (INK4C) і p19 (INK4D/Arf). Родина CIP/KIP має більш широку інгібуючу активність і може зв'язуватися як з циклінами, так і з CDK. Вони можуть регулювати активність циклін D, циклін E та циклін A. З іншого боку, родина INK4 специфічно інгібує активність CDK4 і CDK6, перешкоджаючи їх зв'язуванню з циклін D. Важливо, що клітини mES не експресують жодного Cdkn, що сприяє високій активності циклін/Cdk [33]. Справді, комплекс циклін D3/CDK6 в mESC є захищеним від дії p16, хоча механізм досі чітко не зрозумілий. Комбінований ефект високої активності комплексів циклінів E/A з CDK2, неактивного RB і відсутності Cdkn встановлює швидкий клітинний цикл, типовий для mESC [35].

Зі стартом диференціювання mESC комплекси циклін/Cdk починають проявляти осциляційну поведінку, вмикається контрольна точка RB і експресія Cdkn

(рис. 1). Ці зміни в сукупності забезпечують поступове збільшення тривалості G1 і всього клітинного циклу. Порядок, у якому регулятори клітинного циклу починають проявляти змінену експресію під час цього процесу, досі не з'ясований. Для збільшення тривалості G1 необхідна активація або Cdkn, або RB, оскільки обидва ці гальмівні регулятори послаблюють активність циклін/Cdk [35, 40, 41]. Коротка тривалість клітинного циклу плюрипотентних SC пояснюється різко скороченою фазою G1. Накопичені дані вказують на те, що тривалість G1 має вирішальне значення для рішення клітини про самовідновлення або диференціацію [33, 42]. Наприклад, подовження фази G1 у нервових стовбурових клітинах необхідне для їх диференціації в нейрони [43]. У шлуночковій зоні кори мишей, що розвивається, тривалість клітинного циклу збільшується з 8 до 18 годин. Таке різке збільшення довжини клітинного циклу є результатом швидкого розширення фази G1, яка подовжується з 3 до 13 годин [44]. Дослідження показують, що рішення щодо диференціювання клітин ініціюється у фазі G1. Доля SC залежала від того, коли був отриманий сигнал диференціації протягом клітинного циклу, а PSC найбільш сприйнятливі до сигналів диференціювання під час G1 [43].

Якщо сигнал для диференціювання отримано на початку G1, клітина диференціюється в напрямку мезоентодермальної лінії. Однак якщо сигнал надходить в кінці G1, клітина диференціюється в бік ектодермальної лінії [40, 45]. Інше дослідження продемонструвало, що mPSC і мишачі NSC з подовженою фазою G1 були більш схильні до асиметричного поділу в умовах диференціювання, тоді як клітини зі скороченою G1 ділились симетрично [43]. Ці знакові дослідження не тільки показали важливість клітинного циклу в прийнятті рішень щодо долі клітини, але й продемонстрували, що самі по собі зміни тривалості G1 можуть впливати на диференціацію.

Потенційна роль WNT у регулюванні фази G1 PSC

Канонічний сигнальний шлях WNT/β-катеніну характеризується як основний драйвер росту та проліферації клітин [46]. Під час G1 передача сигналів WNT індукує перехід до S-фази шляхом активної транскрипції c-Myc, сприяючи проходженню через точку звірки. C-Myc посилює експресію цикліну D1 і пригнічує експресію інгібіторів CDK4 — p21 і p27. Циклін D1 зв'язується і активує CDK4, який фосфорилює та інактивує RB, сприяючи проходженню через чек-пойнт. Таким чином, WNT сприяє фазовому переходу G1/S. Однак, беручи до уваги відсутність або знижену експресію інгібіторів CDK в PSC, а також відмінності в активності CDK, здається малоймовірним, що WNT-опосередкований контроль клітинного циклу в PSC буде функціонувати так, як у соматичних клітинах [34].

На відміну від соматичних клітин активний сигналінг WNT в mESC, можливо, пригнічує проліферацію та перехід G1 до S. Ці результати здаються суперечливими, оскільки попередні дослідження продемонстрували, що сигналінг WNT необхідний для підтримки самовідновлення та плюрипотентності. Було показано, що опосередкований WNT транскрипційний фактор TCF1 сприяє транскрипції ключових факторів плюрипотентності (OCT4, Nanog і SOX2). Крім того, TCF1 індукував експресію інгібіторів CDK (INK4) після застосування інгібітора GSK3 [47]. Білки INK4 специфічно інгібують CDK фази G1, включаючи CDK4. Ці дані свідчать про те, що активна передача сигналів Wnt інгібує фазовий перехід G1 в S в mESC, на відміну від соматичних клітин. Дійсно, активована передача сигналів Wnt збільшувала частку клітин у фазі G1 і зменшувала кількість клітин S-фази. Однак це не сприяло диференціації чи зменшенню експресії маркерів плюрипотентності [34].

Перепрограмування соматичних клітин до стану плюрипотентності насправді є складним процесом, і цей процес не залежить від єдиного молекулярного шляху. Останні результати однозначно свідчать про те, що молекулярні шляхи для досягнення плюрипотентності можуть бути різноманітними, залежно від епігенетичного стану клітин-донорів та екзогенних факторів транскрипції [48].

Тому модуляція епігеномів шляхом хімічного втручання та запровадження різних комбінацій факторів транскрипції у різних типах клітин-донорів, а також у різних видів може ще більше покращити наше розуміння механізмів перепрограмування.

Різні скринінги щодо збільшення та втрати функцій (gain- and loss-of-function screenings) призвели до відкриття специфічних генів та молекулярних шляхів, які гальмують або посилюють процес перепрограмування [49, 50]. Наприклад, специфічні епігенетичні модифікації, включаючи метилювання ДНК, H3K9 та H3K79 та/або активність відповідних ферментів (наприклад, DNMT, HDAC, LSD1 та DOT1L), можуть виступати бар'єрами у процесі перепрограмування. Тому примусове усунення цих епігенетичних бар'єрів шляхом генетичної інактивації або шляхом гальмування хімічними сполуками може посилити або покращити процес перепрограмування [49, 50]. Навпаки, примусова експресія модуляторів хроматину, таких як Dppa2 (Developmental Pluripotency Associated 2) та Dppa4, може скинути епігеном соматичних клітин до плюрипотентної конфігурації, яка посилює ефективність і кінетику перепрограмування. Крім того, інші фактори транскрипції, включаючи ESRRB, GLIS1, NR5A2, PRDM14, RARG, SALL4, TBX3, FOXA2, FOXF1, FOXH1, LHX1 (LIM homeobox 1), можуть суттєво посилити перепрограмування при надекспресії разом з OCT4, SOX2, KFL4 та c-Myc [49–52].

Хоча iPSC можуть бути застосовні для регенеративної медицини, моделювання захворювань та скринінгу ліків, деякі проблеми, пов'язані з використанням iPSC, такі як низька ефективність перепрограмування та ризик канцерогенезу, все ще не розв'язані. Крім того, тонкі молекулярні механізми, які беруть участь у перепрограмуванні соматичних клітин до стану плюрипотентності, ще не з'ясовані. Порівняно зі своїми соматичними аналогами плюрипотентні стовбурові клітини, включаючи ембріональні стовбу-

рові клітини та iPSC, демонструють високу швидкість гліколізу, подібну до аеробного гліколізу в ракових клітинах, — явище, відоме як ефект Варбурга, яке є важливим для підтримки властивостей стовбурових клітин (рис. 2). Цей унікальний гліколітичний метаболізм в iPSC може забезпечити енергію та стимулювати пентозофосфатний шлях, який є необхідним для швидкої проліферації клітин. Під час перепрограмування соматичні клітини зазнають метаболічного зсуву від окисного фосфорилювання (ОФ) до гліколізу, викликаного тимчасовою надактивністю ОФ, що призводить до ініціації та прогресування перепрограмування до iPSC. Метаболічні проміжні продукти та мітохондрії також беруть участь в епігенетичній модифікації, необхідній для процесу перепрограмування iPSC. Серед ключових регуляторних молекул, які беруть участь у метаболічних зрушеннях, фактор, індукований гіпоксією (HIF1), контролює транскрипцію багатьох таргетних генів, ініціює метаболічні зміни на ранній стадії і підтримує гліколітичний метаболізм у пізній фазі перепрограмування [53].

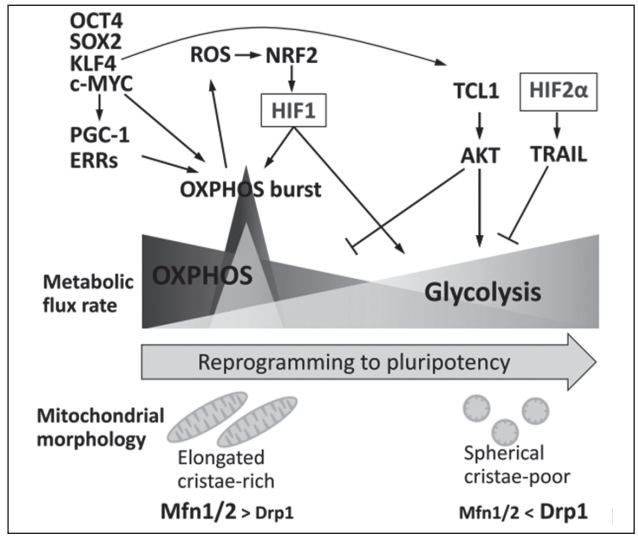


Рисунок 2. Метаболічний зсув і пов'язані з ним фактори під час перепрограмування до плюрипотентності. DRP1 — динамін-споріднений білок 1; ERR — ядерні рецептори, пов'язані з естрогенами; HIF — фактор, індукований гіпоксією; Mfn — мітофузин; NRF2 — nuclear factor erythroid 2-related factor 2; OXPHOS — окисне фосфорилювання; PGC-1 — peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1; ROS — активні форми кисню; TRAIL — TNF-related apoptosis-inducing ligand (за Ishida et al., 2020)

Роль іонів кальцію у функціонуванні стовбурових клітин

Недавні дослідження показали, що позаклітинний кальцій (Ca^{2+}) сприяє проліферації SC, а отже, може брати участь у трансплантаційній терапії. Сигналінг Ca^{2+} є високоадаптивним внутрішньоклітинним сигналом, що включає кілька компонентів, таких як рецептори клітинної поверхні, Ca^{2+}-канали/насоси/обмінники, Ca^{2+}-буфери та Ca^{2+}-сенсори, які разом необхідні для належного функціонування стовбурових клітин і таким чином модулюють їхню проліферативну та регенеративну здатність [54].

Кальцієві канали і сигналінг Ca^{2+} у стовбурових клітинах пов'язані з кількома компонентами. У типовому процесі передачі сигналів Ca^{2+} зміни у внутрішньоклітинних депо Ca^{2+} ініціюють декілька протидіючих процесів, які можуть бути «увімкненими» або «вимкненими», залежно від того, зростає чи зменшується внутрішньоклітинна концентрація Ca^{2+}. У фізіологічному стані або в стані спокою концентрація Ca^{2+} в цитозолі підтримується в діапазоні від 100 до 300 нмоль/л, що сприяє «вимкненню» процесів. Однак при стимуляції клітини різними факторами, такими як гормональні та механічні сили, концентрація Ca^{2+} у цитоплазмі збільшується до 50–100 мкмоль/л, що свідчить про «увімкнення» процесів. Зв'язування агоніста активує рецептор на клітинній мембрані, який генерує низхідні сигнали, активуючи каскад трансдукції сигналів фосфоліпази C (PLC)/IP3, який починається з відкриття внутрішньоклітинних рецепторів, рецепторів IP3 (IP3R) для транспорту Ca^{2+} в цитоплазму. Ca^{2+}, внутрішньоклітинний рівень якого зростає, зв'язується з різними цитоплазматичними білками, такими як кальмодулін, протеїнкіназа C (PKC), 4,5-бісфосфат (PIP2), кальциневрин та інші, що беруть участь у сигнальних шляхах Ca^{2+}. Клітини використовують два важливих джерела Ca^{2+} для генерації внутрішньоклітинних сигналів. Перший — це внутрішній резервуар, з якого вивільняється Ca^{2+}, а другий — зовнішні джерела, у тому числі надходження позаклітинного Ca^{2+} в клітини через різні канали плазматичної мембрани [55, 56].

У стовбурових клітинах позаклітинне надходження Ca^{2+} в цитоплазму опосередковується головним чином депо-керованими Ca^{2+}-каналами (store-operated Ca^{2+} channels — SOCC), а не потенціал-керованими Ca^{2+}-каналами (voltage-gated Ca^{2+} channels — VGCC) або Na^{+}/Ca^{2+}-обмінниками. Крім того, вивільнення Ca^{2+} з ER (ендоплазматичний ретикулум) опосередковується IP3R, а не RyR, і у зворотному напрямку Ca^{2+} переміщується за допомогою сарко-ER Ca^{2+} ATP-ази, яка у плюрипотентних стовбурових клітинах миші знаходиться на мембранах ER [57]. У SC людини викид Ca^{2+} також опосередковується IP3R, а надходження Ca^{2+} через плазматичну мембрану в основному опосередковується SOCC. Показано, що не VGCC, а саме депо-керований транспорт Ca^{2+} (store-operated calcium entry — SOCE) є провідним регулятором проліферації стовбурових клітин. Однак молекулярна ідентичність каналу SOCE досі не з'ясована. Клітини, активовані певними стимулами, використовують різні канали Ca^{2+}, такі як VGCC, SOCE через TRPC (transient receptor potential channel)/Orai, і пуринергічні рецептори, які необхідні для дифузії Ca^{2+}. Є дані щодо важливої ролі VGCC у розвитку тканин, наприклад у розвитку хряща, а інактивація або інгібування VGCC у стовбурових клітинах призводили до порушення хондрогенезу. Отже, VGCC можуть відігравати вирішальну роль у диференціації. Крім того, члени надродини каналів TRP беруть участь у хондрогенній диференціації MSC шляхом активації шляху SOX9 [54, 55].

SC експресують VGCC L-типу, а зниження експресії Cav1.1 пригнічує імунну реакцію [58]. Блокування VGCC дигідропіридинами пригнічує проліферацію імунних клітин, тому DHP, як і циклоспорин, часто використовуються при трансплантації. Показано також, що VGCC L-типу мезенхімальних SC, що походять зі шкіри, беруть участь в автокринній, опосередкованій IL-6, міграції клітин. Є дані, що 15 % недиференційованих стовбурових клітин кісткового мозку (BMSC) людини експресують функціональні VGCC L-типу. Більше того, блокада L-типу VGCC ніфедипіном пригнічує проліферацію BMSC щурів шляхом зниження експресії кісткового морфогенетичного білка (bone morphogenetic protein — BMP) 2, який є важливим індуктором диференціювання остеобластів. Крім того, Ca^{2+} також відіграє важливу роль у формуванні остеокластів. Остеокласти, що генеруються HSC, мають різні типи Ca^{2+}-каналів і рецепторів [59].

Показано, що мобілізація Ca^{2+} відіграє вирішальну роль у самовідновленні та проліферації стовбурових клітин шляхом активації або інгібування різних Ca^{2+}-каналів. Попередні дослідження клітинного циклу клітин-попередників і недиференційованих клітин показали, що тимчасові осциляції Ca^{2+}, підтримувані кальцієвими депо, збільшують рівні регуляторів клітинного циклу, таких як цикліни A і E, і мають вирішальне значення під час G1/S переходу. Канали IP3R і L-типу у диференційованих клітинах і ріанодин-чутливі депо в нейронних клітинах-попередниках підтримують зміни концентрації Ca^{2+}. Це свідчить про те, що осциляції Ca^{2+} беруть участь у прогресуванні клітинного циклу та проліферації. Крім того, проліферація mESC стимулюється епідермальним фактором росту через фосфорилювання коннексину 43 (бере участь у надходженні Ca^{2+} і транслокації PKC) і активацію шляхів низхідних p44/42 і p38 мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK). Крім того, рецептори гамма-аміномасляної кислоти A можуть модулювати проліферацію mESC, регулюючи внутрішньоклітинний Ca^{2+}. Експансія ESC також регулюється такими лігандами, як ATP і лізофосфатидна кислота, які активують шлях PLC/PKC/IP3, ініціюючи вивільнення Ca^{2+} [54, 57].

Попередні дослідження показали, що SOCC важливі для надходження Ca^{2+} в mESC. Блокатори SOCC гальмують проліферацію mESC, що свідчить про важливість SOCE для проліферації ESC. Аналогічно застосування інгібіторів SOCE зменшує експансію HSC кісткового мозку мишей, кісткового мозку людини та мононуклеарних клітин пуповинної крові [60]. Більше того, інгібітори знижують експресію маркерів плюрипотентності (SOX2, KLF4 і Nanog). Це свідчить, що SOCE пов'язаний із здатністю mESC до самовідновлення. Показано також, що позаклітинний Ca^{2+} сприяє проліферації та міграції MSC [61].

Участь Ca^{2+} у диференціації SC

Стовбурові клітини можуть генерувати будь-які тканинні клітини шляхом модулювання процесу диференціювання. Попередні дослідження показали, що Ca^{2+} безпосередньо стимулює каталітичну активність протеїн-аргінін-метилтрансферази-1 і посилює метилювання, яке сприяє диференціюванню еритроїдів [62]. Ca^{2+} провокує сигнальний каскад у мезенхімальних стромальних клітинах кісткового мозку людини та сприяє остеогенній диференціації MSC. Крім того, фізичні стимули активують канали Ca^{2+}, що призводить до підвищення його внутрішньоклітинної концентрації і далі до хондрогенного диференціювання MSC [55]. Калієві канали, активовані Ca^{2+}, також відіграють важливу роль у диференціації MSC [63]. Аналогічно Na^{+}/Ca^{2+}-обмінник в mESCs має вирішальне значення під час диференціювання ESC у кардіоміоцити. L-VGCC беруть участь у підтримці внутрішньоклітинного гомеостазу Ca^{2+} в диференційованих клітинах. Ca^{2+} також відіграє значну роль у процесі диференціювання нейронів [54].

Ці дослідження свідчать про вирішальну роль Ca^{2+}-сигналінгу і Ca^{2+}-каналів у клітинній диференціації.

Адгезія, міграція та хомінг

Цитозольний Ca^{2+}, як вторинний месенджер, регулює різні клітинні функції, включаючи міграцію клітин. Темпоральний цитозольний Ca^{2+} опосередковується такими рецепторами, як пов'язані з G-білком рецептори P2Y і P2X, пов'язані з ліганд-керованими іонними каналами. Рецептори P2X опосередковують позаклітинне надходження Ca^{2+}, тоді як рецептори P2Y ініціюють вивільнення внутрішньоклітинного Ca^{2+} з ER і знижують рівень Ca^{2+} в ER, що активує SOCE. Ці рецептори виконують важливу роль у процесі міграції через ATP-залежну регуляцію [64]. MSC знаходяться в сполучній тканині, яка оточує інші тканини та органи. Під час травми та пошкодження SC мігрують до пошкоджених тканин, диференціюються в необхідні типи клітин і відіграють вирішальну роль у відновленні, морфогенезі та гомеостазі нормальної тканини. Процес хомінгу розпочинається із взаємодії між SC та ендотелієм судин у тканинах-мішенях. Міграція адгезивних SC, складний і висококоординований процес, має декілька етапів (поляризація, випинання, формування адгезії та втягування) і керується різними білками, такими як інтегрин, тензин, паксилін, актин та міозин. Ці білки контролюються кількома сигнальними молекулами, такими як Rho GTPаза, Rho-кіназа, кіназа фокальної адгезії (FAK), c-Jun N-термінальна кіназа (JNK), PKC та ERK [64]. Також показано, що вплив електромагнітних полів збільшує рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+}, який, у свою чергу, ініціює сигналінг, пов'язаний з міграційними процесами (FAK/Rho GTPаза). Посилення міграції MSC до пошкоджених тканин або при захворюваннях може бути новим способом підвищення ефективності застосування SC у клініці [54].

Старіння SC

Було показано, що підтримка рівня Ca^{2+} в цитозолі була важливою для модуляції функції стовбурових клітин у старіючих SC. Збільшення позаклітинної концентрації Ca^{2+} індукує зміни у морфології стовбурових

клітин, які набувають форму веретена, та підтримує експресію поверхневих маркерів стовбурових клітин у старих SC, отриманих з кісткового мозку. Аналогічно виживання SC і проліферація старих MSC залежали від рівня Ca^{2+} в цитозолі. Надходження Ca^{2+} посилювало прогресування клітинного циклу, а потенціал SC зростав у клітинах, інкубованих з більш високим вмістом зовнішнього Ca^{2+}. Більше того, блокування надходження Ca^{2+} за допомогою інгібітора TRPC (transient receptor potential canonical channels) — SKF 96365 знижувало виживання SC та їх проліферацію, але додавання інгібітора IP3R — 2-APB (2-Aminoethoxydiphenyl borate) істотно не впливало на проліферацію клітин, а лише модулювало їхню життєздатність. Оцінка каналів входу Ca^{2+} показала, що TRPC1/ORAI1/ORAI3 та їх регулятор STIM1 (Stromal interaction molecule 1) мають важливе значення для проліферації та життєздатності SC, оскільки мовчання генів ORAI1/ORAI3/TRPC1/STIM1 значно пригнічує виживаність стовбурових клітин. MSC, виділені від старих мишей, інкубовані з вищими рівнями Ca^{2+}, змогли відновити спричинену віком втрату функції. Разом ці результати свідчать про те, що надходження Ca^{2+} має важливе значення для запобігання втраті функції старих SC, а додавання Ca^{2+} не тільки відновлює їх проліферативний потенціал, але й дозволяє їм розвиватися в молоді лінії стовбурових клітин, які можуть мати важливе значення для регенеративної медицини [65, 66].

Висновки

Диференціація стовбурових клітин (SC) потребує низки перебудов хроматину для встановлення клітинної ідентичності. Посттрансляційні модифікації гістонів регулюють динаміку гетерохроматину, сприяють регуляції стану хроматину та транскрипційній активності і відіграють важливу роль у дозріванні клітин острівців підшлункової залози, встановленні схеми секреції, яка стимулює регуляцію секреції інсуліну.

Плюрипотентні SC характеризуються високою швидкістю проліферації, зумовленою модифікованим клітинним циклом, який дозволяє клітинам швидко переходити від синтезу ДНК до поділу клітини.

Порівняно зі своїми соматичними аналогами плюрипотентні SC демонструють високу швидкість гліколізу, подібну до аеробного гліколізу в ракових клітинах, що є важливим для підтримки властивостей SC.

У стовбурових клітинах позаклітинне надходження Ca^{2+} в цитоплазму опосередковується головним чином депо-керованими Ca^{2+}-каналами. Показано, що позаклітинний кальцій сприяє проліферації SC, а отже, може брати участь в трансплантаційній терапії.

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

Внесок авторів у роботу над статтею. *Тронько М.Д.* — ідея роботи й консультація під час редагування статті; *Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Соколова Л.К., Пушкарьов В.В.* — аналіз літературних джерел, написання тексту, підготовка до друку.

Фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

References

1. Krentz NAJ, Gloyn AL. Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics. Nat Rev Endocrinol. 2020 Apr;16(4):202-212. doi: 10.1038/s41574-020-0325-0.

2. Kampmann M. CRISPR-based functional genomics for neurological disease. Nat Rev Neurol. 2020;16(9):465-80. doi: 10.1038/s41582-020-0373-z.

3. Astro V, Adamo A. Epigenetic Control of Endocrine Pancreas Differentiation in vitro: Current Knowledge and Future Perspectives. Front Cell Dev Biol. 2018;6:141. doi: 10.3389/fcell.2018.00141.

4. Nicetto D, Donahue G, Jain T, et al. H3K9me3-heterochromatin loss at protein-coding genes enables developmental lineage specification. Science. 2019;363(6424):294-7. doi: 10.1126/science.aau0583.

5. Thienpont B, Aronsen JM, Robinson EL, et al. The H3K9 dimethyltransferases EHMT1/2 protect against pathological cardiac hypertrophy. J Clin Invest. 2017;127(1):335-48. doi: 10.1172/JCI88353.

6. Strom AR, Emelyanov AV, Mir M, Fyodorov DV, Darzacq X, Karpen GH. Phase separation drives heterochromatin domain formation. Nature. 2017 Jul 13;547(7662):241-245. doi: 10.1038/nature22989.

7. Ninova M, Fejes Tóth K, Aravin AA. The control of gene expression and cell identity by H3K9 trimethylation. Development. 2019;146(19):dev181180. doi: 10.1242/dev.181180.

8. Lu TT, Heyne S, Dror E, Casas E, Leonhardt L, Boenke T, et al. The Polycomb-Dependent Epigenome Controls β Cell Dysfunction, Dedifferentiation, and Diabetes. Cell Metab. 2018;27(6):1294-308.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.013.

9. Lee DH, Kim GW, Jeon YH, Yoo J, Lee SW, Kwon SH. Advances in histone demethylase KDM4 as cancer therapeutic targets. FASEB J. 2020;34(3):3461-84. doi: 10.1096/fj.201902584R.

10. Rosales W, Lizcano F. The Histone Demethylase JMJD2A Modulates the Induction of Hypertrophy Markers in iPSC-Derived Cardiomyocytes. Front Genet. 2018;9:14. doi: 10.3389/fgene.2018.00014.

11. Arroyave F, Montaño D, Lizcano F. Diabetes Mellitus Is a Chronic Disease that Can Benefit from Therapy with Induced Pluripotent Stem Cells. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8685. doi: 10.3390/ijms21228685.

12. Zhang T, Huang K, Zhu Y, et al. Vitamin C-dependent lysine demethylase 6 (KDM6)-mediated demethylation promotes a chromatin state that supports the endothelial-to-hematopoietic transition. J Biol Chem. 2019;294(37):13657-13670. doi: 10.1074/jbc.RA119.009757.

13. Coskun E, Ercin M, Gezginci-Oktayoglu S. The Role of Epigenetic Regulation and Pluripotency-Related MicroRNAs in Differentiation of Pancreatic Stem Cells to Beta Cells. J Cell Biochem. 2018;119(1):455-467. doi: 10.1002/jcb.26203.

14. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006;126(4):663-76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.

15. Liu X, Ouyang JF, Rossello FJ, et al. Reprogramming roadmap reveals route to human induced trophoblast stem cells. Nature.

2020 Oct;586(7827):101-107. doi: 10.1038/s41586-020-2734-6.

16. Wang Y, Bi Y, Gao S. Epigenetic regulation of somatic cell reprogramming. Curr. Opin. Genet. Dev. 2017;46:156–163. doi: 10.1016/j.gde.2017. 07.002.

17. Di Stefano M, Stadhouders R, Farabella I, et al. Transcriptional activation during cell reprogramming correlates with the formation of 3D open chromatin hubs. Nat. Commun. 2020;11(1):2564. doi: 10.1038/s41467-020-16396-1.

18. Lu L, Liu X, Huang WK, et al. Robust Hi-C Maps of Enhancer-Promoter Interactions Reveal the Function of Non-coding Genome in Neural Development and Diseases. Mol Cell. 2020 Aug 6;79(3):521-534.e15. doi: 10.1016/j.molcel.2020.06.007.

19. Stadhouders R, Vidal E, Serra F, et al. Transcription factors orchestrate dynamic interplay between genome topology and gene regulation during cell reprogramming. Nat Genet. 2018 Feb;50(2):238-249. doi: 10.1038/s41588-017-0030-7.

20. Li D, Liu J, Yang X, et al. Chromatin Accessibility Dynamics during iPSC Reprogramming. Cell Stem Cell. 2017 Dec 7;21(6):819-833.e6. doi: 10.1016/j.stem.2017.10.012.

21. Sun L, Fu X, Ma G, Hutchins AP. Chromatin and Epigenetic Rearrangements in Embryonic Stem Cell Fate Transitions. Front Cell Dev Biol. 2021 Feb 18;9:637309. doi: 10.3389/fcell.2021.637309.

22. Chen J, Guo L, Zhang L, et al. Vitamin C modulates TET1 function during somatic cell reprogramming. Nat Genet. 2013 Dec;45(12):1504-9. doi: 10.1038/ng.2807.

23. Arabacı DH, Terzioğlu G, Bayırbaşı B, Önder TT. Going up the hill: chromatin-based barriers to epigenetic reprogramming. FEBS J. 2021 Aug;288(16):4798-4811. doi: 10.1111/febs.15628.

24. Chen J, Liu H, Liu J, et al. H3K9 methylation is a barrier during somatic cell reprogramming into iPSCs. Nat Genet. 2013 Jan;45(1):34-42. doi: 10.1038/ng.2491.

25. Miles DC, de Vries NA, Gisler S, et al. TRIM28 is an Epigenetic Barrier to Induced Pluripotent Stem Cell Reprogramming. Stem Cells. 2017 Jan;35(1):147-157. doi: 10.1002/stem.2453.

26. Klimczak M, Czerwińska P, Mazurek S, et al. TRIM28 epigenetic corepressor is indispensable for stable induced pluripotent stem cell formation. Stem Cell Res. 2017 Aug;23:163-172. doi: 10.1016/j.scr.2017.07.012.

27. Chronis C, Fiziev P, Papp B, et al. Cooperative Binding of Transcription Factors Orchestrates Reprogramming. Cell. 2017 Jan 26;168(3):442-459.e20. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.016.

28. Zhuang Q, Li W, Benda C, et al. NCoR/SMRT co-repressors cooperate with c-MYC to create an epigenetic barrier to somatic cell reprogramming. Nat Cell Biol. 2018 Apr;20(4):400-412. doi: 10.1038/s41556-018-0047-x.

29. Huang Y, Zhang H, Wang L, et al. JMJD3 acts in tandem with KLF4 to facilitate reprogramming to pluripotency. Nat Commun. 2020 Oct 8;11(1):5061. doi: 10.1038/s41467-020-18900-z.

30. Rao RA, Dhele N, Cheemadan S, et al. Ezh2 mediated H3K27me3 activity facilitates somatic transition during human pluripotent reprogramming. Sci Rep. 2015 Feb 4;5:8229. doi: 10.1038/srep08229.

31. Li H, Lai P, Jia J, et al. RNA Helicase DDX5 Inhibits Reprogramming to Pluripotency by miRNA-Based Repression of RYBP and its PRC1-Dependent and -Independent Functions. Cell Stem Cell. 2017 Apr 6;20(4):462-477.e6. doi: 10.1016/j.stem.2016.12.002.

32. Sun ZY, Yu TY, Jiang FX, Wang W. Functional maturation of immature β cells: A roadblock for stem cell therapy for type 1 diabetes. World J Stem Cells. 2021 Mar 26;13(3):193-207. doi: 10.4252/wjsc.v13.i3.193.

33. Boward B, Wu T, Dalton S. Concise Review: Control of Cell Fate through Cell Cycle and Pluripotency Networks. Stem Cells. 2016;34(6):1427-36. doi: 10.1002/stem.2345.

34. Rasmussen ML, Ortolano NA, Romero-Morales AI, Gama V. Wnt Signaling and It's Impact on Mitochondrial and Cell Cycle Dynamics in Pluripotent Stem Cells. Genes (Basel). 2018;9(2):109. doi: 10.3390/genes9020109.

35. Zaveri L, Dhawan J. Cycling to Meet Fate: Connecting Pluripotency to the Cell Cycle. Front Cell Dev Biol. 2018;6:57. doi: 10.3389/fcell.2018.00057.

36. Kolupaeva V, Janssens V. PP1 and PP2A phosphatases-cooperating partners in modulating retinoblastoma protein activation. FEBS J. 2013;280(2):627-43. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08511.x.

37. Bertoli C, Skotheim JM, de Bruin RA. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. Nat Rev Mol Cell Biol. 2013;14(8):518-28. doi: 10.1038/nrm3629.

38. Soufi A, Dalton S. Cycling through developmental decisions: how cell cycle dynamics control pluripotency, differentiation and reprogramming. Development. 2016;143(23):4301-4311. doi: 10.1242/dev.142075.

39. Ter Huurne M, Chappell J, Dalton S, Stunnenberg HG. Distinct Cell-Cycle Control in Two Different States of Mouse Pluripotency. Cell Stem Cell. 2017;21(4):449-55.e4. doi: 10.1016/j.stem.2017.09.004.

40. Pauklin S, Vallier L. The cell-cycle state of stem cells determines cell fate propensity. Cell. 2013;155(1):135-47. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.031. Erratum in: Cell. 2014;156(6):1338.

41. Pauklin S, Madrigal P, Bertero A, Vallier L. Initiation of stem cell differentiation involves cell cycle-dependent regulation of developmental genes by Cyclin D. Genes Dev. 2016;30(4):421-433. doi: 10.1101/gad.271452.115.

42. Liu L, Michowski W, Inuzuka H, et al. G1 cyclins link proliferation, pluripotency and differentiation of embryonic stem cells. Nat Cell Biol. 2017;19(3):177-188. doi: 10.1038/ncb3474.

43. Roccio M, Schmitter D, Knobloch M, Okawa Y, Sage D, Lutolf MP. Predicting stem cell fate changes by differential cell cycle progression patterns. Development. 2013;140(2):459-470. doi: 10.1242/dev.086215.

44. Ponti G, Obernier K, Guinto C, Jose L, Bonfanti L, Alvarez-Buylla A. Cell cycle and lineage progression of neural progenitors in the ventricular-subventricular zones of adult mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(11):E1045-54. doi: 10.1073/pnas.1219563110.

45. Pauklin S, Vallier L. The cell-cycle state of stem cells determines cell fate propensity. Cell. 2013;155(1):135-47. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.031.

46. Davidson G. The cell cycle and Wnt. Cell Cycle. 2010 May;9(9):1667-8. doi: 10.4161/cc.9.9.11595.

47. De Jaime-Soguero A, Aulicino F, Ertaylan G, et al. Wnt/Tcf1 pathway restricts embryonic stem cell cycle through activation of the Ink4/Arf locus. PLoS Genet. 2017;13(3):e1006682. doi: 10.1371/journal.pgen.1006682.

48. Kim KP, Han DW, Kim J, Schöler HR. Biological importance of OCT transcription factors in reprogramming and development. Exp Mol Med. 2021;53(6):1018-1028. doi: 10.1038/s12276-021-00637-4.

49. Ebrahimi A, Sevinç K, Gürhan Sevinç G, et al. Bromo-

domain inhibition of the coactivators CBP/EP300 facilitate cellular reprogramming. Nat Chem Biol. 2019 May;15(5):519-528. doi: 10.1038/s41589-019-0264-z.

50. Kim KP, Choi J, Yoon J, et al. Permissive epigenomes endow reprogramming competence to transcriptional regulators. Nat Chem Biol. 2021 Jan;17(1):47-56. doi: 10.1038/s41589-020-0618-6.

51. Kim KP, Wu Y, Yoon J, et al. Reprogramming competence of OCT factors is determined by transactivation domains. Sci Adv. 2020;6(36):eaaz7364. doi: 10.1126/sciadv.aaz7364.

52. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotency in human somatic cells via a transient state resembling primitive streak-like mesendoderm. Nat Commun. 2014;5:3678. doi: 10.1038/ncomms4678.

53. Ishida T, Nakao S, Ueyama T, Harada Y, Kawamura T. Metabolic remodeling during somatic cell reprogramming to induced pluripotent stem cells: involvement of hypoxia-inducible factor 1. Inflamm Regen. 2020 May 12;40:8. doi: 10.1186/s41232-020-00117-8.

54. Ahamad N, Singh BB. Calcium channels and their role in regenerative medicine. World J Stem Cells. 2021;13(4):260-280. doi: 10.4252/wjsc.v13.i4.260.

55. Uzieliene I, Bernotas P, Mobasheri A, Bernotiene E. The Role of Physical Stimuli on Calcium Channels in Chondrogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. Int J Mol Sci. 2018 Oct 1;19(10):2998. doi: 10.3390/ijms19102998.

56. Uzieliene I, Bernotas P, Mobasheri A, Bernotiene E. The Role of Physical Stimuli on Calcium Channels in Chondrogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. Int J Mol Sci. 2018;19(10):2998. doi: 10.3390/ijms19102998.

57. Hao B, Webb SE, Miller AL, Yue J. The role of Ca(2+) signaling on the self-renewal and neural differentiation of embryonic stem cells (ESCs). Cell Calcium. 2016;59(2-3):67-74. doi: 10.1016/j.ceca.2016.01.004.

58. Davenport B, Li Y, Heizer JW, Schmitz C, Perraud AL. Signature Channels of Excitability no More: L-Type Channels in Immune Cells. Front Immunol. 2015;6:375. doi: 10.3389/fimmu.2015.00375.

59. Tan YZ, Fei DD, He XN, et al. L-type voltage-gated calcium channels in stem cells and tissue engineering. Cell Prolif. 2019;52(4):e12623. doi: 10.1111/cpr.12623.

60. Uslu M, Albayrak E, Kocabaş F. Temporal modulation of calcium sensing in hematopoietic stem cells is crucial for proper stem cell expansion and engraftment. J Cell Physiol. 2020;235(12):9644-9666. doi: 10.1002/jcp.29777.

61. Lee MN, Hwang HS, Oh SH, et al. Elevated extracellular calcium ions promote proliferation and migration of mesenchymal stem cells via increasing osteopontin expression. Exp Mol Med. 2018;50(11):1-16. doi: 10.1038/s12276-018-0170-6.

62. Liu MY, Hua WK, Chiou YY, et al. Calcium-dependent methylation by PRMT1 promotes erythroid differentiation through the p38α MAPK pathway. FEBS Lett. 2020;594(2):301-316. doi: 10.1002/1873-3468.13614.

63. Pchelintseva E, Djamgoz MBA. Mesenchymal stem cell differentiation: Control by calcium-activated potassium channels. J Cell Physiol. 2018;233(5):3755-3768. doi: 10.1002/jcp.26120.

64. Jiang LH, Mousawi F, Yang X, Roger S. ATP-induced Ca2+-signalling mechanisms in the regulation of mesenchymal stem cell migration. Cell Mol Life Sci. 2017;74(20):3697-3710. doi: 10.1007/s00018-017-2545-6.

65. Ahamad N, Sun Y, Nascimento Da Conceicao V, et al. Differential activation of Ca2+ influx channels modulate stem cell potency, their proliferation/viability and tissue regeneration. NPJ Regen Med. 2021;6(1):67. doi: 10.1038/s41536-021-00180-w.

66. Ahamad N, Sun Y, Singh BB. Increasing cytosolic Ca2+ levels restore cell proliferation and stem cell potency in aged MSCs. Stem Cell Res. 2021;56:102560. doi: 10.1016/j.scr.2021.102560.

67. Jirawatnotai S, Dalton S, Wattanapanitch M. Role of cyclins and cyclin-dependent kinases in pluripotent stem cells and their potential as a therapeutic target. Semin Cell Dev Biol. 2020;107:63-71. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.05.001.

Отримано/Received 05.02.2022
Рецензовано/Revised 04.04.2022
Прийнято до друку/Accepted 02.05.2022

Information about authors
Tronko Mykola, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-7421-0981
Pushkarev Volodymyr, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-0347-7771
Kovzun Olena, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-8164-7671
Sokolova Lyubov, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-0011-0106
Pushkarev Viktor, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/ 0000-0001-5940-5510.

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.
Personal contribution. *Tronko M.D.* — idea of work and consultations when editing an article; *Pushkarev V.M.*, *Kovzun O.I.*, *Sokolova L.K.*, *Pushkarev V.V.* — analysis of literary sources and text writing, preparation for publishing.
Information about funding. The article was prepared ithin the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

M.D. Tronko, V.M. Pushkarev, E.I. Kovzun, L.K. Sokolova, V.V. Pushkarev
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Epigenetics, cell cycle and stem cell metabolism. Formation of insulin-producing cells

Abstract. Stem cell (SC) differentiation requires a series of chromatin rearrangements to establish cell identity. Posttranslational modifications of histones usually regulate the dynamics of heterochromatin. Histones are subjected to various modifications, such as acetylation, methylation, phosphorylation and ubiquinination, and thus contribute to regulation of chromatin status and transcriptional activity. The chemically stable pattern of methylated histones promotes cellular memory relative to external stimuli, maintaining transcription levels of adaptive genes even after elimination of environmental signals. Chromatin modifications play an important role in the maturation of pancreatic islet cells, the establishment of a secretion pattern that stimulates the regulation of insulin secretion. MicroRNAs, a class of endogenous small noncoding RNAs in eukaryotes, are important regulators of gene expression at the level of posttranscriptional mechanisms. MicroRNAs regulate insulin secretion, pancreatic development, and β-cell differentiation. Pluripotent SCs are characterized by a high rate of proliferation, the ability to self-repair and the potential for differentiation in different cell types. This rapid proliferation is due to a modified cell cycle that allows cells to rapidly transition from DNA synthesis to cell division by reducing the time of gap (G1 and G2) phases. The canonical WNT/β-catenin signaling pathway is characterized as a major driver of cell growth and proliferation. At G1, WNT signaling induces a transition to the S-phase. Compared to their somatic counterparts, pluripotent SCs exhibit a high rate of glycolysis similar to aerobic glycolysis in cancer cells, a phenomenon known as the Warburg effect, which is important for maintaining SC properties. In stem cells, the extracellular influx of Ca^{2+} into the cytoplasm is mediated mainly by depot-controlled Ca^{2+} channels. Extracellular calcium has been shown to promote SC proliferation and thus may be involved in transplant therapy.

Keywords: stem cells; epigenetic modifications; cell cycle; metabolism; calcium ions; insulin-producing cells

International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
Literature Review

УДК 616.379-008.64+616-06/617.735 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1166

Кирилюк М.Л.[1], Сук С.А.[2]

[1] Академічний медичний центр, Інститут біології та медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

[2] Міська клінічна офтальмологічна лікарня, м. Київ, Україна

Патогенез діабетичного макулярного набряку: роль прозапальних та судинних факторів. Огляд літератури

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(3):180-183. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1166

Резюме. *В огляді наведні дані про патогенез діабетичного макулярного набряку (ДМН). Вказано на значущість судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини α (TNF-α), моноцитарного хемоатрактантного білка 1, P-селектину, молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу у розвитку мікросудинних ускладнень цукрового діабету (ЦД). Особлива увага приділяється ролі sICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1) в адгезії лейкоцитів до васкулярного ендотелію (лейкостазі) та сприянні ендотеліальному апоптозу. Існують три основні стадії мікросудинних змін, що виникають унаслідок неспецифічного запалення: розширення капілярів та збільшення кровотоку, мікросудинні структурні зміни та просочування білків плазми крові з кровотоку, трансміграція лейкоцитів через ендотелій і накопичення в місці пошкодження. Судинна дисфункція при діабетичній ретинопатії (ДРП) та ДМН обумовлена в першу чергу лейкостазом, в основі якого лежить вербування та адгезія лейкоцитів до судинної системи сітківки. Лейкостаз — це перший крок у послідовності подій адгезії та активації, що призводять до просочування лейкоцитів через ендотелій. Лейкоцити, які беруть участь у лейкостазі, викликають проникність судин шляхом вивільнення цитокінів, включаючи VEGF і TNF-α, сприяють ушкодженню ендотеліального з'єднання білків, підвищуючи рівні реактивних оксидативних речовин, та викликають загибель перицитів та астроцитів, що оточують ендотеліальні клітини. Таким чином, існуючі дані щодо головних аспектів патогенезу ДМН свідчать про те, що запалення є важливим чинником процесів, які лежать в основі розвитку ДМН та ДРП. Але нове розуміння фізіології сітківки ока дозволяє припустити, що патогенез ураження сітківки за ЦД 2-го типу може розглядатися як зміна нейросудинної одиниці сітківки ока.*

Ключові слова: *діабетичний макулярний набряк; патогенез; огляд*

Хронічна гіперглікемія спричиняє виникнення мікросудинних та макросудинних ускладнень у багатьох органах та тканинах в організмі. За викликані гіперглікемією пошкодження відповідають чотири основні ланки патогенезу: підвищена активність поліолового та гексозамінового шляху, активація протеїнкінази С і накопичення кінцевих продуктів глікації.

Ці шляхи метаболізму активізуються підвищеним рівнем різних метаболітів глюкози в межах гліколізного шляху [1]. Підвищена активність кожного з цих шляхів призводить до збільшення клітинного оксидативного стресу і, як наслідок, до ініціації індукованого хронічною гіперглікемією запалення через збільшення продукції низки гормонів, системних та локальних медіаторів запалення, таких як цитокіни (хемокіни) та молекули адгезії [2, 3], а також збільшення активності мікроглії [4–6]. Кожен з цих шляхів пов'язаний з патогенезом діабетичної ретинопатії (ДРП) та діабетичного макулярного набряку (ДМН) [4]. При цьому ДМН може виникати на будь-якій стадії ДРП [7]. Можна сказати, що через особливості анатомічної будови сітківки ока неспецифічні запальні процеси, пов'язані з цукровим діабетом (ЦД), досягають вищої точки саме в очному дні [8].

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кирилюк Михайло Лазарович, д.м.н., професор, керівник ендокринологічної служби Академічного медичного центру, професор кафедри внутрішньої медицини Інституту біології та медицини КНУ імені Тараса Шевченка, вул. Рогнідинська, 5/14, м. Київ, 01004, Україна; e-mail: info@amcenter.com.ua; http://orcid.org/0000-0002-4996-8712

For correspondence: Mykhailo Kyryliuk, MD, PhD, DMSci, Professor, Head of the endocrinological service of Academic Medical Center, professor of Department of Internal Medicine of Institute of Biology and Medicine of Taras Shevchenko Kyiv National University, Rognidinska st., 5/14, Kyiv, 01004, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua; http://orcid.org/0000-0002-4996-8712

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

Системні і локальні запальні ускладнення, сприяючи ушкодженню сітківки ока, можуть мати різні ефекти [9]. Так, системні прозапальні цитокіни, як правило, мають низьку активність і виробляються вісцеральною жировою тканиною та макрофагами, які проникають у жирову тканину у стані резистентності до інсуліну при ожирінні та ЦД 2-го типу [10]. Навпаки, локальні прозапальні цитокіни утворюються пігментним епітелієм сітківки та гліальними клітинами [9].

Загальні комплекси запальних факторів, зокрема інтерлейкін-6 (interleukin-6 — IL-6), IL-8, фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor — VEGF), фактор некрозу пухлини α (tumor necrosis factor α — TNF-α) та моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (monocyte chemoattractant protein 1 — MCP-1) мають підвищену регуляцію як у системному, так і в локальному середовищі у пацієнтів з діабетичним ушкодженням сітківки [9], P-селектин і молекула адгезії судинного ендотелію 1-го типу сприяють адгезії лейкоцитів до ендотеліальних клітин, що є першим кроком до пошкодження ендотелію, спричиняє руйнування ендотеліальної стінки та витікання рідини. IL-8 активує нейтрофіли і Т-лімфоцити і сприяє ангіогенезу, тоді як IL-6 збільшує продукцію VEGF. VEGF чинить неоваскуляризацію сітківки, стимулює лейкостаз, підвищує проникність судин та бере таким чином участь у порушенні функції гематоретинального бар'єру (ГРБ). MCP-1 індукує рекрутмент (вербування) та активацію лейкоцитів. Ангіопоетин-2 сприяє ушкодженню ГБР та сенсибілізації ендотеліальних клітин до TNF-α, який також сприяє біосинтезу молекули клітинної адгезії (inter-cellular adhesion molecule 1 — ICAM-1, також CD54 (cluster of differentiation 54 — кластер диференціювання 54)) і розщепленню ГРБ [9, 11, 12].

Одним із локальних медіаторів запалення є молекули міжклітинної адгезії, зокрема їх розчинна (плазмова) форма sICAM-1. На жаль, на сьогодні оцінка рівнів розчинних молекул sICAM-1 сироватки крові у хворих із ДРП обмежена кількістю опублікованих даних [13].

ICAM-1 присутня в низькій концентрації на мембранах лейкоцитів і ендотеліальних клітин. При стимуляції цитокінами, особливо IL-1 і TNF-α, експресія ICAM-1 на цитоплазматичній мембрані різко збільшується. ICAM-1 є лігандом рецептора інтегрину LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1), що виявляється на лейкоцитах, які після рекрутування активуються, зв'язуються з ендотелієм за допомогою комплексу ICAM-1/LFA-1 і проникають до ділянки запалення [14].

Так, ICAM-1- і CD18-опосередкована адгезія лейкоцитів збільшується в сітківці судинної мережі мишей з тривалим ЦД або за експериментальної гіпергалактоземії і пояснює багато важливих уражень гематоретинального бар'єра за ДРП [15]. Адгезія лейкоцитів до васкулярного ендотелію за ЦД може сприяти ендотеліальному апоптозу через механізм активації трансмембранного ліганду CD95 (Fas/APO-1)L, у результаті чого відбувається руйнування ГРБ, що є однією із основних ознак ДРП та ДМН.

Інгібування адгезії лейкоцитів запобігає втраті перицитів, які зазвичай не перебувають в безпосередньому контакті з адгезивними лейкоцитами в судинній мережі. Зменшена експресія ICAM-1 або інтегрину β (CD18) лейкоцитів значно пригнічує утворення безклітинних капілярів в експериментальних моделях ДРП. Автори вважають, що безклітинні капіляри є кінцевим продуктом хронічного, рецидивуючого лейкоцитарного пошкодження судинної мережі. Причому ураження виникають вже на початку розвитку ЦД унаслідок досягнення реплікативного старіння судинних клітин [15].

За власними даними, у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДМН виявлено вірогідне зменшення середнього значення sICAM-1 для групи ДМН 0-ї стадії порівняно з умовно об'єднаною (ДМН 1 — ДМН 3) групою хворих. У хворих на ЦД 2-го типу та ДМН вірогідно зменшуються шанси наявності не низького значення (значення понад QI) товщини area thickness макули із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл. Зв'язок концентрації sICAM-1 із товщиною area thickness макули має середній ступінь вираженості. Також у хворих на ЦД 2-го типу та ДМН вірогідно зменшуються шанси наявності не низького значення (значення понад QI) volume macula із збільшенням рівня sICAM-1 на кожен 1 нг/мл. Зв'язок концентрації sICAM-1 із volume macula має середній ступінь вираженості [16, 17].

Механізми, які можуть нести відповідальність за пошкодження ГРБ, включають опосередковане лейкоцитами пряме ураження і загибель ендотеліальних клітин, пошкодження перицитів, відкриття герметичних сполук, вивільнення факторів проникності, таких як VEGF, що можуть безпосередньо впливати на щільні сполуки і фенестрування ендотеліального бар'єра. За даними низки авторів, вищі рівні sICAM-1, VEGF, IL-6 визначаються в склоподібному тілі пацієнтів з ЦД при дифузному клінічно значущому ДМН порівняно з контролем. Їх рівні корелюють з тяжкістю ДРП, ступенем ангіографічної флуоресценції і товщиною central fovea [18–20].

В одному із клінічних досліджень вимірювали рівні sICAM-1, VEGF, розчинного рецептора VEGF-2 (sVEGFR-2), MCP-1 і пентраксину 3 (PTX3) склоподібної рідини у 36 пацієнтів з ДМН. Макулярний набряк досліджували за допомогою оптичної когерентної томографії. Рівні sICAM-1, VEGF, sVEGFR-2, MCP-1 і PTX3 у склоподібній рідині були значно вищими у пацієнтів з ДМН, ніж у контролі. Спостерігалась вірогідна кореляція між рівнем sVEGFR-2 склоподібної рідини і рівнями sICAM-1, MCP-1 і PTX3. Результати свідчать про те, що запальні фактори можуть індукувати збільшення проникності судин і порушувати ГРБ у пацієнтів з ДМН [21].

H. Funatsu і співавт. досліджували зв'язок судинного ендотеліального фактора росту sICAM-1 або VEGF з ДМН. Було проведено ретроспективне дослідження випадків у 33 пацієнтів, які мали ДМН, та у 13 пацієнтів з недіабетичною хворобою очей (контрольна група). Зразки склоподібної рідини були отримані під час вітреоретинальної хірургії, а рівні VEGF і sICAM-1 у склоподібній рідині вимірювалися методом ІФА. Було виявлено, що рівні sICAM-1 і VEGF у склоподібній рідині були значно вищими у пацієнтів з ДМН, ніж у контрольних пацієнтів. Рівень sICAM-1 склоподібного тіла вірогідно корелював з рівнем VEGF [19].

За даними N. Dong і співавт., саме ICAM-1, IL-6 та MCP-1 відіграють головні ролі у формуванні та розвит-

ку ДМН, як і VEGF [22]. Виявлено, що зниження цих запальних цитокінів зменшує фовеальну товщину та знижує ДМН [12].

Запалення ініціює як нервову, так і судинну дисфункцію, що сприяє розвитку ДМН. У васкулярному компоненті сітківки адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин у ретинальній судинній системі, ушкодження замикаючих зон між клітинами, загибель пігментних ендотеліальних клітин сітківки та загибель перицитів відіграють важливу роль у пошкодженні судин та розвитку ДМН [23].

Існують три основні стадії мікросудинних змін, що виникають унаслідок неспецифічного запалення:

1. Розширення капілярів та збільшення кровотоку.
2. Мікросудинні структурні зміни та просочування білків плазми крові з кровотоку.
3. Трансміграція лейкоцитів через ендотелій і накопичення в місці пошкодження [11].

Судинна дисфункція при ДРП та ДМН обумовлена в першу чергу лейкостазом, в основі якого лежить вербування та адгезія лейкоцитів до судинної системи сітківки. Лейкостаз — це перший крок у послідовності подій адгезії та активації, що призводять до просочування лейкоцитів через ендотелій [9]. Лейкоцити, які беруть участь у лейкостазі, викликають проникність судин шляхом вивільнення цитокінів, включаючи VEGF і TNF-α, сприяють ушкодженню ендотеліального з'єднання білків, підвищуючи рівні реактивних оксидативних речовин, та викликають загибель перицитів та астроцитів, що оточують ендотеліальні клітини [9, 24].

Крім того, накопичення лейкоцитів призводить до судинної оклюзії та подальшої травматизації тканини [25]. Наступні після лейкостазу зміни цілісності зв'язків та замикаючих зон білків порушують єдність моношару ендотеліальних клітин. Це пошкодження внутрішнього ГРБ призводить до судинної проникності і просочування лейкоцитів та медіаторів запалення в екстраваскулярний простір сітківки. Крім того, загибель перицитів та астроцитів, що оточують ендотелій, призводить до подальшого розщеплення ГБР та ще більш вираженого просочування рідини через судини [9, 26].

Таким чином, існуючі дані щодо головних аспектів патогенезу ДМН свідчать про те, що запалення є важливим чинником процесів, які лежать в основі розвитку ДМН та ДРП [27]. Але нове розуміння фізіології сітківки ока дозволяє припустити, що патогенез ураження сітківки за ЦД 2-го типу може розглядатися як зміна нейросудинної одиниці сітківки ока.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

Інформація про фінансування. Робота є частиною наукової теми «Роль гормональних та метаболічних предикторів у діабетичній ретинопатії» (номер держреєстрації 0119U001420, 2018–2020). Установою фінансування роботи є МОЗ України.

Особистий внесок авторів у роботу над статтею. *Кирилюк М.Л.* — ідея, корекція тексту; *Сук С.А.* — написання огляду, виконання власних досліджень.

References

1. Oliveira MIA, de Souza EM, de Oliveira Pedrosa F, et al. RAGE receptor and its soluble isoforms in diabetes mellitus complications. J Bras Patol Med Lab. 2013;49(2):97-108. doi:10.1590/S1676-24442013000200004.

2. Afarid M, Attarzadeh A, Farvardin M, Ashraf H. The Association of Serum Leptin Level and Anthropometric Measures With the Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2018 Winter;7(4):156-162.

3. Sun Q, Tang L, Zeng Q, Gu M. Assessment for the Correlation Between Diabetic Retinopathy and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2021 Apr 22;14:1773-1781. doi:10.2147/DMSO.S265214.

4. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. Biomed Res Int. 2014;2014:801269. doi:10.1155/2014/801269.

5. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. Redox Biol. 2020 Oct;37:101799. doi:10.1016/j.redox.2020.101799.

6. Li X, Yu ZW, Li HY, Yuan Y, Gao XY, Kuang HY. Retinal microglia polarization in diabetic retinopathy. Vis Neurosci. 2021 May 3;38:E006. doi:10.1017/S0952523821000031.

7. Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group. Eye (Lond). 2020 Jun;34(Suppl 1):1-51. doi:10.1038/s41433-020-0961-6.

8. Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, Chen A, Loya A, Weng CY. Treatment of Diabetic Macular Edema. Curr Diab Rep. 2019 Jul 29;19(9):68. doi:10.1007/s11892-019-1188-4.

9. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. Middle East Afr J Ophthalmol. 2012 Jan;19(1):52-59. doi:10.4103/0974-9233.92116.

10. Mannino G, Longo A, Gennuso F, et al. Effects of High Glucose Concentration on Pericyte-Like Differentiated Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. Int J Mol Sci. 2021 Apr 27;22(9):4604. doi:10.3390/ijms22094604.

11. Loporchio DF, Tam EK, Cho J, et al. Cytokine Levels in Human Vitreous in Proliferative Diabetic Retinopathy. Cells. 2021 Apr 30;10(5):1069. doi:10.3390/cells10051069.

12. Yao Y, Li R, Du J, Long L, Li X, Luo N. Interleukin-6 and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Eye Res. 2019 May;44(5):564-574. doi:10.1080/02713683.2019.1570274.

13. Xie Z, Liang H. Association between diabetic retinopathy in type 2 diabetes and the ICAM-1 rs5498 polymorphism: a meta-analysis of case-control studies. BMC Ophthalmol. 2018 Nov 12;18(1):297. doi:10.1186/s12886-018-0961-5.

14. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, Dvorak AM, Alon R, Luscinskas FW. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. Blood. 2005 Jul 15;106(2):584-592. doi:10.1182/blood-2004-12-4942.

15. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. Int J Mol Sci. 2018 Jun 20;19(6):1816. doi:10.3390/ijms19061816.

16. Suk SA, Kyryliuk ML, Rykov SA. Blood sICAM-1 levels in patients with type 2 diabetes and diabetic macular edema in association with data of instrumental fundus studies. Ophthalmology. East-

ern Europe. 2020;10(1):65-73. doi:10.34883/PI.2020.10.1.007. (in Russian).

17. Suk SA, Kyryliuk ML, Rykov SO. Blood sICAM-1 levels in type 2 diabetes mellitus patients with various grades of DME. J Ophthalmol (Ukraine). 2019;(5):18-21. doi:10.31288/oftalmolzh201951821. (in Ukrainian).

18. Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: The Old and the New. Diabetes Metab J. 2018 Oct;42(5):364-376. doi:10.4093/dmj.2018.0182.

19. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. Ophthalmology. 2005 May;112(5):806-816. doi:10.1016/j.ophtha.2004.11.045.

20. Yao Y, Du J, Li R, et al. Association between ICAM-1 level and diabetic retinopathy: a review and meta-analysis. Postgrad Med J. 2019 Mar;95(1121):162-168. doi:10.1136/postgradmedj-2018-136102.

21. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Role of inflammation in diabetic macular edema. Ophthalmologica. 2014;232(3):127-135. doi:10.1159/000364955.

22. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L. Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. Mol Vis. 2013 Aug 4;19:1734-1746.

23. Figueira J, Henriques J, Carneiro Â, et al. Guidelines for the Management of Center-Involving Diabetic Macular Edema: Treatment Options and Patient Monitorization. Clin Ophthalmol. 2021 Jul 30;15:3221-3230. doi:10.2147/OPTH.S318026.

24. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. Indian J Ophthalmol. 2018 Dec;66(12):1736-1750. doi:10.4103/ijo.IJO_1240_18.

25. Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Feb;5(2):143-155. doi:10.1016/S2213-8587(16)30052-3.

26. Suvas P, Liu L, Rao P, Steinle JJ, Suvas S. Systemic alterations in leukocyte subsets and the protective role of NKT cells in the mouse model of diabetic retinopathy. Exp Eye Res. 2020 Nov;200:108203. doi:10.1016/j.exer.2020.108203.

27. Kyryliuk M, Ishchenko V. Pathogenesis of diabetic retinopathy: a literature review. Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2019;15(7):567-575. doi:10.22141/2224-0721.15.7.2019.186061. (in Ukrainian).

Отримано/Received 11.03.2022
Рецензовано/Revised 02.04.2022
Прийнято до друку/Accepted 03.05.2022

Information about authors
Mykhailo Kyryliuk, MD, PhD, DMSci, Professor, Head of the endocrinological service of Academic Medical Center, professor of Department of Internal Medicine of Institute of Biology and Medicine of Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua; http://orcid.org/0000-0002-4996-8712
Sviatoslav Suk, MD, PhD, ophthalmologist, Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sasuk1972@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-3472-2859

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 is part of the scientific theme "Role of hormonal and metabolic predictors in diabetic retinopathy" (State Registration No 0119U001420, 2018–2020). The work funding institution is the Ministry of Health of Ukraine.
Authors' contribution. *Kyryliuk M.L.* — idea, correction of the text; *Suk S.A.* — writing a review, organizing of own researches.

M.L. Kyryliuk[1], S.A. Suk[2]
[1] Academic Medical Center, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine
[2] Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital, Kyiv, Ukraine

Pathogenesis of diabetic macular edema: the role of pro-inflammatory and vascular factors. A literature review

Abstract. The review presents data on the pathogenesis of diabetic macular edema (DME). DME is a major cause of visual impairment in type 2 diabetes mellitus (DM) patients. Non-specific inflammation is an important factor of the underlying processes of DME. The importance of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6, tumor necrosis factor-α (TNF-α), monocyte chemoattractant protein-1, vascular cell adhesion molecule-1 in the development of diabetes microvascular complications is indicated. Intercellular adhesion molecules (ICAM), particularly, soluble ICAM-1 (sICAM-1), are a local inflammatory mediator involved in the pathogenesis of diabetic injury to the layers of the eye. The literature is scant on the assessment of sICAM-1 in type 2 DM patients with diabetic injury to the neurovascular system of the eye (i.e. adhesion of leukocytes to the vascular endothelium (leukostasis) and the concurrent endothelial apoptosis). There are three main stages of microvascular changes due to nonspecific inflammation: dilation of capillaries and increased blood flow, microvascular structural changes and leakage of plasma proteins from the bloodstream, transmigration of leukocytes through the endothelium and accumulation at the site of injury. Vascular dysfunction in diabetic retinopathy (DR) and DME is caused primarily by leukostasis, which is based on the recruitment and adhesion of leukocytes to the retinal vascular system. Leukostasis is the first step in the sequence of adhesion and activation events that lead to the infiltration of leukocytes through the endothelium. Leukocytes involved in leukostasis induce vascular permeability by releasing cytokines, including VEGF and TNF-α, contributing to endothelial protein binding, increasing levels of reactive oxidative substances, and killing pericytes and astrocytes surrounding the endothelium. Thus, the existing data on the main aspects of the pathogenesis of DME indicate that inflammation is an important factor in the processes underlying the development of DME and DR. But a new understanding of the physiology of the retina suggests that the pathogenesis of retinal lesions in type 2 DM can be considered as a change in the neurovascular unit of the retina.
Keywords: diabetic macular edema; type 2 diabetes mellitus; pathogenesis; review

International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
Literature Review

УДК 612.4:616/008.9:616/001.28:618+577.161.2 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1167

Гончарова О.А.[1, 2], Дубовик В.М.[2]
[1] Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
[2] ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

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

For citation: Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(3):184-187. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1167

Резюме. ***Актуальність.*** *На сьогодні встановлено факт і механізми асоціативних зв'язків між дефіцитом вітаміну D і первинним гіперпаратиреозом (ПГПТ). Відомо, що на рівні 25(OH)D впливають кліматичні умови та наявність ожиріння (Ож). Вказане визначило* ***мету дослідження*** *— встановити забезпеченість вітаміном D хворих із ендокринною патологією, що мешкають в умовах клімату України, та оцінити вплив Ож на рівні вітаміну D і розвиток гіперкальціємії — ознаки ПГПТ.* ***Матеріали та методи****. У 145 хворих, які знаходились в ендокринологічній клініці з приводу різної ендокринної патології, досліджено ІМТ, рівні кальцію (Са) та вітаміну D у сироватці крові. Проаналізовано частоту недостатності та дефіциту вітаміну D, гіперкальціємії у групах з ожирінням та без нього.* ***Результати****. Частка хворих із ожирінням у загальній групі становила 33,8 %, серед чоловіків — 28,57 %, серед жінок — 35,04 % (p < 0,05). Рівень Са в крові був 2,39 ± 0,02 ммоль/л, гіперкальціємія відзначалася в 16,55 %, а Ож — у 49 (33,49 %) хворих. На тлі Ож рівень Са становив 2,42 ± 0,02, а в осіб без ожиріння — 2,38 ± 0,02 (p > 0,05). Середній рівень вітаміну D у крові у загальній групі становив 22,95 ± 0,73 мг/мл та був вірогідно нижчим в осіб з Ож (20,95 ± 1,39 мг/мл проти 24,09 ± 0,81 мг/мл у групі без Ож, p < 0,05). Розподіл хворих залежно від ступеня забезпеченості вітаміном D показав, що в когорті зі зниженою забезпеченістю вітаміном D та наявністю Ож підгрупа з дефіцитом вітаміну D (20–29 нг/мл) була майже вдвічі більшою, ніж підгрупа без Ож. Таким чином, наявність Ож у хворих із ендокринною патологією не має вірогідного впливу на частоту гіперкальціємії, але асоціюється з вірогідним зниженням рівня вітаміну D у крові з перевагою у підгрупі з дефіцитом вітаміну D, у той час як у групі без Ож спостерігається перевага недостатності вітаміну D.* ***Висновки.*** *У кліматичних умовах України у хворих з ендокринною патологією середній рівень забезпеченості вітаміном D знаходиться у межах його недостатності (22,95 ± 0,73 нг/мл). Наявність ожиріння у хворих з ендокринною патологією асоціюється з вірогідно більш низькою забезпеченістю вітаміном D, зростанням майже вдвічі кількості осіб з дефіцитом вітаміну (< 20 нг/мл). У хворих з ендокринною патологією поєднання ожиріння і дефіциту вітаміну D слід розглядати як чинник ризику первинного гіперпаратиреозу. Такі хворі потребують регулярного контролю рівня кальцію крові та паратгормону, а також медикаментозної підтримки забезпеченості вітаміном D.*

Ключові слова: *первинний гіперпаратиреоз; ожиріння; вітамін D*

Вступ

За даними літератури, при первинному гіперпаратиреозі (ПГПТ) частіше, ніж за його відсутності, відзначається дефіцит вітаміну D [1, 2]. На сьогодні факт асоціативних зв'язків між дефіцитом вітаміну D та ПГПТ пов'язують із декількома механізмами:

— паратиреоїдний гормон (ПТГ) сприяє конверсії 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у 1,25-дигідроксивітамін D ($1,25(OH)_2D$) шляхом стимуляції активності ниркової 1α-гідроксилази [3];

— підвищений рівень $1,25(OH)_2D$ за ПГПТ впливає на статус вітаміну D шляхом інгібування його

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Гончарова Ольга Аркадіївна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: oagoncharova18@gmail.com; контактний тел.: +380503233913
For correspondence: O. Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: oagoncharova18@gmail.com; contact phone: +380503233913
Full list of author information is available at the end of the article.

продукування у шкірі та подальшої конверсії в печінці [4];

— період напівжиття 25(OH)D, печінкового продукту, також може скорочуватися за ПГПТ унаслідок підвищення метаболічного кліренсу на тлі підвищеної інактивації в печінці [5];

— також хронічний дефіцит вітаміну D стимулює активність прищитоподібних залоз та може стати причиною розвитку їх гіперплазії та автономних аденоматозних змін [6].

Ще 40 років тому було вперше відзначено, що на тлі дефіциту вітаміну D перебіг ПГПТ є більш тяжким [4]. За даними декількох досліджень, нижчий рівень 25(OH)D за ПГПТ асоціюється з більшою масою аденоми, значним підвищенням рівня ПТГ, кальцію, вираженішим потоншенням кісток, зниженням їх мінеральної щільності, розвитком радіологічних ознак ПГПТ, таких як фіброзно-кістозний остеїт [4, 6, 7].

Вагомим фактором, який впливає на рівень 25(OH)D, вважають збільшення частоти ожиріння (Ож), яке асоціюється зі зниженням 25(OH)D через низку потенційних механізмів [8].

З огляду на вплив кліматичних умов на продукцію вітаміну D у шкірі з подальшою конверсією в печінці [5, 7], а також встановлену асоціацію між Ож та зниженням 25(OH)D [8], **метою дослідження** є встановити забезпеченість вітаміном D хворих із ендокринною патологією, які мешкають за умов клімату України, та оцінити вплив ожиріння на рівні вітаміну D і розвиток гіперкальціємії — ознаки ПГПТ.

Матеріали та методи

У 145 хворих, які перебували у клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» з приводу різної ендокринної патології, досліджені індекс маси тіла (ІМТ), рівні кальцію (Са) та вітаміну D у сироватці крові. Рівень Са визначали фотоколориметричним методом за допомогою набору «СпЛ» (Україна) (лабораторні норми — 2,1–2,5 ммоль/л). Уміст вітаміну D визначали імуноферментним методом за допомогою набору «25-OH Vitamin D (total) ELISA», Німеччина.

Проаналізовано частоту недостатності та дефіциту вітаміну D в групах з Ож та без нього: адекватними вважались рівні вітаміну D ≥ 30 нг/мл, недостатністю — 20–30 нг/мл, дефіцитом — < 20 нг/мл, вираженим дефіцитом — < 10 нг/мл [9]. Також проаналізовано частоту Ож у групах із нормальним та зниженим рівнем вітаміну D.

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

Статистичну обробку одержаних даних проведено методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel. Групи перевірялися на нормальність розподілу за допомогою методу Колмогорова — Смирнова. У зв'язку з установленою нормальністю розподілу застосовувалися методи параметричної статистики. Дані наведені у вигляді середнього арифметичного та статистичної помилки середнього арифметичного (M ± m). Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Різниця вважалася значущою при $p < 0,05$.

Результати

У дослідженій групі хворих (145 осіб) було 28 чоловіків та 117 жінок, вік яких не мав вірогідних відмінностей. Частка хворих на Ож у загальній групі становила 33,8 %, серед чоловіків — 28,57 %, а серед жінок — 35,04 % (табл. 1).

У табл. 2 наведено рівні Са та вітаміну D у крові хворих з ендокринною патологією залежно від наявності Ож. Рівень кальцію в загальній групі становив 2,39 ± 0,02 ммоль/л, при цьому гіперкальціємія спостерігалася у 24 хворих (16,55 %), а Ож — у 49 (33,79 %). На тлі Ож рівень Са становив 2,42 ± 0,02, а в осіб без Ож — 2,38 ± 0,02, різниця між групами не була вірогідною ($p > 0,05$).

Середній рівень вітаміну D у крові у групі, що досліджувалась, становив 22,95 ± 0,73 мг/мл та був вірогідно ($p < 0,05$) нижчим в осіб із Ож (20,95 ± 1,39 мг/мл проти 24,09 ± 0,81 мг/мл).

Розподіл хворих залежно від ступеня забезпеченості вітаміном D наведено на рис. 1, який демонструє, що у когорті зі зниженою забезпеченістю вітаміном D та наявністю Ож майже вдвічі більша частка осіб із недостатністю вітаміну D (20–29 нг/мл).

Таблиця 1. Характеристика дослідженої групи

Група	n	Вік, роки (M ± m)	Наявність Ож	
			n	%
Загальна група хворих	145	46,99 ± 0,80	49	33,8
Чоловіки	28	47,25 ± 1,79	8	28,57
Жінки	117	46,93 ± 1,01	41	35,04

Таблиця 2. Рівні вітаміну D та Са в сироватці крові залежно від наявності ожиріння (M ± m)

Показник	Загальна група	Ож	Без Ож	P
Вітамін D, нг/мл	22,95 ± 0,73	20,95 ± 1,39	24,09 ± 0,81	< 0,05
Са, ммоль/л	2,39 ± 0,02	2,42 ± 0,02	2,38 ± 0,02	> 0,05

Таким чином, наявність Ож у хворих на ендокринну патологію не справляє вірогідного впливу на частоту гіперкальціємії. У той же час в осіб із Ож середній рівень вітаміну D у крові вірогідно знижується, а серед осіб зі зниженим рівнем вітаміну D переважає дефіцит вітаміну D, на відміну від осіб без Ож, у яких переважає недостатність вітаміну D.

Обговорення

Результати дослідження показали, що серед хворих із різною ендокринною патологією знижена забезпеченість вітаміном D відзначалася у 83,1 % випадків, а середній рівень вітаміну D у крові становив 22,95 ± 0,73 нг/мл, тобто перебував у зоні недостатності.

Оскільки на сьогодні питання поширеності дефіциту вітаміну D у світі досить широко вивчене, є можливість порівняти результати у різних місцевостях. Так, за даними дослідження Euronut-Seneca [10], мешканці Північної Європи мають середні рівні 25(OH)D 40–50 нг/мл, що пов'язують із світлішою шкірою та значною часткою в раціоні продуктів моря, а в південноєвропейців цей показник становить 20–30 нг/мл. При обстеженні 1575 мешканців України віком 20–95 років встановлено, що лише у 4,6 % осіб рівні 25(OH)D перебували у межах норми, у 13,6 % відзначено недостатність, а у 81,8 % — дефіцит вітаміну D [11]. Серед когорти хворих ревматологічного профілю, які були обстежені в обласній консультативній поліклініці м. Житомира, недостатність вітаміну D мали 18 % прийнятих за рік хворих (переважно це були жителі міста — 69,5 %) [12]. Тобто проблема дефіциту вітаміну D є актуальною для різних країн, а зважаючи на розвиток різнобічних патологічних процесів на тлі низького рівня вітаміну D, є необхідність розробки диференційованої для різних кліматичних умов системи моніторингу ступеня забезпеченості мешканців вітаміном D [13, 14].

За одержаними даними, на тлі Ож рівень вітаміну D у крові вірогідно знижується і при цьому збільшується кількість осіб з дефіцитом вітаміну D (< 20 нг/мл). У 16,5 % обстежених виявлено гіперкальціємію — провідний симптом можливого ПГПТ, причому на тлі Ож рівень Са був вищим, ніж в осіб без Ож, але різниці не досягли ступеня вірогідності.

Беручи до уваги встановлені механізми асоціативних зв'язків між дефіцитом вітаміну D і ПГПТ, значну поширеність недостатнього забезпечення вітаміном D хворих із ендокринною патологією, наявність Ож (приблизно у третини хворих), обтяження ступеня дефіциту вітаміну D на тлі Ож, поєднання у хворих з ендокринопатіями дефіциту вітаміну D з Ож слід розцінювати як чинник ризику розвитку ПГПТ. У такої групи хворих необхідно регулярно контролювати рівні Са в сироватці крові та ПТГ, а також підтримувати нормальну забезпеченість вітаміном D.

Висновки

1. У кліматичних умовах України у хворих з ендокринною патологією середній рівень забезпеченості вітаміном D перебуває у межах його недостатності (22,95 ± 0,73 нг/мл).

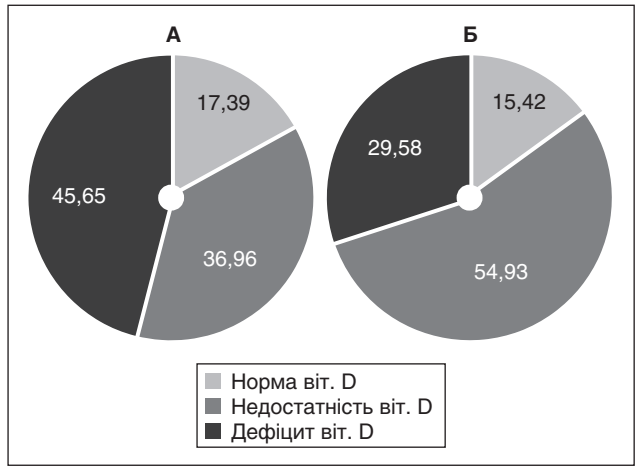


Рисунок 1. Розподіл хворих за ступенем забезпеченості вітаміном D залежно від наявності Ож: А — хворі з Ож; Б — хворі без Ож

2. Наявність ожиріння у хворих з ендокринною патологією асоціюється з вірогідно нижчим забезпеченням вітаміном D, зростанням майже вдвічі кількості осіб з дефіцитом цього вітаміну (< 20 нг/мл).

3. У хворих з ендокринною патологією поєднання ожиріння і дефіциту вітаміну D слід розглядати як чинник ризику первинного гіперпаратиреозу. Такі хворі потребують регулярного контролю рівня кальцію крові та паратгормону, а також медикаментозної підтримки для адекватного забезпечення вітаміном D.

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

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

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

References

1. Souberbielle JC, Bienaimé F, Cavalier E, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). Ann Endocrinol (Paris). 2012 Jun;73(3):165-169. doi:10.1016/j.ando.2012.04.008.

2. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. Endocrine. 2017 Jan;55(1):3-5. doi:10.1007/s12020-016-1169-1.

3. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3570-3579. doi:10.1210/jc.2014-1414.

4. Walker MD, Cong E, Lee JA, et al. Low vitamin D levels have become less common in primary hyperparathyroidism. Osteoporos Int. 2015 Dec;26(12):2837-2843. doi:10.1007/s00198-015-3199-6.

5. Sempos CT, Binkley N. 25-Hydroxyvitamin D assay standardisation and vitamin D guidelines paralysis. Public Health Nutr.

2020 May;23(7):1153-1164. doi:10.1017/S1368980019005251.

6. Lindeman BM, Pesce CE, Tsai HL, et al. Lower vitamin D levels in surgical hyperparathyroidism versus thyroid patients. Am Surg. 2014 May;80(5):505-510.

7. Liu Y, Guo S, Wu J, et al. Changes in clinical patterns of Chinese patients with primary hyperparathyroidism in the past 12 years: a single-center experience. Endocr Connect. 2021 Nov 5;10(11):1428-1434. doi:10.1530/EC-21-0382.

8. Jorde R, Sneve M, Hutchinson M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. Tracking of serum 25-hydroxyvitamin D levels during 14 years in a population-based study and during 12 months in an intervention study. Am J Epidemiol. 2010 Apr 15;171(8):903-908. doi:10.1093/aje/kwq005.

9. Bjerg LN, Halgreen JR, Hansen SH, Morris HA, Jørgensen NR. An evaluation of total 25-hydroxyvitamin D assay standardization: Where are we today? J Steroid Biochem Mol Biol. 2019 Jun;190:224-233. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.03.015.

10. Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet. 1995 Jul 22;346(8969):207-210. doi:10.1016/s0140-6736(95)91266-5.

11. Povoroznyuk V, Pankiv I. Vitamin D Deficiency and insufficiency in population of Bukovyna and Subcarpathia. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2016;(76):22-25. doi:10.22141/2224-0721.4.76.2016.77793. (in Ukrainian).

12. Kriklyevets LS, Kriklyvets SYu, Latash SO, Medvedev OV. On the level of vitamin D in the selective cought of rheumatological patients of the consultative polyclinic of Zhytomyr. Ukrainian journal of rheumatology. 2018;(73):72-72. (in Ukrainian).

13. Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). Probl Radiac Med Radiobiol. 2018 Dec;23:442-451. doi:10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.

14. Goncharova OA, Arkhipkina TL, Bondarenko VO, Lyubimova LP. Vitamin D status and features of the immune status in women with autoimmune thyroiditis in the postmenopausal period. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2020;(69):51-56. doi:10.30978/CEES-2020-1-51. (in Ukrainian).

Отримано/Received 15.03.2022
Рецензовано/Revised 08.04.2022
Прийнято до друку/Accepted 05.05.2022

Information about authors
Olga Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oagoncharova18@gmail.com; contact phone: +380503233913; https://orcid.org/0000-0001-5864-5686
Viktor Dubovyk, MD, PhD, Senior researcher of the surgical department of the V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-4260-6070

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.
Information about funding. The work is carried out in accordance with the scientific research plan "Development of methodological approaches to screening, diagnosis and management of primary hyperparathyroidism for different parts of the health care system" (NAMS, 02.21 (2021–2023)).
Authors contributions: *Goncharova O.A.* — conception and design of the study; *Dubovik V.M.* — examination of the patiens, writing the article.

O.A. Goncharova[1, 2], V.M. Dubovik[2]
[1] Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
[2] SI "V.Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

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

Abstract. ***Background***. To date, the fact and mechanisms of associative links between vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism (PGPT) have been established. In turn, the level of 25(OH)D is influenced by climatic conditions and the presence of obesity (Ob). These set the purpose of the study — to determine the supply of vitamin D in patients with endocrine disorders living in the climate in Ukraine, and to assess the impact of Ob on vitamin D levels and the development of hypercalcemia — signs of PGPT. ***Materials and methods***. BMI, serum calcium (Ca) and vitamin D levels in 145 patients who were in the endocrinology clinic for various endocrine pathologies were studied. The frequency of vitamin insufficiency and vitamin D efficiency, hypercalcemia in groups with and without obesity was analyzed. ***Results***. The proportion of obese in the general group was 33.8 %, among men — 28.57 %, among women — 35.04 % ($p < 0.05$). The level of Ca in the blood was 2.39 ± 0.02 mmol/l, high Ca level occurred in 16.55 %, and Ob — in 49 (33.49 %) patients. Against the background of Ob, the level of Ca was 2.42 ± 0.02, and in non-obese people — 2.38 ± 0.02 ($p > 0.05$). Average level of vitamin D in the blood in the general group was 22.95 ± 0.73 mg/ml and was probably lower in individuals with Ob (20.95 ± 1.39 vs. 24.09 ± 0.81 mg/ml in groups without Ob, $p < 0.05$). Distribution of the disease by the degree of provision of vitamin D showed that in a cohort with low security vitamin D and the presence of Ob subgroup with a deficiency of vitamin D (20–29 ng/ml) was almost twice as large as the similar subgroup without Ob. As follows, the presence of Ob in patients with endocrine pathology has no probable effect on the incidence of hypercalcemia, but is associated with a probable decrease in the level of vitamin D in the blood with a predominance of subgroups with vitamin D deficiency, while in the group without Ob. ***Conclusions***. In the climatic conditions of Ukraine and the functioning health care system in patients with endocrine pathology, the average level of vitamin D is within its deficiency (22.95 ± 0.73 ng/ml). The presence of obesity in patients with endocrine pathology is associated with a probably lower supply of vitamin D, almost doubling the subgroup with vitamin deficiency (< 20 ng/ml). The combination of obesity and vitamin D deficiency should be considered as a risk factor for primary hyperparathyroidism in patients with endocrine pathology. Such patients need regular monitoring of blood calcium and parathyroid hormone, as well as medical support for vitamin D.
Keywords: primary hyperparathyroidism; obesity; vitamin D

International Journal of Endocrinology

Клінічний випадок
Clinical Case

УДК 616.12-008.315-08:616.131-005.6/.7-031.82:616-056.52 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1168

Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й., Шкала Л.В., Пузанова О.Г., Алтуніна Н.В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Клінічний випадок масивної тромбоемболії легеневої артерії у молодого чоловіка з ожирінням

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(3):188-192. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1168

Резюме. *Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) — один із небагатьох життєзагрозливих станів. На сьогодні за умов меншої рухливості людей в силу професійної їх діяльності (тривале сидіння за комп'ютером) і соціальної поведінки зросла кількість випадків венозного тромбоемболізму. Рекомендації Європейського товариства кардіологів з ТЕЛА (2008, 2014, 2019 рр.) стали потужним інструментом щодо діагностики, лікування і стратифікації ризику смертельних наслідків. Профілактика рецидиву тромбоемболічних ускладнень і її тривалість залежить від факту спровокованості ТЕЛА. Рекомендаціями у розвитку тромбоемболічних ускладнень враховується наявність серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь, що певною мірою стирає відмінності між артеріальними і венозними тромбозами. Факт зростання випадків ТЕЛА з віком є незаперечним, проте на відміну від атеротромбозу венозні тромбози виникають набагато раніше, у молодшій популяції. Таким чином, венозні тромбози є дещо «молодшими» за артеріальні. Стосовно гендерних відмінностей, то з віком ТЕЛА частіше трапляється у чоловіків, у жінок спостерігається тенденція до «омолодження» ТЕЛА. Неабияку роль в цьому відіграють прийом контрацептивів, ризики венозного тромбоемболізму несуть вагітність, пологи. Хоча менш впливовими в розвитку венозного тромбоемболізму і ТЕЛА вважаються ліжковий режим (більше ніж три дні), знерухомлення у сидячому положенні (тривалий переліт, поїздка в автомобілі), похилий вік, у реальній клінічній практиці не слід нехтувати лапароскопічними операціями та супутніми станами — ожирінням, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією і варикозним розширенням вен. При найменшій підозрі на ТЕЛА важливим є врахування лікарем вищезазначених чинників. Чіткий алгоритм діагностики і своєчасне лікування забезпечать ефективність ведення таких хворих і процес їх одужання. Останніми роками ожиріння як чинник низькоінтенсивного запалення стали вважати причетним до процесів підвищеного тромбоутворення. І хоча з'ясовані певні механізми тромбоутворення при ожирінні, до кінця незрозумілими залишаються часті фатальні тромботичні наслідки тяжкого перебігу COVID-19, переважно у категорії пацієнтів із ожирінням, порушенням вуглеводного обміну, цукровим діабетом. Наведеним клінічним випадком автори продемонструвати сумарну стратифікацію чинників ризику навіть, на перший погляд, несуттєвого впливу ожиріння I ст., але в поєднанні із варикозною хворобою нижніх кінцівок, що стало причиною масивної ТЕЛА із зупинкою серця у молодого чоловіка.*

Ключові слова: *тромбоемболія легеневої артерії; венозний тромбоз; високий ризик; тромболітична терапія; антикоагулянти; ожиріння*

Вступ

За даними статистики, кожну хвилину в одного пацієнта в США маніфестують симптоми тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок або тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА); кожні п'ять хвилин один пацієнт помирає внаслідок ТЕЛА. Так, у світі від ТЕЛА щорічно помирає 0,1 % населення, госпітальна летальність становить 15,6 %, хірургічна летальність — 5 %, причому летальність у перші 3 місяці сягає приблизно 12,7 %. Слід відзначити, що лише у 10 % діагноз встановлюється в перші години від розвитку захворювання. Можливо, через мозаїчність клінічної картини і відсутність специфічних симптомів діагноз ТЕЛА встановлюється в 1 із 12 пацієнтів на догоспітальному етапі, у 30 % померлих діагноз ТЕЛА не розглядався, хоча клінічні ознаки були документовані, а неефективність антикоагулянтної терапії здебільшого пов'язана із невчасним її призначенням [1–3].

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Нетяженко Василь Захарович, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: vnetyiazhenko@ukr.net
For correspondence: V.Z. Netiazhenko, corresponding member in NAMS of Ukraine, MD, PhD, Head of the Department of propaedeutics internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: vnetyiazhenko@ukr.net
Full list of authors information is available at the end of the article.

Серед чинників з високим шансом ініціювання ТЕЛА визнані велике хірургічне втручання, велика травма — переломи (стегна, ноги), репозиція уламків стегнової кістки, коліна, спінальні пошкодження. У новій редакції настанов 2014 року до таких чинників віднесли госпіталізацію з приводу серцевої недостатності (СН) або фібриляції передсердь, інфаркт міокарда. Із середньою значущістю впливу відзначені артроскопія колінного суглоба, злоякісні пухлини і хіміотерапія, легенево-серцева недостатність, параліч у інсультних хворих, а також терапія оральними контрацептивами, гормонозамісна терапія, післяпологовий період, екстракорпоральне запліднення, попередні випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ), тромбофілії. Менш впливовими чинниками щодо розвитку ТЕЛА вважаються: ліжковий режим більше ніж три дні, знерухомлення у сидячому положенні (тривалий переліт, поїздки в автомобілі), похилий вік, лапароскопічні операції, вагітність (допологовий період) та супутні стани — ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія і варикозне розширення вен [4–7]. Традиційно ТГВ здебільшого нижніх і верхніх кінцівок, флеботромбози вен таза вважаються найчастішими тригерами у виникненні ТЕЛА. Доведено, що венозні тромбози є дещо «молодшими» за артеріальні. Тому останнім часом ТЕЛА визнана важливою причиною смерті у пацієнтів молодого віку. Так, у дослідженні Sakuma із 2007 автопсій 2,3 % смертей припадало на категорію осіб віком від 20 до 39 років [6]. Аналіз автопсій продемонстрував, що тільки у 20 % діагноз ТЕЛА встановлювався прижиттєво. А невдачі антикоагулянтної терапії у цієї категорії хворих обумовлені здебільшого зволіканням її призначення, або взагалі таке питання не поставало. Існує лише декілька досліджень з вивчення ТЕЛА у молодих людей [5].

Сумніви при встановленні діагнозу ТЕЛА обумовлює неспецифічність класичної симптоматики та мозаїчність клінічної картини. Згідно з правилами PERC (Pulmonary Embolism Rule out Criteria), діагноз вважається сумнівним при віці пацієнта < 50 років, частоті серцевих скорочень (ЧСС) < 100 ударів, SaO_2 < 95 %, відсутності кровохаркання, застосуванні терапії естрогенами, хірургічних втручаннях чи травмах упродовж чотирьох тижнів, попередньому епізоді венозного тромбоемболізму й унілатерального набряку кінцівки. Чинники ризику ТЕЛА різноманітні. Сучасні ретроспективні неконтрольовані дослідження у молодих людей встановлюють, що ТЕЛА у 17,8 % є неспровокованою. Вагітність, контрацептиви і травми справляють більш суттєвий вплив щодо розвитку венозних тромбозів у молодих, ніж у старших осіб [12].

Попри існуючу неоднозначність поглядів щодо значущості ожиріння в розвитку ТЕЛА, вже з часів Фрамінгемського дослідження і відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2008 р.) ожиріння постулювалось як чинник ризику венозного тромбоемболізму і ТЕЛА [7, 11]. За результатами декількох метааналізів, частота первинної ВТЕ серед пацієнтів з ожирінням удвічі вища, ніж серед пацієнтів із нормальним індексом маси тіла (ІМТ). Частота повторних ВТЕ становила 16,7 % при ІМТ 25–30 кг/м^2, 17,5 % — при ІМТ > 30 кг/м^2 порівняно з 9,3 % у пацієнтів із нормальною масою [5]. Останнім часом деякими дослідженнями і у молодих осіб ожиріння розглядається як важливий чинник ризику венозного тромбоемболізму, хоча інші автори вказують на невірогідність цього [6]. Ожиріння нерідко асоціюється із гіподинамією, варикозною хворобою нижніх кінцівок, яка має самостійне значення щодо тромбоутворення у венах нижніх кінцівок і сумарно збільшує ризик тромбоемболій.

Жирова тканина як ендокринний і паракринний орган бере участь у процесах, що регулюють тромбоутворення. Адипонектин, як сигнальний поліпептид, виробляється адипоцитами і стимулює продукцію оксиду азоту, тим самим стримуючи розвиток ендотеліальної дисфункції [9]. Гіпоадипонектинемія асоціюється із порушеннями тромбоцитарно-плазмового гемостазу з подальшим пришвидшенням тромбоутворення. Звісно, його рівень істотно знижений при ожирінні і абдомінальному розподілі жирової тканини. Серед механізмів тромбоутворення при ожирінні розглядають середньоінтенсивне запалення, притаманне жировій тканині, із стимуляцією тромбоцитів і ураженням ендотелію судин. Прозапальні цитокіни, які синтезують адипоцити, сприяють активації прокоагулянтних факторів та молекул адгезії, пригніченню антикоагулянтних регуляторних білків, підвищенню генерації тромбіну та активації тромбоцитів. Прозапальні цитокіни адипоцитів, такі як фактор некрозу пухлини α (tumor necrosis factor — TNF-α) та IL-6, стимулюють викид тканинного фактора з ендотеліальних клітин та моноцитів. Запалення підтримує транзиторна гіпоксія швидко зростаючої та погано васкуляризованої жирової тканини. Ремодельована запаленням жирова тканина поляризує макрофаги в активовану прозапальну форму. Їх взаємодія з адипоцитами та преадипоцитами додатково підвищує секрецію та системну циркуляцію прозапальних цитокінів, таких як TNF-α, інтерлейкіни (IL-6 та IL-1β), викликаючи та підтримуючи стан системного запалення в ендотелії.

Низькоінтенсивне запалення також асоціюється з дисрегуляцією ендогенних антикоагулянтних механізмів, включаючи інгібітор тканинного фактора, антитромбін III та систему протеїну С [1]. Вплив прозапальних цитокінів на гепатоцити та клітини ендотелію провокує підвищення таких факторів згортання, як гострофазовий білок фібриноген, фактор фон Віллебранда та фактор VIII. Поряд з ендотелієм судин та гепатоцитами жирова тканина синтезує інгібітор активатора плазміногену (PAI-1), який інгібує як тканинний активатор плазміногену, так і активатор плазміногену урокіназного типу, пригнічуючи тим самим процес фібринолізу. Підвищується синтез PAI-1 вісцеральною жировою тканиною при центральному типі ожиріння. TNF-α також сприяє підвищенню продукції PAI-1, що дозволяє зв'язати пригнічення фібринолізу з низькоінтенсивним запаленням, притаманним ожирінню. Таким чином, PAI-1 як компонент фібринолітичної системи крові стабілізує фібрин, бере участь у ремоделюванні судин, клітинній міграції, пригнічує активатори плазміногену. Більша частина циркулюючого PAI-1 зростає при ожирінні, тим самим підвищуючи ризик тромбоутворення. Встановле-

ний прямий кореляційний зв'язок між його концентрацією й ІМТ, індексом співвідношення окружності талії/окружності стегон незалежно від віку і статі [5].

Серед адипокінів, синтезованих жировою тканиною, є речовини як з протромботичною (лептин, резистин, вісфатин, PAI-1), так і з антитромботичною дією. До антитромботичних адипокінів відносять адипонектин та апелін. Адипонектин зменшує взаємодію лейкоцитів з ендотелієм та пригнічує проліферацію гладком'язових клітин, стимулює продукцію оксиду азоту в ендотеліальних клітинах та синтез протизапального IL-10 у макрофагах, пригнічує синтез тканинного чинника як в ендотелії, так і в макрофагах. При прогресуванні ожиріння рівень адипонектину у крові знижується, у той час як рівень апеліну, навпаки, зростає [1]. Більш того, клінічне використання стандартної антикоагулянтної та антиагрегантної терапії у таких хворих обмежене через недостатність даних про вплив підвищеного ІМТ на їх ефективність та безпеку [2, 4]. У більшості клінічних досліджень антитромботичних препаратів хворі на ожиріння перебувають в групі виключення, а існуючі дослідження здебільшого мають обсерваційний та ретроспективний характер [8–10].

Слід зауважити, що половина спровокованих випадків ТЕЛА мали один чинник ризику, 34,3 % — два, 10,8 і 5,9 % — три або чотири, а 0,98 % — п'ять і більше чинників ризику. Тобто з віком слід проводити скринінг щодо онкоасоційованої ТЕЛА, а у молодих він більш стосується виявлення тромбофілії. Незважаючи на багатофакторність і поширеність ожиріння, його наявність не враховують існуючі (Женевська, Уельська, Padua) шкали оцінки найбільшої вірогідності ТЕЛА [8, 9, 13]. Відомо, що ризик тромбозу зростає пропорційно до стадій ожиріння. Частіші випадки ТЕЛА простежуються при ожирінні III ст., ніж I ст. Потенційно високий ризик ТЕЛА відзначається при вазі понад 150 кг. Слід підкреслити, що значимість ожиріння суттєво зростає при поєднанні інших провокуючих чинників.

Опис клінічного випадку

Наводимо клінічний випадок пацієнта, який переніс зупинку кровообігу внаслідок венозного тромбоемболізму з наявним тромбом в порожнинах серця і масивною ТЕЛА. В анамнезі у пацієнта була варикозна хвороба нижніх кінцівок і ожиріння I ст. Хворий К., 1975 р.н., доставлений у тяжкому стані 22.08.2016 року о 13:30 у відділення анестезіології та реанімації зі скаргами на порушення свідомості, виражену загальну слабкість, спрагу, сухий кашель, оніміння в правій руці. Із анамнезу захворювання: погіршення стану виникло тиждень тому, коли виник біль у ділянці серця. Хворий звернувся за консультацією до кардіолога, після призначеного лікування стан відносно покращився, але загальна слабкість зберігалась. 22.08.2016 втратив свідомість, сидячи на лавці, у присутності родича. Була викликана бригада швидкої допомоги. У приймальному відділенні відбулася раптова зупинка серцевої діяльності, проведено успішні реанімаційні заходи. З анамнезу життя: перенесені операції (20.11.2007) — венектомія справа за Бебкоком; 23.05.2012 — венектомія зліва. Огляд: після реанімаційних заходів: свідомість ясна, у часі і просторі орієнтований. Положення в ліжку пасивне. Шкірні покриви і слизові оболонки бліді, вологі. Набухання яремних вен. Надмірно розвинута підшкірно-жирова тканина (ІМТ 32 кг/м^2). Серцеві тони звучні, ритмічні, ЧСС 104 уд/хв, АТ 85/60 мм рт.ст. Пульсація артерій нижніх кінцівок збережена. SaO_2 80 %. ЧД 26 за 1 хв, притуплення в нижніх відділах, дихання везикулярне, ослаблене з обох сторін, побічні дихальні шуми відсутні. Живіт м'який, безболісний, печінка +2 см нижче краю реберної дуги, край закруглений. Пастозність гомілок.

На ЕКГ (22.08.2016, рис. 1) феномен $Q_3S_1T_3$ (McGinn White), елевація ST у V_1, V_2.

ЕхоКГ (22.08.2016): дилатація правого шлуночка (3,3 см). Гіпертрофія стінок лівого шлуночка (ЗСЛШ — 1,16 мм, МШП — 1,28 мм). Систолічна функція збережена (ФВ 59 %). Тромб правого передсердя (флотуючий). Недостатність трикуспідального клапана II ст. Легенева гіпертензія 40 мм рт.ст. (II ст.).

На серії КТ органів грудної порожнини (23.08.2016) у біфуркації обох легеневих артерій, а також їх гілок візуалізуються поширені пристінкові дефекти наповнення з оклюзією понад 70 %, що з найбільшою ймовірністю є тромботичними масами (Susp.: субтотальна оклюзія, за виключенням нижньої гілки лівої легеневої артерії). У проєкції S_{10} нижніх часток обох легень дорзально периплеврально від локально потовщеної плеври візуалізуються ділянки консолідації легеневої тканини неправильної клиноподібної форми з фіброзними тяжами, з найбільшою ймовірністю тромбін-

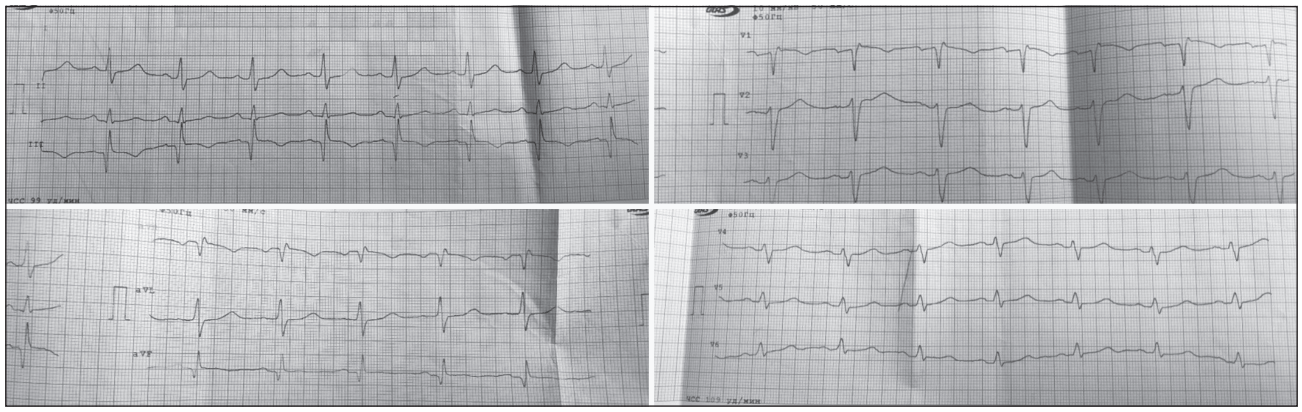


Рисунок 1

фарктної етіології. В геміторакс з обох сторін діагностично значимої кількості рідини не визначається. Висновок: КТ-ознаки тромбоемболії легеневої артерії. Тромбінфарктна пневмонія нижніх часток обох легень.

Дуплексне сканування вен нижніх кінцівок (23.08.2016): ознак тромбозу не виявлено. Загальний аналіз крові від 22.08.2016: Hb 171 г/л, еритроцити $5{,}1\times10^{12}$, лейкоцити $5{,}0\times10^{9}$, ШОЕ 10 мм/год. Білірубін 26,2 ммоль/л, АСТ 40 U/l, АЛТ 42 U/l, сечовина 4,5 ммоль/л, креатинін 88 мкмоль/л, загальний білок 66 г/л, глюкоза 6,6 ммоль/л, калій 5,3 ммоль/л. Коагулограма від 22.08.2016: ПТІ 100 %, РФМК позитивні, фібриноген 3,5 г/л, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) 22 с; 24.08.2016: АЧТЧ — 50 с, ПТІ — 45 %, ПС — 85 %, АТ — 102 %, фібриноген 2,3 г/л, хагеман-залежний фібриноліз — 19 с. D-димер від 22.08.2016 — 3271 нг/мл (норма 57–496 нг/мл). Генетичні маркери тромбозу: вовчаковий антикоагулянт негативний, поліморфізм гена до фактора Лейдена (V фактора згортання крові, XIII фактора згортання крові, протромбіну) — негативний. Заключний діагноз: ТЕЛА з шоком (масивна ТЕЛА), тромб правого передсердя, двобічна інфаркт-пневмонія, дисфункція правого шлуночка, легенева гіпертензія. Раптова зупинка кровообігу. Ожиріння I ст., стеатогепатоз, порушення вуглеводного обміну. 22.08.2016 після успішно проведених реанімаційних заходів і болюсного введення 5000 ОД нефракціонованого гепарину (НФГ) налаштована внутрішньовенна інфузія гепарину із розрахунку 1250 ОД/год через інфузомат.

Серед критеріїв нестабільної гемодинаміки при ТЕЛА, що зводить стан хворого у ранг дуже високого ризику, визнаними є раптова зупинка серця, яка потребує реанімаційних заходів, шок: систолічний АТ (САТ) < 90 мм рт.ст. або необхідність уведення інотропних, вазопресорних засобів для підтримання САТ > 90 мм рт.ст., або клінічні ознаки гіпоперфузії органів і тканин (холодні, липкі шкірні покриви, олігурія), персистуюче зниження САТ < 90 мм рт.ст. або зниження САТ упродовж 15 хвилин на 40 мм рт.ст. за відсутності гіповолемії, аритмії, сепсису.

Беручи до уваги нестабільність гемодинаміки у хворого із зупинкою серця, вирішено питання системного тромболізису (рівень доказів у рекомендаціях 2014 року з ведення пацієнтів із ТЕЛА — IIa, у рекомендаціях 2019 року — Ib) [13]. Розпочато внутрішньовенне струминне введення фібринспецифічного тромболітичного засобу альтеплаза (Актилізе) 10 мг, а через 10 хвилин — упродовж двох годин у дозі 90 мг. Під контролем АЧТЧ відновлена інфузія НФГ з подальшим переходом на низькомолекулярний гепарин (НМГ) еноксапарин 0,8 мг двічі на добу [2]. Упродовж 30 хвилин проводилась інфузія розчинів у загальній кількості з обмеженням до 500 мл через наявну правошлуночкову дисфункцію, вводились вазопресори, інотропи, антибактеріальні засоби.

Наступного дня до інфузії НФГ додали антагоніст вітаміну К варфарин у дозі 5 мг з подальшою титрацією дози до 7,5 мг під контролем міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у межах 2,0–3,0 [2, 8, 9]. Вибір на користь варфарину як безальтернативного препарату обґрунтований тактикою подальшого ведення пацієнтів із тромбами в порожнинах серця. При проведенні ЕхоКГ від 23.08.2016, 07.09.2016 у порожнині правого передсердя тромб не візуалізується. Упродовж усього госпітального періоду пацієнт гемодинамічно стабільний. D-димер (07.09.2016) нормалізувався (225 нг/мл). При виписці рекомендовано: продовжити варфарин 7,5 мг увечері під контролем МНВ невизначено довго для профілактики рецидиву ТЕЛА і повторного епізоду тромбоемболізму [5, 6], контролок 40 мг увечері, інгібітор АПФ, верошпірон, гептрал.

На сьогодні хворий амбулаторно спостерігається вже упродовж п'яти років. Привертають увагу сформована постемболічна легенева гіпертензія (тиск в легеневій артерії 35 мм рт.ст.) і ознаки помірної правошлуночкової недостатності. Через наявну хронічну постемболічну легеневу гіпертензію хворий продовжує лікування антагоністами вітаміну К (варфарин 7,5 мг) під контролем МНВ у діапазоні 2,5–3,0 і TTR 70 %, приймає інгібітори АПФ, верошпірон, петльові діуретики як традиційні засоби лікування СН правошлуночкового типу, силденафіл для лікування хронічної постемболічної легеневої гіпертензії та дапагліфлозин 100 мг через наявну правошлуночкову недостатність, порушення вуглеводного обміну згідно з оновленими рекомендаціями з ведення пацієнтів із СН. При моніторуванні D-димер перебуває в діапазоні < 500 нг/мл, з певною періодичністю проводиться ЕхоКГ і КТ органів грудної клітки із контрастуванням.

Висновки

Нами продемонстровано клінічний випадок венозного тромбоемболізму, масивної ТЕЛА із шоком, тромбом правого передсердя, раптової зупинки кровообігу у молодої 40-річної людини із ожирінням I ст., варикозною хворобою нижніх кінцівок. Проаналізовано обрану лікувальну тактику госпітального періоду і подальшого ведення пацієнта з хронічною постемболічною легеневою гіпертензією, серцевою недостатністю на амбулаторному етапі.

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

References

1. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. Curr Opin Hematol. 2013 Sep;20(5):437-444. doi:10.1097/MOH.0b013e3283634443.

2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest. 2008 Jun;133(Suppl 6):160S-198S. doi:10.1378/chest.08-0670.

3. Bělohlávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. Exp Clin Cardiol. 2013 Spring;18(2):129-138.

4. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of

Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3257-3291. doi:10.1182/bloodadvances.2018024893.

5. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007 Feb;33(2):223-233. doi:10.1016/j.ejvs.2006.10.006.

6. Hewitt M, Devine C, Gonzalez L. Pulmonary embolism in young adults (18-45 years). Eur J Intern Med. 2018 Aug;54:e23-e24. doi:10.1016/j.ejim.2018.05.035.

7. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. Am J Med. 1983;74(6):1023-1028. doi:10.1016/0002-9343(83)90805-7.

8. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(Suppl 2):e152S-e184S. doi:10.1378/chest.11-2295.

9. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3198-3225. doi:10.1182/bloodadvances.2018022954.

10. Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016 Jan;41(1):165-186. doi:10.1007/s11239-015-1315-2.

11. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. Respir Investig. 2019 Jul;57(4):376-379. doi:10.1016/j.resinv.2019.01.003.

12. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb;27(1):25-34. doi:10.1016/j.beem.2012.11.002.

13. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020 Jan 21;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.

14. Park MJ, Jeon GH. Pulmonary embolism in a healthy woman using the oral contraceptives containing desogestrel. Obstet Gynecol Sci. 2017 Mar;60(2):232-235. doi:10.5468/ogs.2017.60.2.232.

Отримано/Received 11.04.2022
Рецензовано/Revised 05.05.2022
Прийнято до друку/Accepted 12.05.2022

Information about authors
V.Z. Netiazhenko, corresponding member in NAMS of Ukraine, MD, PhD, Head of the Department of propaedeutics internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vnetyiazhenko@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-969-44217
T.I. Malchevska, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-1775-8320
L.V. Shkala, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-2031-9628
O.H. Puzanova, MD, PhD, Associate Professor, Professor at the Department of Internal and Occupational Diseases; Private Higher Educational Institution "Kyiv Medical University"; Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.puzanova@kmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-4451-659X
N.V. Altunina, MD, PhD, Associate Professor at the Department of internal medicine 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-6971-2335

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.

V.Z. Netiazhenko, T.I. Malchevska, L.V. Shkala, O.G. Puzanova, N.V. Altunina
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Management of a patient with cardiac arrest: a clinical case of massive pulmonary embolism in an obese young man

Abstract. Pulmonary artery thromboembolism is one of the few life-threatening conditions. Today, with less mobility due to their professional activities (prolonged sitting at a computer) and social behavior, the number of cases of venous thromboembolism has increased. The recommendations of the European Society of Cardiology for pulmonary embolism (2008, 2014, 2019) have become a powerful tool for diagnosing, treating and stratifying the risk of death. Prevention of recurrence of thromboembolic complications and its duration depends on the fact of provocation of pulmonary embolism. Recommendations for the development of thromboembolic complications take into account the presence of heart failure, coronary heart disease, atrial fibrillation (AF), which to some extent blurs the distinction between arterial and venous thrombosis. The fact that the incidence of pulmonary embolism increases with age is indisputable, but in contrast to atherothrombosis, venous thrombosis occurs much earlier, in the younger population. Thus, venous thrombosis is somewhat "younger" than arterial. Regarding gender differences, it is more common in men with age, and women tend to "rejuvenate". Contraceptives play an important role in this, the risks of venous thromboembolism are pregnancy and childbirth. Although less influential in the development of venous thromboembolism and pulmonary embolism are bed rest (more than three days), immobilization in a sitting position (long flight, car trip), old age, in real clinical practice should not be neglected laparoscopic surgery and concomitant conditions — obesity, diabetes mellitus, hypertension and varicose veins. At the slightest suspicion of pulmonary embolism, it is important for the physician to consider the above factors. A clear algorithm for diagnosis and timely treatment will ensure the effectiveness of such patients and the process of their recovery. In recent years, obesity at the angle of low-intensity inflammation began to be considered involved in the processes of increased thrombosis. Although certain mechanisms of thrombosis in obesity have been elucidated, the frequent fatal thrombotic consequences of severe COVID-19 remain unclear, mainly in the category of patients with obesity, carbohydrate metabolism disorders, and diabetes. In this clinical case, the authors demonstrate the total stratification of risk factors, even at first glance insignificant effects of obesity of the first degree, but in combination with varicose veins of the lower extremities, which caused massive pulmonary embolism in young men.

Keywords: pulmonary embolism; venous thrombosis; high risk; thrombolytic therapy; anticoagulants; obesity

International Journal of Endocrinology

Клінічний випадок
Clinical Case

УДК 616.432-008.64:577.175.3]-036-07-08 *DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1169*

Ляшук П.М.[1], Ляшук Р.П.[1], Станкова Н.І.[2], Кудіна М.Б.[2]
[1] Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
[2] Чернівецький обласний ендокринологічний центр, м. Чернівці, Україна

Синдром Ларона: клініка, діагностика (клінічний випадок)

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(3):193-196. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1169

Резюме. *Поєднання нормального/високого рівня соматотропного гормону (СТГ) з низьким рівнем інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) характерно для порушення рецепторної чутливості до СТГ — рідкісного генетично детермінованого синдрому, описаного ізраїльським клініцистом Z. Laron. Крім відносного дефіциту СТГ, на відміну від гіпофізарного нанізму, інші функції гіпофіза не змінені. На тлі різкого відставання в рості з раннього віку, іноді з внутрішньоутробного періоду, у дітей зберігаються нормальні пропорції тіла. Описано випадок рідкісної ендокринопатії — генетично детермінований синдром Ларона. Розглянуті етіологія, патогенез, особливості клінічного перебігу захворювання та перспективи лікувального підходу. Подано клінічні ознаки основних форм затримки росту та клінічний випадок. Діагноз синдрому Ларона встановлений на підставі низькорослості за відсутності проявів інших ендокринопатій, низького рівня ІФР-1 при нормальному референтному значенні СТГ крові та відсутності ефекту від лікування препаратом гормону росту. Пацієнтка потребує подальшого спостереження ендокринолога до періоду старту пубертату і за необхідності (у випадку формування комплексу неповноцінності) — психологічної корекції. Надані загальні рекомендації щодо повноцінності раціону харчування, режиму сну, фізичної активності та лікувальної фізкультури. Призначено полівітаміни. Обнадійливими є спроби застосування генно-інженерних препаратів ІФР-1. Сімейному лікарю та практикуючому ендокринологу при проведенні диференційної діагностики між основними формами затримки росту і низькорослості слід призначити гормональні дослідження крові та візуалізаційні методи обстеження відповідно до попереднього орієнтовного діагнозу за клінічними даними.*

Ключові слова: *синдром Ларона; низькорослість; гормон росту; інсуліноподібний фактор росту; клініка; діагноз*

Вступ

На низькорослість страждають близько 2–2,5 % населення. Затримкою росту супроводжується низка ендокринних, соматичних і хромосомних захворювань, унаслідок чого виникають труднощі в роботі лікаря практичної медицини щодо розпізнавання генезу низькорослості та призначення адекватного лікування. Нормальний рівень секреції соматотропного гормону (СТГ) та зниження інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1, соматомедину С, тканинного посередника СТГ) свідчать про відносну соматотропну недостатність. При цьому спостерігається також недостатній синтез тирео-, гонадо- і кортикотропіну [1].

Поєднання нормального/високого рівня СТГ з низьким рівнем ІФР-1 характерно для порушення рецепторної чутливості до СТГ — рідкісного генетично детермінованого синдрому, описаного ізраїльським клініцистом Z. Laron [2]. Крім відносного дефіциту СТГ, на відміну від гіпофізарного нанізму, інші функції гіпофіза не змінені. На тлі різкого відставання в рості з раннього віку, іноді з внутрішньоутробного періоду, у дітей зберігаються нормальні пропорції тіла.

A.A. Kowarski і співавт. описали синдром біологічно неактивного гормону росту (БНГР) — ізольовану соматотропну недостатність (класичний варіант) [3].

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Ляшук Руслана Петрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua
For correspondence: Liashuk Ruslana, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua
Full list of authors information is available at the end of the article.

Інший тип БНГР (гормононечутливий) є мутагенним гормоном росту, що розвивається в результаті гетерозиготної R77C мутації СТГ, яка призводить до порушення у молекулі СТГ із заміною в кодоні 77 нуклеотидної основи цистеїну на аргінін, що суттєво знижує біологічну активність СТГ. Цей мутантний гормон має домінантно негативну дію, при цьому призначення терапії гормоном росту не сприяє підвищенню рівня ІФР-1 і не призводить до терапевтичного ефекту [3–6].

Опис клінічного випадку

Хвора П., 12 років, батьки звернулися зі скаргою на відставання в рості доньки із перших років життя, яке з віком наростало. Народилася у строк, від першої нормальної вагітності. Довжина тіла — 49 см, маса тіла — 3100 г, перебувала на грудному вигодовуванні. Прорізування зубів запізніле, травм, операцій у дитини не було. Успішно закінчила 5 класів. Батьки середнього росту. Застосування препарату генно-інженерного гормону росту людини ефекту не дало (за рік дівчинка підросла лише на 3 см).

Об'єктивно. Зріст 118 см, маса тіла — 34 кг. Статура пропорційна, обличчя лялькове, виступаюче чоло, голубі склери. Терапевтичний статус без змін. Щитоподібна залоза не пальпується. Неврологічний статус не порушений. Психомоторний розвиток відповідає віку. Кістково-м'язова система в нормі. Зони росту відкриті (за даними рентгенографії кисті).

Загальні і біохімічні дослідження в межах референтних значень. Уміст гормонів у сироватці крові: ТТГ — 1,1 мМО/дл (норма 0,4–4,2), вільний тироксин — 0,89 нг/дл (норма 0,70–1,48), адренокортикотропний гормон — 10,2 нг/мл (норма 7–69), кортизол — 10,5 нмоль/л (норма 6,2–19,4), фолітропін — 3,85 мМО/мл (норма 3,85–8,78), лютропін — 2,0 мМО/мл (норма 2,39–6,6), СТГ — 7,1 нг/мл (норма 0,06–6,88), ІФР-1 — 11,9 нг/мл (норма 49–171).

Діагноз синдрому Ларона встановлений на підставі низькорослості за відсутності проявів інших ендокринопатій, низького рівня ІФР-1 при нормальному референтному значенні СТГ крові та відсутності ефекту від лікування препаратом гормону росту.

Пацієнтка потребує подальшого спостереження ендокринолога до періоду старту пубертату і за необхідності (у випадку формування комплексу неповноцінності) — психологічної корекції. Надані загальні рекомендації відносно повноцінності раціону харчування, режиму сну, фізичної активності та лікувальної фізкультури. Призначено полівітаміни. Обнадійливими є спроби застосування генно-інженерних препаратів ІФР-1 [1].

Коротко зупинимося лише на клінічній симптоматиці основних форм затримки росту. Карликовим вважається ріст у чоловіків нижче ніж 130 см, у жінок — нижче ніж 120 см [7].

Гіпофізарний нанізм діагностується з 3–4-річного віку. Запідозрити захворювання у дітей можна тоді, коли затримка росту становить не менше 25–30 % від середнього росту, притаманного для даної вікової групи. Крім зниженої продукції СТГ, трапляється недостатній синтез тирео-, гонадо- і кортикотропіну. Будова тіла пропорційна. Шкіра в дитинстві тонка й ніжна, у дорослих бліда, зморшкувата, з жовтяничним відтінком, м'язова система розвинена слабо. Голова кругла, обличчя широке, нижня щелепа недорозвинена (лялькове обличчя). Голос високий, волосся тонке, рідке, прорізування зубів запізнюється. Статеві органи недорозвинені, вторинні статеві ознаки відсутні. У жінок — первинна аменорея. Хворі, як правило, неплідні. Інтелект у хворих збережений, але вони швидко стомлюються, відзначається емоційний інфантилізм.

Церебральний (гіпоталамічний) нанізм. Затримка росту проявляється в перші місяці життя. Будова тіла непропорційна, характерні різні аномалії розвитку: мікроцефалія, гідроцефалія, відставання у психічному розвитку.

Тиреогенний нанізм проявляє себе затримкою фізичного та статевого розвитку, розумової діяльності. Шкіра суха і бліда, пастозна, холодна на дотик. Обличчя амімічне, очні щілини звужені, збільшується язик, пізно прорізуються зуби, пізно закривається тім'ячко.

Соматогенний нанізм. Провідною в клініці є картина захворювання, яке призвело до низькорослості. Будова тіла пропорційна, грацильна. Діти худі, бліді. Запізнюється статевий розвиток.

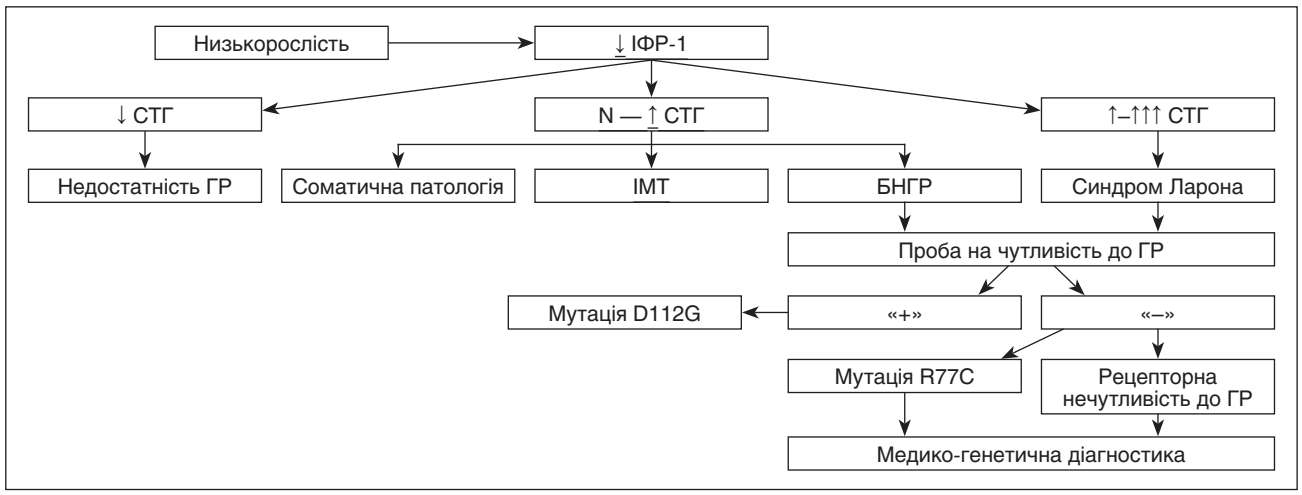


Рисунок 1. Алгоритм діагностики низькорослості за умов зниженого ІФР-1

Синдром Шерешевського — Тернера характеризується низькорослістю в дівчаток, короткою шиєю (часто з крилоподібними складками), інтерсексуальною будовою тіла, відсутністю внутрішніх статевих органів і вторинних статевих ознак. Каріотип — 45ХО або 45 ХО/46 ХХ. Це найчастіша причина низькорослості у жінок [8].

Нами описані випадки синдрому Нунен (у жінки та чоловіка), клінічні прояви яких нагадували синдром Шерешевського — Тернера, але порушень розвитку внутрішніх і зовнішніх статевих органів не виявлено, каріотип нормальний [9, 10].

Хондродистрофія має такі характерні ознаки: непропорційна затримка росту через вкорочення кінцівок, особливо їх проксимальних відділів (плечі, стегна); стовщені короткі пальці; виражений поперековий лордоз; велика голова з виступаючими лобними горбами; широке перенісся; сідлоподібний ніс. Розумовий та статевий розвиток нормальні.

Конституційна затримка росту (ідіопатична низькорослість) — найчастіша патологія (переважно у хлопчиків), характеризується пропорційною затримкою росту. Рівень СТГ крові в нормі. Часто один з батьків мав низький ріст у ранньому віці та запізнілий статевий розвиток. Ідіопатична низькорослість діагностується набагато частіше, ніж дефіцит СТГ. Етіологія невідома (дискутуються молекулярні поломки на різних рівнях системи СТГ — ІФР-1). Можливе поєднання із затримкою пубертату.

У діагностиці багатьох синдромів первинного порушення росту й генно-хромосомної патології не останнє місце, а інколи і головне посідає типовий фенотип хворого. При народженні більшість дітей, хворих на синдром БНГР, мали ознаки внутрішньоутробної затримки розвитку, що проявлялося більшою мірою низькими показниками росту, ніж маси тіла. У подальшому на тлі різкого відставання в рості, затримки швидкості зросту й кісткового дозрівання в дітей зберігалися нормальні пропорції тіла щодо вікових показників. У більшості дітей спостерігаються такі особливі риси обличчя, як виступаюче чоло й сідлоподібний ніс, гіпоплазія нижньої щелепи, у багатьох дітей відзначалися відстовбурчені вуха. Яскравість проявів фенотипу мала пряму залежність від ступеня гормональних відхилень, особливо недостатності ІФР-1. Оскільки визначення конкретної мутації для підтвердження синдрому БНГР не є інформативним, бажано проводити секвенування гена гормону росту, але це малодоступно для більшості нашого населення [11]. Тому рекомендується дотримуватися алгоритму діагностики низькорослості за умов зниженого рівня ІФР-1 (рис. 1).

Висновки

1. Однією із рідкісних причин низькорослості може бути генетично детермінований синдром Ларона, зумовлений зниженням секреції інсуліноподібного фактора росту.

2. Сімейному лікарю та практикуючому ендокринологу при проведенні диференційної діагностики між основними формами затримки росту і низькорослості слід призначити гормональні дослідження крові та візуалізаційні методи обстеження відповідно до попереднього орієнтовного діагнозу за клінічними даними.

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

References

1. Kim JH, Chae HW, Chin SO, et al. Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency: A Position Statement from Korean Endocrine Society and Korean Society of Pediatric Endocrinology. Endocrinol Metab (Seoul). 2020 Jun;35(2):272-287. doi:10.3803/EnM.2020.35.2.272.

2. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Mar;89(3):1031-1044. doi:10.1210/jc.2003-031033.

3. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. J Clin Endocrinol Metab. 1978 Aug;47(2):461-464. doi:10.1210/jcem-47-2-461.

4. Walenkamp MJ, Wit JM. Genetic disorders in the growth hormone - insulin-like growth factor-I axis. Horm Res. 2006;66(5):221-230. doi:10.1159/000095161.

5. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. N Engl J Med. 1996 Feb 15;334(7):432-436. doi:10.1056/NEJM199602153340704.

6. Kannenberg K, Wittekindt NE, Tippmann S, Wolburg H, Ranke MB, Binder G. Mutant and misfolded human growth hormone is rapidly degraded through the proteasomal degradation pathway in a cellular model for isolated growth hormone deficiency type II. J Neuroendocrinol. 2007 Nov;19(11):882-890. doi:10.1111/j.1365-2826.2007.01602.x.

7. Hage C, Gan HW, Ibba A, et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. Nat Rev Endocrinol. 2021 Oct;17(10):608-624. doi:10.1038/s41574-021-00539-5.

8. Ljashuk PM, Stankova NI, Glugovs'ka SV, Lenkovs'ka GS. Congenital violations of sexual differentiation. In: Proceeding of the Conference on Topical issues of clinical endocrinology, immunology and allergology. 2013, October 24-25; Chernivtsi, Ukraine. Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2013;6(54):112. (in Ukrainian).

9. Ljashuk PM, Stankova NI, Pashkovs'ka NV, Kryvych LS. Nunen syndrome: a case study. Clinical and Experiment Pathology. 2011;(3):156-157. (in Ukrainian).

10. Ljashuk PM, Stankova NO, Iljushyna AA, Ljashuk RP. Male Nunen syndrome. Clinical and Experiment Pathology. 2013;(1):211. (in Ukrainian).

11. Sprynchuk NA, Dosenko VJe. The role of D112G mutation determination in the diagnosis of patients with biologically inactive growth hormone syndrome among children living in Ukraine. Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2016;(3):107-112. (in Ukrainian).

Отримано/Received 19.04.2022
Рецензовано/Revised 06.05.2022
Прийнято до друку/Accepted 12.05.2022

Information about authors
P.M. Liashuk, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
R.P. Liashuk, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-7228-678X
N.I. Stankova, endocrinologist, Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Chernivtsi, Ukraine
M.B. Kudina, endocrinologist, Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Chernivtsi, Ukraine

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.

P.M. Liashuk[1], R.P. Liashuk[1], N.I. Stankova[2], M.B. Kudina[2]
[1] Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
[2] Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Chernivtsi, Ukraine

Laron syndrome: clinic, diagnostics (a clinical case)

Abstract. The combination of normal/high levels of somatotropic hormone with low levels of insulin-like growth factor-1 is characteristic of impaired receptor sensitivity to somatotropic hormone, a rare genetically determined syndrome described by Israeli clinician Z. Laron. In addition to the relative deficiency of somatotropic hormone, in contrast to pituitary dwarfism, other functions of the pituitary gland are not changed. Against the background of a sharp lag in growth from an early age, sometimes from the fetal period, children retain normal body proportions. The case of rare endocrinopathy — genetically determined Laron's syndrome is described. Ethiopathogenesis, features of clinical course of disease and prospects of therapeutic approach are considered. The clinical signs of the main forms of growth retardation are presented. The diagnosis of Laron's syndrome is made on the basis of short stature in the absence of other endocrinopathies, low levels of insulin-like growth factor-1 with a normal reference value of somatotropic hormone and no effect of treatment with somatotropic hormone. The patient needs further observation by an endocrinologist before the onset of puberty and, if necessary (in the case of the formation of inferiority complex), in psychological correction. General recommendations on the completeness of the diet, sleep, physical activity and physical therapy are given. Prescribed multivitamins. Attempts to use insulin-like growth factor-1 genetically engineered drugs are encouraging. When making a differential diagnosis between the main forms of growth retardation and stunted growth, the family physician and endocrinologist should be prescribed hormonal blood tests and imaging methods according to the previous indicative diagnosis according to clinical data.

Keywords: Laron's syndrome; low growth; growth hormone; insulin-like growth factor; clinic; diagnosis

International Journal of Endocrinology

Клінічний випадок
Clinical Case

УДК 616.441-008.64:616.1-008.6 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1170

Шкала Л.В., Мальчевська Т.Й., Шкала О.В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Диференційований пошук захворювання у пацієнта з гіпертиреозом при превалюючому синдромі серцево-судинних порушень. Клінічний випадок

For citation: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2022;18(3):197-201. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1170

Резюме. ***Актуальність.*** *У пацієнтів літнього віку за умов наявності йодного дефіциту часто розвивається функціональна автономія щитоподібної залози, яка супроводжується дисфункцією — гіпертиреозом. Через надлишок тиреоїдних гормонів формується тиреотоксична кардіоміопатія, при якій у більшості випадків наявний синдром порушень серцевого ритму — фібриляція передсердь.* ***Мета:*** *обґрунтувати алгоритм диференційного пошуку захворювання при наявному гіпертиреозі з вираженими серцево-судинними порушеннями на прикладі конкретного пацієнта літнього віку з реальної клінічної практики.* ***Клінічний випадок.*** *Пацієнт віком 61 рік госпіталізований у відділення реанімації з приводу аритмогенного шоку на тлі нападу фібриляції передсердь. Констатовано відсутність інфаркту міокарда, тромбоемболії легеневої артерії, гострої надниркової недостатності. При обстеженні виявлено істотне зниження рівня ТТГ поряд зі збільшенням рівнів тиреоїдних гормонів без явищ автоагресії, гіперглікемію, гіпохолестеринемію, тенденцію до гіпопротеїнемії, лейкопенію. Визначено збільшення щитоподібної залози, неоднорідність структури з гіповаскуляризацією, наявність невеличких множинних вузлових утворень, що потребують уточнення. У пацієнта наявна фібриляція передсердь з варіабельністю артеріального тиску, порушення процесів реполяризації, гіперкінетичний тип гемодинаміки, що відображає кардіоміопатію. У даному випадку наявні всі передумови до розвитку функціональної автономії щитоподібної залози: вік, ендемічний регіон, відсутність автоімунних змін, дермопатії, офтальмопатії. Звертає на себе увагу вираженість проявів тиреотоксичного серця з дисгормональним і катаболічним синдромами, що нашаровуються на коморбідні ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу.* ***Висновки.*** *Гіпертиреоз у літніх людей маніфестує перш за все серцево-судинними порушеннями, найчастіше з наявним синдромом аритмії у вигляді фібриляції передсердь, що може спровокувати аритмогенний шок. Функціональна автономія щитоподібної залози з формуванням тиреотоксичної кардіоміопатії має особливості клінічного перебігу, особливо за умов коморбідних станів, що суттєво погіршує якість життя.*

Ключові слова: *тиреотоксична кардіоміопатія; фібриляція передсердь; функціональна автономія щитоподібної залози*

Вступ

Останнім часом відбувається суттєве зростання захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), які посідають провідне місце серед ендокринної патології. Відома низка факторів, що сприяють розвитку тиреоїдопатій, — це наявність йодного дефіциту чи, навпаки, надмірне надходження йоду в організм, стан довкілля, нервово-психічні стреси, іонізуюче випромінювання, паління, неповноцінне харчування, генетична схильність, алергічна скомпрометованість, імунні порушення. Відіграють роль і коморбідні стани.

Йодний дефіцит відіграє важливу роль в розвитку патології ЩЗ, особливо в Україні. У пацієнтів у разі нестачі йоду відбувається хронічна гіперстимуляція ЩЗ

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Шкала Олег Васильович, асистент, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: ovshkala1955@gmail.com; тел.: +38(050) 637-41-40.
For correspondence: O.V. Shkala, Assistant, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ovshkala1955@gmail.com; contact phone: +38(050) 637-41-40.
Full list of author information is available at the end of the article.

з подальшою проліферацією автономних клітин, автокринна продукція факторів росту, активація ангіогенезу [1]. Не менш шкідливим є й надмірне споживання йоду (застосування рентгенконтрастних йодовмісних речовин), що призводить до розвитку йодоіндукованих станів. Вважають, що за наявності йодного дефіциту у більшості випадків тиреотоксикоз зумовлений функціональною автономією ЩЗ (ФА ЩЗ) [2, 3]. Проте розвиток тиреотоксикозу при дифузному токсичному зобі (ДТЗ, хворобі Грейвса — Базедова) має автоімунний генез і відрізняється від патогенезу ФА ЩЗ та вузлового зоба неімунного генезу. ДТЗ супроводжується утворенням антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ), які стимулюють синтез в ЩЗ надлишкової кількості тиреоїдних гормонів. Це пов'язано з генетичним чинником в 70–80 %, а саме з комплексом лейкоцитарного антигену (HLA), справляючим вплив на імунну відповідь [2, 4, 5]. Роль радіаційного впливу можна прослідкувати після аварії на Чорнобильській АЕС, особливо серед ліквідаторів: збільшилась захворюваність на дифузний нетоксичний зоб, вузловий зоб, папілярний рак ЩЗ, хоча цілком ймовірний вплив декількох факторів.

Фактор вірусної інфекції прослідковується при виникненні тиреотоксикозу у початковій стадії підгострого тиреоїдиту. Сьогодення взагалі характеризується формуванням у населення схильності до імунних порушень, що поряд з нервовим напруженням, пов'язаним з економічними та побутовими проблемами, стають фоном до виникнення автоімунної агресії.

Гіпертрофічна форма автоімунного тиреоїдиту (АІТ) на початку розвитку захворювання поєднується з тиреотоксикозом, що відрізняється нетяжким перебігом та швидко переходить в гіпотиреоз. Існує поєднання АІТ з іншими захворюваннями ЩЗ, наприклад ДТЗ, це так званий overlap-синдром, або синдром перехресту [6]. Отже, етіологічні і патогенетичні механізми при виникненні вищевказаних захворювань можуть бути різними або поєднаними. При цьому в більшості випадків вони супроводжуються тиреоїдною дисфункцією у вигляді гіпертиреозу.

При гіперфункції ЩЗ серцево-судинний синдром є обов'язковим. Шляхом і прямої, і опосередкованої дії надлишку тиреоїдних гормонів здійснюється прямий токсичний вплив на міокард, відбуваються зміни чутливості серцево-судинної системи до катехоламінів, розвивається систолічна артеріальна гіпертензія. Скоротливість міокарда підвищується, що сприяє збільшенню пульсового тиску, проте знижується діастолічний тиск, формується гіперкінетичний тип кровообігу на тлі вазодилатації [7]. Характерна постійна тахікардія як у стані спокою, так і при навантаженні, можливий розвиток різних порушень ритму — екстрасистолії, фібриляції передсердь. При цьому розвиток фібриляції передсердь, передусім в осіб віком понад 60 років, утричі частіший через дуже низький рівень ТТГ [8]. Формується так зване тиреотоксичне серце, а в літніх людей внаслідок міокардіодистрофії розвивається серцева декомпенсація, переважно за правошлуночковим типом, чому сприяє також трикуспідальна регургітація [2, 8].

Мета: обґрунтувати алгоритм диференційного пошуку захворювання при наявному гіпертиреозі з вираженими серцево-судинними порушеннями на прикладі конкретного пацієнта літнього віку з реальної клінічної практики.

Клінічний випадок

Існує чимало хвороб, які розпочинаються приховано або проявляються симптомами, що характеризують передусім найбільш вразливі уражені органи-мішені, але утруднюють встановлення правильного діагнозу. Саме така ситуація здебільшого спостерігається в літніх пацієнтів за наявності гіпертиреозу і провідних симптомів порушень з боку серцево-судинної системи. І хоча трапляються випадки суто студентські, так само можливий і протилежний варіант. У даному матеріалі ми наводимо алгоритм проведення диференційного пошуку захворювання в пацієнта, що призвело до появи тяжких кардіальних ускладнень, спричинило госпіталізацію з наданням невідкладної допомоги та подальшим дообстеженням і встановленням клінічного діагнозу.

Так, пацієнт Р. віком 61 рік госпіталізований у відділення реанімації з приводу аритмогенного шоку на тлі певного кардіологічного анамнезу. Мав скарги на виражену слабкість, головокружіння, значну втомлюваність, зниження апетиту. Вважає себе хворим з 2017 року. Протягом декількох років страждає на ішемічну хворобу серця (ІХС), гіпертонічну хворобу, приймає антигіпертензивні препарати. Консультувався з приводу пароксизму фібриляції передсердь, при цьому абляція не була рекомендована. У вересні 2019 р. проведено стентування коронарних артерій. Упродовж останніх шести місяців відзначав погіршення стану, пов'язував це зі зміною лікування. Траплялися повторні епізоди пароксизму, які супроводжувались появою кардіалгій, різким зниженням артеріального тиску, болем голови, головокружінням, вираженою слабкістю. На постійній основі приймає антитромбоцитарні препарати. Мешкає в Закарпатті (ендемічний регіон, йодний дефіцит), палить протягом 40 років. Туберкульоз, гепатит, СНІД заперечує. При об'єктивному огляді: стан хворого тяжкий. Шкірні покриви бліді, холодні на дотик, слизові оболонки блідо-рожеві. Астенічної будови тіла. Набухання яремних вен відсутнє. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Грудна клітка без деформацій. Верхівковий поштовх пальпується в V міжребер'ї. ЧСС — 105–108 за 1 хв, АТ 60/40 мм рт.ст., ЧД — 20 за 1 хв. У легенях вислуховується везикулярне дихання. Діяльність серця аритмічна, тони звучні, прослуховується мелодія миготливої аритмії, систолічний шум над верхівкою та в ділянці трикуспідального клапана, акцент II тону над легеневою артерією. Живіт м'який, безболісний. Печінка не пальпується. Периферичні набряки відсутні. ЩЗ візуалізується під час ковтання, при пальпації м'яка, безболісна, вузлові утворення не пальпуються. Під час виконання рентгенографії органів грудної клітки не визначено вогнищевих, інфільтративних змін. Однак при цьому пацієнт знепритомнів.

Огляд невролога: контактний, адекватний. Менінгеальні ознаки відсутні. Рефлекси D = S. Патологічних знаків не виявлено. Огляд кардіолога: аритмогенний шок, спровокований пароксизмом фібриляції передсердь. АТ 60/40 мм рт.ст. ЧСС 140 за 1 хв. Генералізований атеросклероз: ІХС. Стабільна стенокардія напруження, ФК 2–3 (стан після проведеного стентування — вересень 2019 року), часті пароксизми фібриляції передсердь з вираженою гіпотензією. Гіпертонічна хвороба II стадії, I ступеня, ризик 4, СН 0. ФК I.

Надано допомогу: дексаметазон, кордарон, гемодез.

Клінічний аналіз крові: ер. — 4,1 × 10^{12}/л, Hb — 135 г/л, лейк. — 3,0 × 10^{9}/л, еоз. — 1 %, пал. — 2 %, сегм. — 70 %, лімф. — 23 %, мон. — 4 %, тромб. — 246 × 10^{9}/л, ШОЕ — 15 мм/год. Глюкоза крові — 6,3 ммоль/л, білірубін загальний — 15,7 мкмоль/л, сечовина — 6,4 ммоль/л, креатинін — 100 мкмоль/л, АЛТ — 16 U/L, АСТ — 17 U/L, холестерин загальний — 2,7 ммоль/л, тригліцериди — 0,56 ммоль/л, білок загальний — 64,4 г/л, калій — 4,76 ммоль/л, натрій — 144 ммоль/л, КФК — 85 U/L, D-димер — 0,3 мг/л, тропонін I — 0,1 нг/мл. Коагулограма: ПТІ — 75 %, фібриноген — 4,66 г/л, етаноловий тест — позитивний. Загальний аналіз сечі: відн. щільність — 1020, реакція кисла, кетонові тіла — негативні, глюкоза — негативна, білок — 0,033 г/л, жовчні пігменти — негативні, лейк. — поодинокі в п/зору. ЕКГ: ритм несинусовий, неправильний, фібриляція передсердь. Порушення процесів реполяризації. Наведені дані дозволили визначити відсутність інфаркту міокарда, тромбоемболії легеневої артерії.

Після надання невідкладної допомоги стан пацієнта дещо покращився, показники гемодинаміки такі: АТ — 90/50 мм рт.ст., ЧСС — 95 за 1 хв. Через день — АТ 120/70 мм рт.ст., а ще через 3 дні — 160/110 мм рт.ст. Аналогічно змінювалась і ЧСС (від 140 до 85 за 1 хв). Під час перебування в реанімації відновився синусовий ритм.

Було проведене додаткове лабораторно-інструментальне обстеження. Визначено рівні гормонів: ТТГ — 0,008 мкМО/мл, T_3 вільний — 8,04 пг/мл, T_4 вільний — 4,34 нг/дл, рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) та до рецептора ТТГ — титри не збільшені. Кортизол у сечі — 206,7 мкг/24 год, відповідав нормі, що виключає гостру надниркову недостатність.

ЕхоКГ: систолічна функція лівого шлуночка збережена (ФВ — 60–61 %), діастолічна функція не порушена. Недостатність трикуспідального клапана I–II ст. Незначний гіпокінез верхівково-бокової стінки лівого шлуночка.

УЗД судин головного мозку: магістральний кровоток у судинах голови та шиї знижений. Еластичність судин знижена, стінки ущільнені, артерії звивисті. Гіперкінетичний тип гемодинаміки. У правій та лівій сонних артеріях наявні атеросклеротичні бляшки, КІМ 0,19 × 0,85 см; 0,20 × 0,65 см. Ознаки венозного застою.

УЗД органів черевної порожнини: стеатогепатоз I ст. Хронічний холецистит. Хронічний панкреатит. Кіста правої нирки.

УЗД ЩЗ: права частка 13,9 $см^3$, ліва частка 8,8 $см^3$. Ехогенність ЩЗ помірно підвищена; неоднорідна, крупнозерниста, гіповаскуляризована. Наявні ізогенні та гіпогенні ділянки неправильної форми з розмитими контурами розміром 1,3 × 1,0; 1,1 × 1,4; 0,5 × 0,6; 0,6 × 1,1; 0,67 × 0,48 см. Висновок: дифузний зоб. АІТ? Псевдовузли?

З огляду на клінічну симптоматику у пацієнта провідним є синдром порушень ритму — фібриляція передсердь з періодичними нападами, які супроводжуються гіпотензією за наявної (у періоди без нападів) гіпертензії або нормотензії (приймає β-блокатори, кордарон). При додатковому обстеженні вдалося визначити істотне зниження рівня ТТГ поряд зі збільшенням рівнів тиреоїдних гормонів без явищ автоагресії, що підтверджувало ефекти гіперпродукції тиреоїдних гормонів у вигляді синдрому катаболічних порушень, а саме виявлені лабораторним шляхом показники, притаманні тиреотоксикозу: гіперглікемія, гіпохолестеринемія, тенденція до гіпопротеїнемії, лейкопенія. До того ж зареєстроване збільшення ЩЗ, неоднорідність її структури з гіповаскуляризацією, наявність невеличких множинних вузлових утворень, що потребують уточнення. Дані ЕКГ та ЕхоКГ підтвердили порушення ритму — фібриляцію передсердь, гіперкінетичний тип гемодинаміки, наявність ураження міокарда з порушеннями процесів реполяризації. Таким чином, у пацієнта визначена гіперфункція ЩЗ з розвитком тиреотоксичної кардіоміопатії, фібриляції передсердь, що потребувало з'ясування конкретного захворювання. Для лікування тиреотоксикозу призначена тиреостатична терапія (тіамазол).

За наявності гіпертиреоїдного стану слід ретельно проаналізувати особливості окремих хвороб, що маніфестують підвищеною функцією ЩЗ. ДТЗ — автоімунне захворювання, що проявляється тиреотоксичною енцефалопатією з розладами нервово-психічної діяльності, тиреотоксичною кардіоміопатією з артеріальною гіпертензією, розладами шлунково-кишкового тракту, ектодермальними порушеннями, лімфоїдною гіперплазією, а також у більшості випадків розвитком тиреотоксичної офтальмопатії [2, 4, 6]. Реєструється підвищення концентрації тиреоїдних гормонів та зниження рівня ТТГ, наявність антитіл до рецептора ТТГ, можливе збільшення антитіл до тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази, лейкопенія, лімфоцитоз, підвищення ШОЕ, зниження холестерину поряд зі збільшенням тригліцеридів, зменшення альбумінів, гіперглобулінемія, часто гіперглікемія, підвищення вмісту натрію і зменшення калію в еритроцитах.

При підгострому тиреоїдиті (де Кервена) на початковій стадії відзначаються ознаки гіпертиреозу. Характерні симптоми запалення в ЩЗ (болючість, припухлість), підвищення температури тіла, у крові — помірний лейкоцитоз, можлива анемія, збільшення ШОЕ, підвищення рівня маркерів запалення (С-реактивного протеїну). Реєструється підвищення рівня тиреоїдних гормонів, зниження ТТГ. При УЗД ЩЗ виявляється збільшення залози, неоднорідність структури, нечіткість контурів, наявність гіпоехогенних та анехогенних включень [1].

У разі наявності ФА ЩЗ (здебільшого в людей похилого віку) за існуючої йодної недостатності клінічний перебіг відрізняється малосимптомністю, інколи атиповими ознаками. У латентний період спостерігаються кардіологічні порушення (тахікардія, аритмії, часто миготлива аритмія, рефрактерна до антиаритмічних препаратів, можлива пароксизмальна тахікардія), нервово-психічні розлади, втрата маси тіла, міопатія. Маніфестний період гіпертиреозу проявляється класичними симптомами, але відсутня дермопатія, офтальмопатія, окрім симптомів Грефе та Мебіуса. При обстеженні — низький ТТГ, високий рівень тиреоїдних гормонів, особливо T_3, відсутні антитіла до рецептора ТТГ і ТПО. При багатовузловому токсичному зобі наявні множинні вузли, а при тиреотоксичній аденомі наявний один вузол округлої форми з чіткими контурами. Золотим стандартом вважається сцинтиграфія, особливо при декомпенсації, що дає можливість зареєструвати поодинокі або множинні вогнища посиленого накопичення радіоізотопу [9].

Загалом, підбиваючи підсумки анамнезу представленого нами пацієнта, слід акцентувати увагу на тому, що пацієнт літнього віку, все життя мешкає в ендемічному регіоні (йодний дефіцит), тривалий період зловживав палінням, тобто має декілька факторів ризику, наявна виражена коморбідна патологія. Причина звернення пацієнта до лікарів — кардіологічна складова хвороби. При цьому можна було б зв'язувати його стан з вираженим атеросклерозом, який стосується ураження як крупних судин (аорти, сонних артерій), так і дрібних (мозкові, коронарні); наявне кардіосклеротичне ураження міокарда. Однак вираженість серцево-судинних розладів у пацієнта пояснюється сформованим тиреотоксичним серцем на тлі ІХС, гіпертонічної хвороби (ГХ), що певним чином відображає особливості клінічних проявів. Беручи до уваги відсутність антитіл, особливо до рецептора ТТГ, відсутність психоневрологічних і диспептичних порушень, а також тиреотоксичної офтальмопатії та дерматопатії, можна виключити розвиток ДТЗ. Аналогічно йдеться про АІТ (гіпертрофічну форму з гіпертиреозом) за відсутності антитіл до тиреоглобуліну та мікросомальної фракції, хоча існує і серонегативний варіант (але в пацієнта немає інших проявів автоагресії).

У даному випадку спостерігаються виражені серцево-судинні порушення з появою нападів фібриляції передсердь поряд з епізодами гіпотензії, що дає підстави підозрювати полігландулярний синдром, зокрема синдром Шмідта [10, 11]. При цьому через супутню надниркову недостатність має бути наявний насамперед синдром гіпотензії на тлі характерної картини гіпокортицизму — пігментація шкіри, диспептичні розлади, ознаки автоімунного процесу, що відсутнє у пацієнта.

Відсутність лихоманки, типових ознак запального процесу, передусім у ЩЗ — болючості, набряклості, лейкоцитозу, дозволяє заперечити підгострий тиреоїдит. Усе це спрямовує диференційний пошук на з'ясування можливої ФА ЩЗ або аміодарон-індукованого тиреотоксикозу. Щодо останнього, то пацієнт вже досить давно приймає аміодарон, у нього немає ознак тиреоїдиту, підвищення рівня антитиреоїдних антитіл. Таким чином, наш пошук був зупинений на ФА ЩЗ. На жаль, у пацієнта не було можливості зробити рекомендовану нами сцинтиграфію, що дозволило б остаточно встановити діагноз. У даному випадку наявні всі передумови до розвитку ФА ЩЗ: вік, ендемічний регіон, відсутність автоагресії, дермопатії, офтальмопатії. У той же час привертає увагу вираженість проявів тиреотоксичного серця з лабораторно підтвердженим гіпертиреозом і дисгормональним і катаболічним синдромами, що нашаровуються на коморбідні ІХС, ГХ. До того ж, при ймовірності розвитку аміодарон-індукованого гіпертиреозу, відбувається погіршення стану пацієнта, що слід розглядати як можливу декомпенсацію ФА ЩЗ. Як відомо, клінічним маркером навіть латентного гіпертиреозу дуже часто є порушення серцевого ритму — фібриляція передсердь. Також ми розуміємо, що при проведенні антиаритмічної терапії не завжди відзначається її ефективність, як спочатку і спостерігалось у нашого пацієнта. Отже, у пацієнта коморбідна патологія — генералізований атеросклероз: ІХС, стабільна стенокардія напруження, ФК 2–3 (стан після проведеного стентування — вересень 2019 року), ГХ ІІ стадії, І ступеня. Функціональна автономія ЩЗ, багатовузловий токсичний зоб. Гіпертиреоз. Тиреотоксична кардіоміопатія з частими пароксизмами фібриляції передсердь, ускладнена аритмогенним шоком. Стадія декомпенсації. Ризик 4, СН 0. ФК І. Стеатогепатоз І ст. Хронічний холецистит у стадії ремісії. Хронічний панкреатит у стадії ремісії. Кіста правої нирки.

Висновки

Гіпертиреоз у літніх людей маніфестує перш за все серцево-судинними порушеннями, найчастіше з наявним синдромом аритмії у вигляді фібриляції передсердь, яка може спровокувати аритмогенний шок.

Тривалий вплив йодного дефіциту може призвести до розвитку функціональної автономії щитоподібної залози з формуванням тиреотоксичної кардіоміопатії.

Коморбідні стани сприяють появі особливостей і тяжкості клінічного перебігу функціональної автономії та суттєво погіршують якість життя.

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

References

1. Kelley S. Endocrinology Update: Thyroid Disorders. FP Essent. 2016 Dec;451:11-16.

2. Ehlers M, Schott M, Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. Front Biosci (Landmark Ed). 2019 Jan 1;24(1):35-47. doi:10.2741/4708.

3. Makar RD, Pavlovskyi IM, Makar OR. Thyroid storm: modern understanding, diagnosis and management approaches. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2020;16(3):278-286. doi:10.22141/2224-0721.16.3.2020.205279. (in Ukrainian).

4. Pankiv V. Thyrotoxicosis syndrome: new clinical opportunities for the correction of thyroid dysfunction. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2020;16(1):58-62. doi:10.22141/2224-0721.16.1.2020.199129. (in Ukrainian).

5. Vejrazkova D, Vcelak J, Vaclavikova E, et al. Genetic predictors of the development and recurrence of Graves' disease. Physiol Res. 2018 Nov 28;67(Suppl 3):431-439. doi:10.33549/physiolres.934018.

6. Hendeleka HF. An autoimmune overlap syndrome in diseases of the thyroid gland - terra incognita of thyroidology. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2016;(74):140-151. (in Russian).

7. Khan R, Sikanderkhel S, Gui J, et al. Thyroid and Cardiovascular Disease: A Focused Review on the Impact of Hyperthyroidism in Heart Failure. Cardiol Res. 2020 Apr;11(2):68-75. doi:10.14740/cr1034.

8. Omotosho YB, Farooqi A, Bakar A, Jeelani H. Thyrotoxicosis: A Primary Cause of Arrhythmias and Acute Heart Failure. J Endocr Soc. 2021;5(Suppl 1):A967. doi:10.1210/jendso/bvab048.1976.

9. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Nov;46(12):2514-2525. doi:10.1007/s00259-019-04472-8.

10. Shkala LV. Features of clinical manifestationsand treatment of Schmidt's syndrome. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2020;16(8):713-720. doi:10.22141/2224-0721.16.8.2020.222894. (in Russian).

11. Hendeleka GF, Hendeleka AN. Difficulties in the diagnosis and therapeutic approach in autoimmune polyglandular syndrome type 2. A clinical case. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2018;14(1):99-102. doi:10.22141/2224-0721.14.1.2018.127101. (in Russian).

Отримано/Received 04.04.2022
Рецензовано/Revised 29.04.2022
Прийнято до друку/Accepted 12.05.2022

Information about authors
L.V. Shkala, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-2031-9628
T.I. Malchevska, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0003-1775-8320
O.V. Shkala, Assistant, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ovshkala1955@gmail.com; contact phone: +38(050) 637-41-40; https:// 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.I. Malchevskaya, O.V. Shkala
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Differentiated search for disease in a patient with hyperthyroisis with a prevailing syndrome of cardiovascular disorders. Clinical case

Abstract. ***Background.*** Elderly patients in the presence of iodine deficiency most often develop functional autonomy of the thyroid gland, accompanied by dysfunction — hyperthyroidism. Due to an excess of thyroid hormones, thyrotoxic cardiomyopathy is formed, in which in most cases there is a syndrome of heart rhythm disturbances — atrial fibrillation. ***The aim of the study***: to find out the algorithm for the differential search for a disease in the presence of hyperthyroidism with severe cardiovascular disorders using the example of a specific elderly patient from real clinical practice. ***Clinical case.*** A 61-year-old patient was hospitalized in the intensive care unit for arrhythmogenic shock against the background of an attack of atrial fibrillation. The absence of myocardial infarction, pulmonary embolism, acute adrenal insufficiency was stated. The examination revealed a significant decrease in the level of TSH along with an increase in the levels of thyroid hormones without the phenomena of autoaggression, hyperglycemia, hypocholesterolemia, a tendency to hypoproteinemia, leukopenia. An increase in the thyroid gland, heterogeneity of the structure with hypovascularization, the presence of small multiple nodular formations that require clarification were determined. The patient has atrial fibrillation with variability in blood pressure, impaired repolarization processes, hyperkinetic type of hemodynamics, reflecting cardiomyopathy. In this case, there are all prerequisites for the development of functional autonomy of the thyroid gland: age, endemic region, absence of autoimmune changes, dermopathy, ophthalmopathy. Attention is drawn to the severity of manifestations of thyrotoxic heart with dyshormonal and catabolic syndromes, superimposed on comorbid coronary heart disease, hypertension. ***Conclusions.*** Hyperthyroidism in the elderly is manifested primarily by cardiovascular disorders, most often with the presence of an arrhythmia syndrome in the form of atrial fibrillation, which can provoke arrhythmogenic shock. Functional autonomy of the thyroid gland with the formation of thyrotoxic cardiomyopathy has specific clinical course, especially in comorbid conditions, which significantly impairs the quality of life.

Keywords: thyrotoxic cardiomyopathy; atrial fibrillation; thyroid functional autonomy

International Journal of Endocrinology

Офіційна інформація
Official Information

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1171

Видалення статті «Взаємозв'язок показників інтервалу QT з кардіальною автономною нейропатією у хворих на цукровий діабет»

Стаття **«Взаємозв'язок показників інтервалу QT з кардіальною автономною нейропатією у хворих на цукровий діабет»** (автори Sanjay Kumar, Satyanath Reddy Kodidala, Srinivasa Jayachandra), опублікована в «Міжнародному ендокринологічному журналі», 2022, том 18, номер 1, с. 12-16, https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1140, видалена після з'ясування, що рукопис цієї статті було одночасно направлено до двох наукових журналів. Редакція зв'язалася з автором-кореспондентом і попросила надати журналу відповідні роз'яснення з цього питання, проте не було отримано адекватної відповіді в оптимальний термін.

Це суперечить етиці публікацій «Міжнародного ендокринологічного журналу». Відповідно до пункту 1.4 «Відправлення рукопису» «Керівництва для авторів», до розгляду приймаються рукописи, що раніше ніде не публікувалися й не були направлені для публікації в інші видавництва.

Стаття була відкликана на вимогу головного редактора та редколегії журналу.

Retraction of the article "Association of QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients"

The article **"Association of QT interval indices with cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients"** by Sanjay Kumar, Satyanath Reddy Kodidala, Srinivasa Jayachandra, published in **"**International Journal of Endocrinology**"** (Ukraine), 2022, Volume 18, Issue 1, p. 12-16, https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1140, has been retracted after clarification that the manuscript of this article was simultaneously submitted to two scientific journals. The Editorial stuff had sent the e-mail to the corresponding author with the request to explain the situation, but no adequate response was got within a reasonable timeframe.

This is contrary to the ethics of publications of the **"**International Journal of Endocrinology**"** (Ukraine). According to section 1.4 "Submitting the manuscript" of the "Guidelines for Authors", articles for submission should not be prior published or submitted to other publications.

The article has been retracted at the request of the Editor-in-Chief and Editorial board of the journal.