

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ ДУ "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. Комісаренка НАМН УКРАЇНИ"

ISSN 1680-1466
eISSN 2524-0439
Індекс 74172

Ендокринологія

E N D O K R Y N O L O G I A



ТОМ 28
№2
2023

РАЦІОНАЛЬНІ КРОКИ ДЛЯ КОМПЕНСАЦІЇ ЦД 2*



метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг

КОМБІНАЦІЯ

МЕТФОРМІНУ ТА ГЛІМЕПІРИДУ

*Standards of Medical Care in Diabetes—2022

Глімерія-М - Р.П. МОЗ України № UA/19539/01/01 від 18.07.2022. Метафора - Р.П. МОЗ України № UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

ГЛІМЕРІЯ-М® (GLIMERIYA-M) Склад: діючі речовини: метформін, глімепірид; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, глімепіриду 2 мг; Лікарська форма. Таблетки, акрилі оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки продовгуватої форми з двоопуклою поверхнею, акрилі оболонкою білого або майже білого кольору. Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Метформін і сульфонамід. Код АТХ A10B D02. Клінічні характеристики. Показання. Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (II типу); - якщо монотерапія глімепіридом або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; - у разі заміни комбінованої терапії глімепіридом та метформіном. Протипоказання. - Інсулінозалежний цукровий діабет I типу (наприклад, цукровий діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз. - Гіперчутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу, або сульфонісечовини, сульфаніламідів або бігуанідів. - Печінкова недостатність, тяжкі порушення функції печінки, перебування на гемодіалізі (до тепер немає досвіду застосування препарату у таких випадках). У разі тяжких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю над рівнем цукру в крові пацієнта необхідно перевести на інсулін. - Вагітність; вірогідна вагітність; період годування груддю. - Схильність до розвитку лактоацидозу, випадки лактоацидозу в анамнезі, ниркова недостатність або порушення функції нирок (про що свідчить, наприклад, показник креатиніну в плазмі крові 1,5 мг/дл у чоловіків та 1,4 мг/дл у жінок або порушення кліренсу креатиніну), що також може бути спричинено такими станами, як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія. - Тяжка ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). - Тяжкі інфекції. - Застійна серцева недостатність, що вимагає медикаментозного лікування, та нещодавно перенесений інфаркт міокарда, тяжка серцево-судинна недостатність або порушення дихання. Спосіб застосування та дози. Лікування рекомендується починати з найменшої ефективної дози та збільшувати дозу з урахуванням препаратів, які наразі отримує пацієнт, а також залежно від рівня глюкози в крові пацієнта. Початкова доза препарату у дослідженні становила 2 мг метформіну/500 мг метформіну, яка поступово збільшувалася до 8 мг глімепіриду/2000 мг метформіну, залежно від результатів контролю рівня цукру в крові. Хоча при монотерапії глімепіридом додаткові ефекти зазвичай були мінімальними, коли препарат застосовувався у дозах 4 мг на добу або вище, у деяких пацієнтів спостерігалося поліпшення метаболічного контролю при збільшенні дози до 6 мг (або 8 мг). Препарат застосовують виключно дорослим пацієнтам. Препарат слід застосовувати 1 або 2 рази на добу до або під час вживання їжі. Діти. Безпечна та ефективність застосування препарату дітям не встановлені. Дослідження з вивчення лікування препаратом інсулінонезалежного діабету дорослого типу у молодих не проводилися. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаківці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. **МЕТАФОРА®** Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг; 1 таблетка містить метформіну гідрохлорид 1000 мг. Показання. Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла; Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетозацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкогаліаз. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. Побічні реакції. Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. Термін придатності. 2 роки. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».** Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

УДК 612.43/.45:616.43/.45-06-08-084-089.87:616.379-008.64-036.22-053.2.7:312.2:002

2023

TOM 28, № 2

VOLUME 28, No. 2

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

Ендокринологія

2023 Том 28, №2

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008
Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

Наказом Міністерства освіти і науки України від 24.09.2020 р. № 1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
ОРЛЕНКО В.Л., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
КОВЗУН О.І. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
ПАСТЕР І.П. [відповідальний редактор]
Богданова Т.І., Болгов М.Ю., Большова О.В., Власенко М.В., Гуда Б.Б., Караченцев Ю.І., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Попова В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Dagogo-Jack S. (Сполучені Штати Америки), Yamashita S. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті
<http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку Вченою радою Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка Національної академії медичних наук України» від 14.06.2023 (протокол № 4)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.

Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medknyha.com.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК № 5123 від 10.06.2016
Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел (066) 753-81-78, (067) 847-85-05
Адреса: вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 14.06.2023 р. Наклад 4000 прим.
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199
© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2023

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2023

ENDOKRYNOLOGIA

2023 Volume 28, No. 2

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (medical sciences)
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 24.09.2020 N 1188, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (biological sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]
ORLENKO V.L., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology]
KOVZUN O.I. [deputy editor of the experimental endocrinology]
PASTEUR I.P. [executive editor]
Bogdanova T.I., Bolgov M.Yu., Bolshova O.V., Guda B.B., Karachentsev Yu.I., Khalangot M.D., Kravchenko V.I., Luchytskyy Ye.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnyk N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vlasenko M.V., Dagogo-Jack S. (United States of America), Yamashita S. (Japan)

EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
Tel.: +380 (44) 430-36-94, fax: +380 (44) 428-19-96
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Full text of the journal presented
on <http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Electronic copies of the published articles are transmitted to the Vernadsky National Library of Ukraine for free access via Internet.

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (14 June, 2023, Protocol N 4)

The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles.

The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.

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.

Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, www.medknyha.com.ua
Publishing entity certificate DK № 5123 dated 10.06.2016
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +380 (66) 753-81-78, +380 (67) 847-85-05
Address: Kyryliv'ska str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
Tel.: +380 (44) 587-81-07

For printing on 14.06.2023. Circulation 4000 copies.
Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199
© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2023
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2023

Вітаксон®

Vitaxon

НОВЕ ЖИТТЯ НЕРВОВИХ КЛІТИН

- ✔ потужна нейротропна дія^{1, 2}
- ✔ ефективне усунення болю^{3, 4, 5}
- ✔ запобігає розвитку ускладнень цукрового діабету^{6, 7}



Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування.

Склад лікарського засобу: діючі речовини: бенфотіамін, піридоксину гідрохлорид; 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг в перерахуванні на 100% суху речовину, піридоксину гідрохлориду 100 мг в перерахуванні на 100% суху речовину; діючі речовини: тіаміну гідрохлорид, піридоксину гідрохлорид, ціанкобаламін; 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду в перерахуванні на 100% безводну речовину 50 мг, піридоксину гідрохлориду в перерахуванні на 100% суху речовину 50 мг, ціанкобаламіну в перерахуванні на 100% суху речовину 0,5 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, акрилі плівковою оболонкою. Розчин для ін'єкцій. **Фармакохімічна група.** Вітамін В1 в комбінації з вітаміном В6. Код АТС А11Д В. Вітамін В1 у комбінації з вітаміном В6 і/або В12. Код АТС А11Д В. **Показання для застосування.** Симптоматична терапія захворювань нервової системи різного походження, в тому числі полінейропатії (діабетична, алкогільна), системної неврологічної захворювання, зумовлені доведеним дефіцитом вітамінів В1, В6. Невро-

логічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогільна), міалгії, коричневий синдром, ретроульбарний неврит, оперізувальний лишай, параліч лицьового нерва. **Побічні реакції.** При дуже швидкому введенні можливі системні реакції (запаморочення, нудота, ритмія, брадикардія, підвищена пітливість, судороги), які швидко минають. **Алергічні реакції:** шкірні висипання (іабо свербіж, порушення дихання, набряк Квінке, анафілактичний шок (для ін'єкційної форми). У подорожних випадках — підвищена пітливість, вугрові висипання, кропив'янка. **Уваження.** По 10 таблеток у білістері. По 3 або 6 білістерів, вкладених у ланку. По 2 мл в ампулі. По 5 або 10 ампул, вкладених у ланку. **Категорія відпуску.** Без рецепта. За рецептом (ін'єкційна форма). **Назва і місцезнаходження виробника.** АТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. **Регістраційне посвідчення №** UA/10507/02/01 від 20.08.2015, № UA/10507/01/01 від 25.07.2017.

Література: 1. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под редакцией Н.Н. Яков. Москва, издательство РАМН, 2008. 32 с. 2. Mooney S., Leadorf J.E. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. Molecules. 2009. T.14, p. 329-51. 3. Dordain G., Aumaitre O., Eschaler A., Decamps A. Vitamin B12, an analgesic vitamin? Critical examination of the literature. Acta Neurol Belg. 1984 Jan-Feb;84(1):5-11. 4. Juma I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins. Schmerz. 1998 Apr 20;12(2):136-41. 5. Применение витаминной группы В при болях в спине: новые анальгетики? А.Б. Данилов, д.м.н., проф., кафедры нервных болезней ФПО 1 МГМУ. 6. Haupt E., Ledermann H., Kopcke W.: Benfotiamin in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDP-Study). Int. J. Clin. Pharmacol. and Therap., Vol. 43, 2 (2005) 71-77. 7. Haupt E.: 4th International Symposium on Diabetic Neuropathy, Noordwijkerhout (1997).

Фармак

АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63,
м. Київ, 04080, Україна;
тел.: +38 (044) 496 87 87
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua

УКР/ПРОМО/ВІТ/РМ/02/2015/012

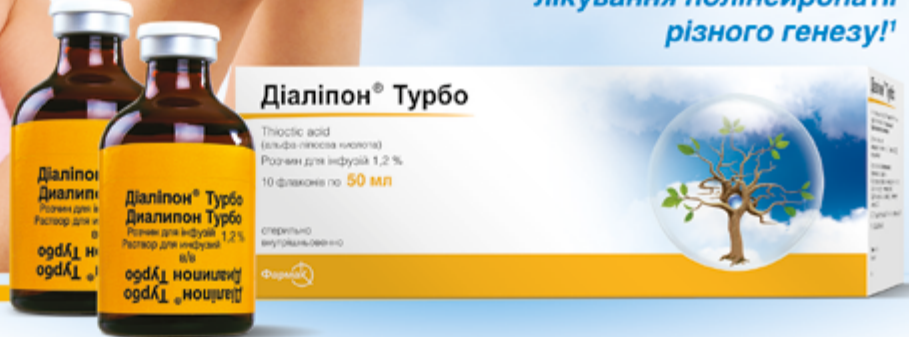
Діаліпон® Турбо

меглюмінова сіль α -ліпоєвої кислоти

ЯКІСТЬ ВІДЧУТТЯ



**Зручна форма Діаліпону
для патогенетичного
лікування полінейропатії
різного генезу!**



- абсолютна зручність використання²
- уникнення водного навантаження у пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи²
- зняття болю, печіння, заніміння при полінейропатії різного генезу¹
- безпечна меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти³

флакони
по 50 мл

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ДІАЛІПОН® ТУРБО

Склад: діюча речовина: Thiostic acid, 1 мл розчину містить меглюмінової солі альфа-ліпоєвої кислоти 23,364 мг, що відповідає 12 мг альфа-ліпоєвої кислоти, допоміжні речовини: меглюмін, поліетиленгліколь 300 (макрогол 300), вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Пошушеність чутливості при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до препарату або до одного з його компонентів; стани, які можуть призвести до лактоацидозу (сирцева та диметилна недостатність, гостра фаза інфаркту мієкарда, гостре пошушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм тощо); дітний вік, вагітність та годування груддю. **Лікарські реакції.** З боку нервової системи та органів чуття: дуже рідко можливі судороги, дилатція, звична або порушення смакових відчуттів. З боку системи крові: геморагічне викривлення (пурпура), тромбоцитоз. Алергічні реакції: кропив'янка або висипа в місці ін'єкції, системні алергічні реакції, які можуть призвести до розвитку анафілактичного шоку. **Особливості застосування.** Під час застосування препарату Діаліпон® Турбо використовувати оптимальні дози інсуліну, які одягають на флакон. При проведенні терапії препаратом Діаліпон® Турбо вводити на цукровий діабет необхідний регулярний контроль рівня глюкози в крові. В окремих випадках потрібно зменшити дози цукрознижувальних засобів, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії. Під час алкоголю зменшується терапевтична активність альфа-ліпоєвої кислоти, тому слід утримуватися від вживання алкоголю під час лікування Діаліпоном® Турбо. **Умови зберігання.** Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 50 мл у флаконі зі скла. По 1 або 10 флаконів у гачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місце знаходження.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу обов'язково прочитуйте інструкцію з використанням з інструкцією до лікарського засобу.
Р.Л. № 014/014/01/02, від -19- липня 2010 р. (казх МОЗ України від -19- липня 2010 р. № 730).
Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 239-19-40 (факс: +38 (044) 485-26-66) e-mail: info@farmak.ua, web-site: www.farmak.ua
UKRПРОМДЗ082019/ДП/ДМ/001

Література: 1. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004;21: 114-21. 2. Інструкція до препарату. 3. Roschmiller-Winzen H, et al., D-200507/850000023. «Лікарствами форми тиостікової кислоти» Корпачев В.В., Бордюковская М.И., Фармакологія, 6/2005.

Фармак

АТ «Фармак»,
вул. Кирилівська, 63,
м. Київ, 04080, Україна,
тел.: +38 (044) 496 87 87,
e-mail: info@farmak.ua
www.farmak.ua

ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 103 Удосконалені методи діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)
Тронько М.Д., Зелінська Г.В., Замотаєва Г.А., Черська М.С., Божок Ю.М., Кучменко Т.М., Кулініченко Г.М., Устименко Г.Я.
- 120 Елементне забезпечення населення України та його значення при тиреоїдній патології
Кравченко В.І., Сімуров О.В., Раков О.В., Лузанчук І.А., Ковтун В.А., Красніков В.І.
- 136 Удосконалені методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання
Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю., Добровинська О.В., Тронько К.М., Болгарська С.В., Прохорова Г.О.
- 151 Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування
Терехова Г.М., Булдігіна Ю.В., Федько Т.В., Клочкова В.М., Страфун Л.С., Лисова З.Г., Савосько І.І., Замотаєва Г.А., Шовковий Є.А.

APPLIED PAPERS

- 103 Advanced methods of diagnosis, prognosis and correction of endocrinopathies (thyroid cancer and diabetes mellitus)
Tronko M.D., Zelinska H.V., Zamotayeva H.A., Cherska M.S., Bozhok Yu.M., Kuchmenko T.M., Kulinichenko H.M., Ustyenko H.Ya.
- 120 Elemental support of the population of Ukraine and its importance in thyroid pathology
Kravchenko V.I., Simurov O.V., Rakov O.V., Luzanchuk I.A., Kovtun V.A., Krasnikov V.I.
- 136 Improved methods for treatment of patients with obesity based on the study of some pathogenetic factors of this disease
Orlenko V.L., Ivaskiva K.Yu., Dobrovynska O.V., Tronko K.M., Bolgarska S.V., Prohorova G.O.
- 151 Optimization of the treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy based on the analysis of clinical and immunological features of the course of the disease and long-term results of treatment
Terekhova H.M., Buldyhina Yu.V., Fedko T.V., Klochkova V.M., Strafun L.S., Lysova Z.G., Savosko I.I., Zamotayeva H.A., Shelkovoy Ye.A.

Зміст / Table of contents

- 167 Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози та інциденталом надниркових залоз

Тарашченко Ю.М., Омельчук О.В., Коваленко А.Є., Остафійчук М.В., Янчій І.Р., Болгов М.Ю.

- 167 Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of the course of thyroid tumors and adrenal incidentalomas

Tarashchenko Yu.M., Omelchuk O.V., Kovalenko A.Ye., Ostafiychuk M.V., Yanchiy I.R., Bolgov M.Yu.

ЛЕКЦІЇ

- 179 Історія, сучасний стан та перспективи розвитку відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Комісаренко І.І., Остафійчук М.В., Щупачинська Л.О., Янчій І.Р., Тарашченко Ю.М., Рыбаков С.Й.

LECTURE

- 179 History, current state and development prospects of the Department of Endocrine Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Bolgov M.Yu., Omelchuk O.V., Komisarenko I.I., Ostafiiichuk M.V., Shchupachynska L.O., Yanchiy I.R., Tarashchenko Yu.M., Rybakov S.Yo.

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 194 Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2022 рік

Тронько М.Д., Ковзун О.І., Сологуб Н.В., Гончар І.В., Пастер І.П.

ACTUAL INFORMATION

- 194 The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2022

Tronko M.D., Kovzun O.I., Sologub N.V., Honchar I.V., Pasteur I.P.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.103

Удосконалені методи діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)*

М.Д. Тронько,
Г.В. Зелінська,
Г.А. Замотаєва,
М.С. Черська,
Ю.М. Божок,
Т.М. Кучменко,
Г.М. Кулініченко,
Г.Я. Устименко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У статті узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений комплексному науковому дослідженню цитологічних, ультразвукових, імунологічних і кардіологічних аспектів папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) та цукрового діабету (ЦД), на основі чого удосконалено підходи до прогнозування, діагностики й корекції ендокринопатій. **Мета дослідження** — розробка точних методів передопераційної діагностики та прогнозування радіюдрезистентності (РЙР) ПРЩЗ для вибору адекватної терапії на підставі проведення цитологічних, імуноцитохімічних і комп'ютерно-морфометричних досліджень пунктів новоутворень ЩЗ; оцінка гематологічних та імунологічних наслідків радіюдтерапії (РЙТ); визначення лікувально-профілактичних заходів для корекції гіперпроліферативних процесів репродуктивної сфери (ГПРС) у хворих на рак ЩЗ (РЩЗ) та розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на ЦД. **Об'єкт:** цитологічні характеристики ПРЩЗ та його метастазів, ехографічні ознаки уражень серцево-судинної системи, матки та молочних залоз, стан імунної та кровотворної систем хворих на РЩЗ у процесі терапії радіоактивним йодом (РЙ). **Матеріал та методи:** ультразвукові, цитологічні, імуноцитохімічні, статистичні, комп'ютерно-морфометричні, імунологічні, протокової цитометрії, радіонуклідні та лабораторні. **Результати.** Встановлено цитоморфологічні особливості ПРЩЗ та його метастазів, асоційовані з радіюдрезистентністю (РЙР), розроблено програмне забезпечення для обробки цифрових мікрофотографій пунктів, проведена оцінка ризиків розвитку ГПРС у жінок, які пройшли лікування з приводу РЩЗ в довгостроковому спостереженні. Досліджені короткострокові та віддалені ефекти РЙТ на показники вродженого й адаптивного імунітету у хворих на РЩЗ, встановлені основні чинники, що визначають та моделюють ступінь імуногематологічних наслідків РЙТ. Виявлено зростання ризиків розвитку ГПРС в залежності від кількості курсів, кумулятивної дози радіоактивного йоду (РЙ) та супресивної терапії. Вста-

* Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100645).

Прикладні дослідження

новлено взаємозв'язки показників церебральної, кардіальної, системної гемодинаміки та варіативного ритму серця (ВРС) у хворих на компенсований і декомпенсований ЦД 2-го типу (ЦД2) і церебральний атеросклероз (ЦА) різних стадій, у тому числі ускладненими розвитком інсульту. Розроблено підхід до прогнозування прогресування розвитку ішемічного інсульту на підставі визначення показників структурно-функціонального стану серця, церебральних судин і ВРС у пацієнтів із ЦА та ЦД2. **Висновки.** Розроблено методи передопераційної діагностики РЙР ПРЩЗ. Створено програмне забезпечення для диференційної цитологічної діагностики пухлин ЩЗ. Встановлені основні чинники, що визначають та моделюють ступінь імуногематологічних наслідків РЙТ. Визначено лікувально-профілактичні заходи для корекції ГПРС у хворих на РЩЗ і корекції кардіоваскулярних порушень у хворих на ЦД.

Ключові слова: метастази, молочні залози, радіоїодрезистентність, радіоїодтерапія, тиреоїдний рак, цитологічна діагностика, щитоподібна залоза, цукровий діабет, церебральний атеросклероз.

УДОСКОНАЛЕНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА КОРЕКЦІЇ РАКУ ЩЗ

Огляд літератури

Наслідком аварії на Чорнобильській атомній електростанції для населення було різке зростання захворюваності на РЩЗ, особливо серед підлітків віком до 18 років, які проживали в Україні, Білорусі та Росії в 1986 році [1, 2]. Більшість випадків диференційованого РЩЗ демонструють відмінний прогноз із виживанням більш ніж 95% пацієнтів протягом 20 років спостереження завдяки проведенню тиреоїдектомії та радіоїодтерапії, заснованої на унікальній здатності тиреоїдних клітин до акумуляції РЙ. Впровадження в клінічну практику методів ультразвукового дослідження та тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) з цитологічним дослідженням сприяло виявленню пухлин (особливо мікрокарцином) на доклінічній стадії. Процедура біопсії не зберігає структуру тканин новоутворення, тому методологія такої діагностики відрізняється від гістологічної та спирається, головним чином, на визначення певних цитоморфологічних чи імуноцитохімічних маркерів у клітинах фолікулярного епітелію.

Досі не вирішене питання точної передопераційної диференційної діагностики між аденомами та карциномами за відсутністю стандартних морфологічних ознак. Тому

актуальною є розробка якісно нових методів комп'ютерної морфометрії, які дозволять провести оцінку стану поверхні тиреоцитів карцином ЩЗ, що буде сприяти значному підвищенню точності передопераційної діагностики ПРЩЗ та їх метастазів.

Ключовим моментом успішного лікування диференційованого РЩЗ та його метастазів є використання РЙТ або терапії за допомогою ¹³¹I-специфічного високоефективного таргетного методу лікування, заснованого на унікальній здатності клітин ЩЗ до накопичення РЙ [1-3]. Але, у низці випадків (від 4 до 20%), у пацієнтів із диференційованою тиреоїдною карциномою, на тлі проведеної тиреоїдектомії та РЙТ, розвиваються радіоїодрезистентні метастази (РЙРМ), клітини яких втрачають здатність до акумуляції РЙ, тому РЙТ для них стає неефективною [3-6]. 5-річне безрецидивне виживання хворих із радіоїодрезистентною хворобою становить 66%, а 10-річне — не перевищує 10%; середня тривалість життя пацієнтів із РЙР РЩЗ знижується на 2,5-3,5 роки від моменту встановлення діагнозу [6-9].

При пізньому виявленні метастазів показники виживання хворих на РЩЗ суттєво погіршуються. Тому актуальними залишаються питання прогнозування, своєчасної діагностики та лікування РЙРМ ПРЩЗ. На всіх етапах лікування пацієнтів із високодиференційованим РЩЗ необхідно враховувати вірогідність розвитку резистентності до РЙТ з метою вчасної корекції терапевтичної програми. Не

знайдено літературних даних щодо дослідження цитоморфологічних особливостей РЙРМ, тканин РЩЗ і їх первинних метастазів у пацієнтів із розвитком РЙР порівняно з ПР із позитивною відповіддю на РЙТ, що може бути елементом раннього прогнозування РЙР. Перспективними маркерами передопераційного прогнозування поведінки РЩЗ можуть бути деякі цитологічні та імунцитохімічні фактори. За даними низки досліджень, тиреоїдна пероксидаза (ТПО) використовується не тільки як цитологічний маркер малігнізації новоутворень ЩЗ, а і як прогностичний чинник клінічної поведінки пухлин [10-12].

Проблема збереження репродуктивного потенціалу в жінок, лікованих із приводу РЩЗ, є надзвичайно актуальним питанням сучасної тиреоїдології, адже в останні десятиріччя у всьому світі наростає тенденція до реалізації материнства пізніше, використовуючи оптимальний репродуктивний період для кар'єрного росту та соціальної активності. Високодиференційована карцинома ЩЗ при радикальному лікуванні має сприятливий прогноз і дає змогу жінкам підтримувати репродуктивну функцію в такому ж віковому діапазоні, як і в жінок без РЩЗ [13-15]. Таким чином, збереження якості життя цієї когорти пацієнток виступає на перший план при довгостроковому спостереженні.

Порушення метаболізму естрогенів і значне коливання тиреоїдного гомеостазу на фоні лікування є вірогідними факторами ризику розвитку ГПРС. У хворих на РЩЗ, які отримали РЙТ, не відмічено зниження фертильності та генетичних дефектів у потомків; водночас доза на гонади при РЙТ не перевищує 2 сГр, що набагато нижче, ніж при комп'ютерній томографії абдомінальної області. Серед встановлених факторів ризику розвитку РЩЗ після Чорнобильської катастрофи (вплив іонізуючого випромінювання, доброякісна патологія ЩЗ в анамнезі, недостатність йоду, жіноча стать, соматичні генні мутації *RAS*, *BRAF^{V600E}*, структурні перебудови генів *RET/PTC*, *NTRK1*, *PPAR γ* і *PTEN* [16, 17]), актуальними залишаються дослідження ролі дисбалансу естрогенів та прогестерону, а також експресії чутливих до них рецепторів.

Так, за даними досліджень, у ракових клітинах ЩЗ виявлена підвищена кількість

естрогенових α -рецепторів та знижена кількість естрогенових β -рецепторів [18, 19]. При дослідженні зразків крові та тканини ЩЗ після тиреоїдектомії (ТЕ) внаслідок РЩЗ було виявлено гіперестрогенемію та підвищену експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів. У тканинах РЩЗ було виявлено експресію естрогенових рецепторів типу α і прогестеронових рецепторів у 66,5% і 75,8% відповідно, що значною мірою корелювало з розміром пухлини; наявність локальних метастазів і генна мутація *BRAF^{V600E}* спостерігалась у групі естроген/прогестерон позитивних пухлин, що було індикатором агресивності пухлин [20, 21]. Вплив естрогену *in vitro* підвищує метастатичні властивості як нормальних, так і злоякісних тканин ЩЗ, впливаючи на експресію молекул β -катеніну, Е-кадгеріну, віментину і матриксних металопротеїназ, що беруть участь у клітинній адгезії, міграції та інвазії [22]. Ріст-стимулювальний ефект естрогену на тиреоцити реалізується класичним геномним шляхом через ядерні естрогенові рецептори, а також швидким негеномним шляхом через мембрано-асоційовані естрогенові рецептори за участі мітоген-активованої протеїнкінази та фосфатидилінозитол-3-кінази, які відіграють провідну роль у тиреоїдному туморогенезі. Порушення метаболізму естрогенів у жінок із РЩЗ можуть виступати одним із факторів розвитку ГПРС, зокрема естрогенозалежних раків [22-24].

Однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології, займаючи в структурі гінекологічної захворюваності третє місце, є генітальний ендометріоз, патогенез якого розглядається як хронічний багатофакторний прогресуючий та рецидивуючий гіперпроліферативний патологічний процес з ознаками автономного росту гетеротопій та порушенням біологічної активності клітин ектопічного ендометрія [25]. Опосередковану роль у розвитку ендометріюїдних гетеротопій відводять дисфункції ЩЗ. За даними літератури обговорюється багато факторів розвитку дифузного фіброаденоматозу молочних залоз (ДФАМ), а провідним чинником вважається стан гіперестрогенії, який часто провокують дисфункційні маткові кровотечі, ановуляторна неплідність, міоми матки, ендометріоз, фолікулярні кісти та ін.

Прикладні дослідження

Водночас важливу роль відіграє не тільки концентрація гормонів у плазмі крові, але й стан рецепторів статевих стероїдів у тканині молочної залози. Прямої кореляції між вмістом статевих стероїдів у сироватці крові, станом ендометрію та молочних залоз у жінок репродуктивного віку не відмічено. Результати наших попередніх досліджень та дані літератури вказують, що стан гіпертиреозу своєю чергою стимулює розвиток проліферації в органах-мішенях. Таким чином, жінки, які отримують супресивну терапію препаратами левотироксину, входять до групи підвищеного ризику розвитку генітального ендометріозу, гіперплазії ендометрія, міоми матки та ДФAM із вузловим компонентом [26].

Стан імунної системи належить до факторів, що значною мірою впливають на перебіг та прогноз хвороб ЩЗ, зокрема раку. До того ж, відомо, що клітини імунної системи є надзвичайно радіочутливими, а деякі типи лімфоцитів є найбільш ранніми індикаторами радіаційного ураження [27]. Клінічні спостереження свідчать, що променева терапія часто спричиняє лімфоїдне спорожнення, тяжкість якого залежить від дози і типу опромінення, шляхів введення та анатомічного розподілення ізотопу в організмі, локалізації пухлини. Стійкий імунодефіцит (кінцева патогенетична стадія змін в імунній системі) визначається, як правило, після великих доз зовнішнього опромінення. За умов терапії радіонуклідами частіше виявляють різною мірою виражену кількісну і/або функціональну недостатність тих чи інших субпопуляцій клітин і порушення продукції гуморальних чинників. Зміни в системі імунітету можуть реалізуватись на рівні організму у вигляді соматичної патології — захворювань травної, нервової, серцево-судинної, дихальної систем, автоімунних та інфекційних хвороб.

До недавнього часу існувала думка, що через високу органотропність ^{131}I його радіаційний вплив на організм у цілому незначний. Дослідження останніх років змінили уявлення про повну безпеку проведення РЙТ. Згідно з розрахунками, у тому числі з використанням біологічних методів дозиметрії, встановлено, що середні еквівалентні дози опромінення клітин кісткового мозку і периферичної крові при введенні терапевтичних доз ^{131}I складають від

0,32 до 0,54 Гр [28, 29]. З кожним наступним курсом відбувається акумуляція поглинутих доз, які за 6-7 ін'єкцій ^{131}I можуть досягати від 3,0 до 3,5 Гр [30]. Істотні порушення в структурі ДНК, зміни генної експресії та транскрипції впливають на клітинні сигнальні шляхи, що, цілком імовірно, може призвести до функціональної неповноцінності клітин імунної системи та інтерфазної загибелі (апоптозу) частини радіочутливих субпопуляцій лімфоцитів [31].

З'ясувати характер імунологічних порушень за умов лікування радіоактивним йодом хворих РЩЗ необхідно для прогнозування характеру віддалених наслідків та розробки в разі необхідності адекватної тактики супровідної терапії.

Попередніми дослідженнями ми встановили, що у хворих на РЩЗ РЙТ призводить до порушень у системі імунітету, ступінь та тривалість яких залежить від одержаної кумулятивної активності радіоїоду, наявності метастазів, віку пацієнтів тощо [32-35].

На наш погляд, основними факторами, що спричиняють імунологічні розлади після радіоїодтерапії, можуть бути:

- безпосередній вплив іонізуючого опромінення на лімфоцити, клітини-попередники імуноцитів та інші клітини, що залучені до імунної відповіді. Радіоїод впливає, як на резидентні клітини в регіонарних лімфовузлах, так і на рециркулюючі лімфоцити, які у складі периферичної крові проходять через поля опромінення. Загальновідомо, що лімфоцити є найбільш радіочутливими соматичними клітинами організму і гинуть в інтерфазі в результаті апоптозу за відносно невеликих поглинутих доз. Радіочутливість різних типів імунологічних клітин варіює в широкому діапазоні і значною мірою залежить від їх функціонального стану під час дії опромінення;
- надходження в циркуляцію великої кількості антигенів ЩЗ після деструкції тиреоцитів радіоактивним йодом;
- запалення, що виникає в опроміненіх тканинах, викликає продукцію великої кількості медіаторів, хемокінів і молекул адгезії, результатом яких є рекрутування лейкоцитів у вогнища запалення, підвищення проникності судин та інфільтрація опроміненіх тканин.

Результати власних досліджень

Вперше розроблено ефективні методи передопераційного прогнозування агресивної поведінки та РЙР ПРЩЗ шляхом виявлення в пункційному матеріалі первинних пухлин та їх метастазів комплексу цитологічних та імуноцитохімічних ознак (фенотипової гетерогенності епітелію, ТПО, цитокератину №17 і тиреоглобуліну) [36]. Вперше запропоновано використання визначення експресії ТПО та S-епітеліоцитів у матеріалі ТАПБ ПРЩЗ із метою передопераційного прогнозування поведінки ПРЩЗ у післяопераційний період та розвитку РЙР.

Доведено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом епітеліальних клітин із позитивною імуноцитохімічною реакцією до ТПО в пунктатах ПРЩЗ та частотою їх післяопераційного метастазування ($p < 0,05$) як за визначенням гама-кореляції ($r = -0,489362$), так і за методом Спірмена ($r = -0,344788$) [37]. Показано, що коли вміст ТПО-позитивних тиреоцитів не перевищує 25% клітин пунктату ПРЩЗ, не виключено його післяопераційне метастазування та поява РЙРМ. Високий відсоток цих клітин у пунктатах ПРЩЗ (>50%) дозволяє прогнозувати їх сприятливу поведінку без розвитку післяопераційних метастазів.

Доведена різниця між частотою післяопераційного прогнозування в залежності від наявності особливих S-епітеліоцитів у пунктатах ПРЩЗ. Визначення експресії ТПО та S-епітеліоцитів у пункційному матеріалі ПРЩЗ може бути використано для прогнозування їх післяопераційного метастазування та РЙР [36, 37].

Для прогнозування РЙР післяопераційних метастазів рекомендовано імуноцитохімічне визначення ТПО, наявності фенотипової гетерогенності епітелію та кістозної дегенерації. За відсутністю ТПО, наявності кістозної дегенерації та наявності S-клітин прогнозується РЙР метастазу та неефективність радіоїодтерапії. За наявності ТПО у понад 75% тиреоцитів та відсутності фенотипової гетерогенності прогнозується успішне лікування РЙ. Цитологічні дослідження проведені на пункційному матеріалі, отриманому від 251 пацієнта з застосуванням сучасних імуноцитохімічних методів із використанням моноклональних

антитіл до ТПО, тиреоглобуліну, цитокератину №17. Контрольна група порівняння представлена 162 пацієнтами, які мали позитивний ефект у результаті лікування метастазів ^{131}I [38, 39].

Комплекс запропонованих нами цитологічних та імуноцитохімічних ознак (фенотипова гетерогенність епітелію, ТПО, цитокератин №17 і тиреоглобулін) виявляють у пункційному передопераційному матеріалі, тобто на ранньому етапі, ще до хірургічного втручання, коли є можливість корегувати план операції. На відміну, виявлення NIS-антигену проводять на серійних парафінових зрізах (через 7-10 днів). Виконання запропонованих нами досліджень займає 4 години та є дешевшим методом. Відомо, що радіоїодтерапія ефективна лише для 80% пацієнтів із NIS-позитивною тканиною ЩЗ. Водночас, за нашим методом, радіоїодтерапія ефективна для 100% пацієнтів з експресією ТПО >75% клітин пунктату, відсутністю ЦК17 та однорідною популяцією клітин. Радіоїодтерапія неефективна та пухлина радіоїодрезистентна в 50-70% пацієнтів за відсутності NIS. Відповідно до нашого методу, радіоїодтерапія неефективна та пухлина радіоїодрезистентна в 90% пацієнтів за відсутності ТПО, тиреоглобуліну та наявності цитокератину №17, та фенотипової гетерогенності епітелію [37, 39, 40].

Проведено порівняльний аналіз частоти некротичних змін, оксифільних змін і фолікулярних структур (ФС) у гістологічному та пункційному матеріалі первинних ПРЩЗ дослідної групи пацієнтів – із появою РЙРМ та контрольної – із позитивним ефектом РЙТ, а також аналіз частоти ФС, оксифільних і кістозних змін у матеріалі первинних та РЙРМ. Показано, що частота ФС у гістологічних висновках ПРЩЗ пацієнтів із позитивним ефектом РЙТ вірогідно вища, ніж у пацієнтів із розвитком РЙРМ, що демонструє асоціацію розвитку РЙР із втратою фолікулярної будови ПРЩЗ ($p = 0,001$ за критерієм χ^2 , $p < 0,05$). Частота ФС у гістологічному та пункційному матеріалі первинних регіонарних метастазів пацієнтів із позитивним ефектом РЙТ вірогідно вища, ніж у пацієнтів із РЙРМ ($p = 0,017$, $p < 0,05$). Частота некротичних змін у гістологічному матеріалі ПРЩЗ пацієнтів із позитивним ефектом РЙТ вірогідно нижча,

Прикладні дослідження

ніж у пацієнтів із розвитком РЙРМ ($p=0,027$, $p<0,05$). Частота оксифільних змін у матеріалі первинних метастазів пацієнтів із розвитком РЙРМ та в матеріалі РЙРМ вірогідно вища, ніж у пацієнтів із позитивним ефектом РЙТ ($p=0,03$, $p<0,05$), що демонструє асоціацію цієї цитоморфологічної ознаки з розвитком РЙРМ ПРЩЗ.

Доведено, що кістозні зміни зустрічаються вірогідно частіше в пункційному та гістологічному матеріалі РЙРМ, ніж у первинних метастазах пацієнтів контрольної та дослідної груп ($p<0,05$). Запропоновано використання наявності оксифільних та кістозних змін у пункційному матеріалі метастазів ПРЩЗ в якості цитологічних прогностичних факторів РЙР, які легко визначаються в пунктатах та визначення яких не потребує додаткових інвазивних втручань. Наявність ФС у матеріалі первинних ПРЩЗ та їх метастазів може бути прогностичним фактором ефективної РЙТ [40, 41].

Таким чином, ми пропонуємо швидкий, економічно вигідний та ефективний спосіб прогнозування агресивної поведінки та РЙР пухлин ЩЗ на основі комплексного виявлення цитологічних та імуноцитохімічних ознак у пункційному матеріалі ПРЩЗ та його метастазів. Можливість отримати в мінімальні строки дані щодо цитологічного та імуноцитохімічного профілю пухлин ЩЗ, на основі чого можливо визначення адекватного лікування та уникнення зайвих курсів радіоїодтерапії, є особливо важливим в умовах воєнного стану.

Мету наступної частини нашого дослідження становила оцінка ризиків розвитку гіперпроліферативної патології репродуктивної системи в жінок, які перенесли ПКЩЗ, при довгостроковому спостереженні [42]. Основну когорту становили жінки віком $36,7\pm 6,1$ року, середній вік жінок із контрольної групи — $36,1\pm 0,6$ року. Всім пацієнткам з основної когорти було діагностовано ПРЩЗ і проведено ТЕ в період із 1994 по 2018 рік, середній вік ТЕ $27,7\pm 8,2$ року. РЙТ отримало 89,7% пацієнток (кількість курсів: min — 1, max — 26). Оцінювання антропометричних показників вірогідної різниці між показниками індекса маси тіла (ІМТ) не зафіксувало: середні рівні ІМТ становили $24,7\pm 4,6$ кг/м² та $25,3\pm 4,0$ кг/м² у групах I та II відповідно ($p<0,05$). Згідно з

отриманими нами даними, при аналізі гормональних показників ознаки недостатності лютеїнової фази менструального циклу було виявлено в 69 (62,7%) обстежених.

У 25,9% пацієнток аденоміоз було діагностовано до встановлення діагнозу РЩЗ, а 38% випадків аденоміозу діагностовано після ТЕ ($p<0,05$). Частота виявлення аденоміозу розподілялась рівномірно впродовж усього терміну спостереження, проте спостерігалось підвищення ризиків розвитку даної патології зі збільшенням часового проміжку від моменту ТЕ. Так, у пацієнток основної групи через 5-10 років із моменту ТЕ ризику аденоміозу підвищені у 2,3 раза (OR=2,3, 95% CI=1,02-5,10), а в пацієнток основної групи через 10 і більше років із моменту ТЕ — у 5,3 раза (OR=5,3, 95% CI=2,29-12,05). Ризики гіперплазії ендометрію (ГЕ) значно підвищені в перші п'ять років після ТЕ (OR=6,0, 95% CI=1,41-25,53), а саме в перший рік лікування (78,6% всіх випадків ГЕ); впродовж подальшого терміну спостереження вірогідного підвищення ризиків ГЕ виявлено не було.

За даними патогістологічного дослідження матеріалу, отриманого в результаті оперативного лікування ГЕ, у 79% діагностовано ГЕ без атипії, у 21% — ГЕ з атипією. Ризики аденоміозу підвищувались зі збільшенням кількості курсів РЙТ і отриманої кумулятивної дози ¹³¹I: у пацієнток, які отримали два курси РЙТ — у 5 разів порівняно з контрольною групою (OR=5,33, 95% CI=1,64-17,32), а в пацієнток, які отримали 3 і більше курсів РЙТ — у 8 разів (OR=8,0, 95% CI=2,17-29,55). Цікаво, що пацієнтки, які отримали 1 курс РЙТ, мали в 5 разів підвищені ризики розвитку ГЕ (OR=5,27, 95% CI=1,43-19,44), але зі збільшенням кількості курсів РЙТ і кумулятивної дози ¹³¹I вірогідного підвищення ризиків не виявлено. Вірогідного впливу кількості курсів РЙТ або кумулятивної дози ¹³¹I на ризики розвитку лейоміоми матки та поліпів ендометрію виявлено не було. Жінки, яким рівень ТТГ підтримували в межах $<0,1$ мкМОд/л, мали майже в 7 разів підвищені ризики розвитку ГЕ (OR=6,8, 95% CI 1,40-33,28); ризик аденоміозу був підвищеним у всіх жінок, яким підтримували стан гіпертиреозу (OR=3,6, 95% CI 1,34-9,89 та OR=2,5, 95% CI 1,27-4,95 для пацієнток із рівнем ТТГ $<0,1$ мкМОд/л та $0,1-0,4$ мкМОд/л

відповідно). Вірогідного впливу супресивної терапії на ризики розвитку лейоміоми матки та поліпів ендометрію виявлено не було. Таким чином, порушення фізіологічної секреції тиреоїдних гормонів, які є модуляторами дії естрогенів на клітинному рівні, зумовлює дисгормональний стан із розвитком гіперпластичних процесів ендометрію.

Згідно досліджень, ГЕ буває у 2,3 раза частіше в жінок із порушенням функції ЩЗ, а частота рецидивів гіперплазії може залежати від тривалості тиреоїдної дисфункції [43]. Ризики ГЕ підвищенні в перші п'ять років після ТЕ і залежать від ступеня ТТГ-супресії. Для оцінки гормонального статусу та стану рецепторного апарату еутопічного ендометрію в пацієнок з аденоміозом, які перенесли ПРЦЗ, до дослідження було включено 63 жінки: I група — 31 пацієнтка зі встановленим діагнозом ПРЦЗ та комбінованим лікуванням; середня тривалість періоду після ТЕ становила $8,64 \pm 7,09$ року; II група — 32 пацієнтки з необтяженим тиреоїдним анамнезом. Згідно з результатами морфологічного оцінювання 30 біоптатів еутопічного ендометрію, високий рівень експресії естрогенових рецепторів типу α (ER- α) клітинами залозистого епітелію значно частіше спостерігався в жінок I групи порівняно з II групою (80% проти 50%, $p < 0,05$) у 50% зразків пацієнок I та II груп зафіксовано високий рівень експресії ER- α стромальними клітинами, однак виявлено значно більшу кількість імунопозитивних клітин у зразках пацієнок I групи. Виражену експресію прогестеронових рецепторів (ПГР) зафіксовано в ендометрії пацієнок обох груп. У жінок I групи високий рівень експресії реєстрували значно частіше (90% і 75% у групах I та II відповідно, $p < 0,05$), клітини ендометріальної строми експресували ПГР у 100% випадків. Вірогідно більшу кількість імунопозитивних клітин було виявлено в стромальному епітелії пацієнок I групи ($96,0 \pm 8,4\%$ і $84,9 \pm 12,6\%$, у групах I та II відповідно, $p < 0,05$).

Подальше імуногістохімічне дослідження проводили на 20 біоптатах: 10 зразків — пацієнтки I групи та 10 зразків — пацієнтки II групи. Ці дослідження еутопічного ендометрію продемонстрували підвищений рівень експресії ER- α клітинами залозистого епітелію у 80% випадків I групи та в 50% випадків II групи

($p < 0,05$) і клітинами ендометріальної строми в 50% зразків еутопічного ендометрію пацієнок I та II груп. У 20% випадків I групи та в 50% випадків II групи було зафіксовано слабкий рівень експресії ER- α залозистими клітинами, однак кількість імунопозитивних клітин була значно більшою в ендометрії пацієнок II групи: 7 (3,7%) і 29 (8,2%) відповідно в групах I та II. Низький рівень експресії ER- α клітинами ендометріальної строми було зафіксовано в 30% випадків I групи та у 25% випадків II групи (28 (22,5%) і 45 (35,4%) відповідно в групах I та II, $p < 0,05$). Виражена експресія ПГР спостерігалася в ендометрії пацієнок обох груп. Кількість імунопозитивних клітин залозистого епітелію істотно не відрізнялась, однак у жінок I групи високий рівень експресії реєструвався значно частіше (90% і 75% у групах I та II відповідно, $p < 0,05$), тоді як клітини ендометріальної строми експресували ПГР у 100% випадків; вірогідно більшою була кількість імунопозитивних клітин у стромальному епітелії пацієнок I групи. Слабкий рівень експресії ПГР зафіксовано у 12,5% зразків еутопічного ендометрію пацієнок II групи, середня кількість імунопозитивних клітин становила 70,0%. Згідно з результатами нашого імуногістохімічного дослідження, високий рівень експресії ПГР залозистими клітинами значно частіше фіксувався в пацієнок із РЦЗ в анамнезі порівняно з контролем, а стромальні клітини експресували ПГР у 100% випадків, що може свідчити про високу чутливість еутопічного ендометрію в пацієнок із аденоміозом і ПКЦЗ в анамнезі до дії прогестерону.

Проведений аналіз структури молочних залоз виявив зміни в 64 (58%) жінок, зокрема: у 57 (51%) випадках — ДФМ із переважанням аденозного компонента, у 17 (15,4%) — ДФМ із кістозним компонентом, у 10 випадках (9%) діагностовано ДФМ у поєднанні з фіброаденомами, у 2 випадках (1,8%) — фіброліпому, у 4 випадках (3,6%) — ДФМ із переважанням фіброзного компонента, у 3 випадках (2,7%) — ДФМ з аденокарциномою [44]. У 30 (27,2%) жінок мала місце поєднана патологія. 7 (6,3%) жінок були оперовані (аденокарциноми та листовидні фіброаденоми). У жінок контрольної групи зміни в молочних залозах виявлено в 3,7 раза рідше порівняно з основною групою, а саме в 14 випадках (15,6%), зокрема ДФМ

Прикладні дослідження

із переважанням аденозного компонента — у 10 випадках (11,1%), ДФАМ із кістозним компонентом — у 4 випадках (4,4%) і ДФАМ із фіброаденомами — у 3 випадках (3,3%).

Серед вивчених механізмів впливу на процеси проліферації в дольках молочних залоз провідна роль належить підвищеному вмісту пролактину і порушенню ритму його секреції. Надлишок естрогенів сприяє мітотичному ефекту в епітелії молочної залози, стимулює розвиток стромы, посилює кровопостачання молочної залози, стимулює розвиток ектазії протоків і формування кіст. У розвитку гіперпластичних процесів матки та яєчників значна роль відводиться стресовому фактору, яким, у випадку лікування РЩЗ, є ТЕ, РЙТ і гіпотиреоз, а потім гіпертиреоз на тлі супресивної терапії препаратами левотироксину. За даними літератури, патологічні зміни в молочних залозах розповсюджені серед жінок з ендометріїдними гетеропатіями (76%). При ретроцервікальній формі вони виникають у 92,3% жінок, при ендометріомах — у 88,9% жінок і при аденоміозі — у 82,3% жінок. У таких жінок розвиток вузлових форм ДФАМ коливається від 29,6 до 38,5% випадків.

Таким чином, ГПРС — це єдиний генералізований процес у репродуктивній сфері. Слід зазначити, що тривала супресивна терапія препаратами левотироксину може ускладнюватись медикаментозним тиреотоксикозом, що погіршує стан хворих із супутньою патологією, тому при її проведенні слід враховувати прогностичні фактори та вік пацієнтки. У жінок із групи низького і середнього ризику можливого рецидиву РЩЗ, які перебувають у стані стійкої ремісії, можна обмежитись замісною гормонотерапією з цільовим значенням ТТГ 0,5-1,0 мкМОд/мл при умові, що рівень тиреоглобуліну не перевищує 2, а адренокортикотропний гормон — у межах норми [43]. Враховуючи дані клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень, пацієнткам призначали гормонозамісну терапію прогестинами, внаслідок чого в них відмічено позитивну динаміку: зменшення проявів ДФАМ, заміщення кіст МЗ жировою тканиною, відсутність збільшення об'єму фіброаденом, покращення самопочуття, зниження частоти ГЕ і функціональних кіст яєчників, а також відсутність росту лейоміом.

Отримані нами дані свідчать про те, що в жінок віком до 45 років після ТЕ та РЙТ з приводу РЩЗ підвищені ризики розвитку ГЕ, особливо в перший рік після ТЕ, а також ризики розвитку та прогресування аденоміозу, які зростають зі збільшенням часового проміжку з моменту ТЕ; крім того, виявлено взаємозв'язок подальшої терапії та ризику розвитку цих патологій [43, 44]. Останнім часом з'являється все більше досліджень, які демонструють наявність взаємозв'язку між диференційованим РЩЗ та ГПРС у жінок, зокрема ендометріозом та аденоміозом [21, 45].

Таким чином, встановлені ризики розвитку ГПРС в залежності від кількості курсів, кумулятивної дози РЙ і супресивної терапії та запропоновані методи корекції гормональних порушень у жінок із РЩЗ.

Визнано, що основними чинниками імунологічних розладів у хворих на РЩЗ після РЙТ можуть бути:

- безпосередній вплив іонізуючого опромінення на лімфоцити, клітини-попередники імуніцитів та інші клітини, що залучені до імунної відповіді;
- запалення, що виникає в опроміненіх тканинах (непрямий ефект).

Важливою частиною дослідження було проведення довгострокового моніторингу імунологічних показників у хворих на РЩЗ після лікування РЙ. Досліджували лейкоцитарний склад крові, маркери неспецифічного запалення (прозапальні цитокіни: ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і циркулюючі імунні комплекси (ЦІК)) та регуляторні чинники (ІЛ-10 і регуляторні Т-клітини). Отримані результати порівнювали між групами хворих на РЩЗ, розподілених залежно від наявності віддалених метастазів.

Визначення лейкоцитарного складу периферичної крові показало, що вже на 6-ту добу після приймання РЙ у хворих спостерігаються зміни вмісту лейкоцитів, які досягають максимуму через один місяць після РЙТ і тривають принаймні протягом трьох місяців. Порівняно з вихідними показниками (визначали за добу перед прийманням РЙ) вірогідно збільшувалася відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів, вірогідно знижувався абсолютний вміст еозинофілів, відносна й абсолютна кількість базофілів і лімфоцитів. Через три місяці вірогідними залишалися зміни

кількості паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, базофілів і лімфоцитів. На 6-й місяць досліджень лейкоцитарний склад крові відновлювався майже в усіх хворих. Наявність віддалених метастазів суттєво не впливала на ступінь гематологічних змін, проте у хворих із метастатичними ураженнями легенів після введення терапевтичних активностей радіоїоду спостерігався ширший спектр порушень лейкоцитарного складу крові й вони тривали довше за часом.

Виявлені зміни лейкограми хворих відбуваються, вочевидь, внаслідок променевого навантаження на клітини, обумовленого, головним чином, β -опроміненням ^{131}I , що циркулює в крові. РІЙ впливає як на резидентні клітини в регіонарних лімфовузлах, так і на рециркулюючі лімфоцити, які у складі периферичної крові проходять через поля опромінення. Розподіл РІЙ в організмі хворого і, відповідно, доза опромінення периферичної крові, кровотворної тканини кісткового мозку і лімфоїдних органів залежить не тільки від введеної активності радіофармпрепарату, а й від багатьох інших факторів, насамперед, маси залишкової тканини ЩЗ та наявності віддалених метастазів. Пацієнти з метастатичними ураженнями легенів отримують додаткове опромінення лімфоцитів крові внаслідок циркуляції в осередках гіперфіксації РІЙ в тиреоїдних залишках та метастазах. Імовірно, все це і є причиною більш тривалих за часом порушень лейкоцитарного складу крові у хворих за наявності віддалених метастазів.

Визначення цитокинового профілю у хворих на диференційований РЩЗ до проведення РІТ виявило суттєве збільшення рівня прозапальних цитокинів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ІЛ-8) та ЦІК. Підвищений вміст ФНП- α , ІЛ-1 β та ЦІК у периферичній крові хворих був асоційованим більшою мірою за наявності віддалених метастазів, і, на нашу думку, ці показники можуть бути використані як додаткові маркери прогресії захворювання. Також встановлено, що вміст ІЛ-10 у хворих із легеневидами метастазами перевищував контрольні показники майже в 4 рази, у той час, як у хворих без віддалених метастазів, попри те, що середні значення ІЛ-10 були на 60% вищі за показники донорів, різниця виявилася вірогідно не значущою. Дисбаланс цитокинової регуляції може

впливати на регуляторну дезорганізацію імунної системи, зменшуючи диференціювання та активність цитотоксичних лімфоцитів і опосередковано впливаючи на протипухлинний імунітет.

Встановлено, що терапія РІЙ стимулює продукцію медіаторів запалення і прозапальних цитокинів. Максимальне збільшення вмісту ФНП- α спостерігається в ранні строки після опромінення. Пік продукції прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8) та ЦІК припадає на місяць після приймання РІЙ. Показники повертаються до вихідних значень (напередодні РІТ) протягом шести місяців після РІТ. У певної частини хворих (11-15%) збільшений вміст прозапальних цитокинів зберігається протягом усього терміну дослідження. Детальний аналіз показав, що у 20% пацієнтів без віддалених метастазів та у 26% за їх наявності рівень ІК у сироватці крові після введення РІЙ майже не змінювався та знаходився в межах контрольних значень.

Це може бути обумовлене тим, що при недостатній активізації компонентів комплементу імунні комплекси слабо формуються або, утворившись, відкладаються на стінках судин або тканин і, таким чином, не поступають у кровообіг. Вірогідне збільшення вмісту ЦІК після РІТ (на 15-20%) виявлене нами в 33% хворих із віддаленими метастазами та у 24% із регіонарними. Крім того, відзначено, що приблизно в третини хворих обох груп протягом всього періоду обстеження (до та після РІТ) показники вмісту ЦІК були >100 умов. од., що перевищує показники здорових донорів на 60-70%.

Підвищення продукції ФНП, ІК та прозапальних інтерлейкінів, (зокрема ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8) після РІТ, вочевидь, є реакцією на руйнування тиреоїдної тканини й/або метастатичних осередків, спричинене РІЙ, та надходження в циркуляцію великої кількості антигенів ЩЗ, які активують різні ланки системи імунітету. Крім того, запалення, що виникає в опроміненіх тканинах, стимулює продукцію медіаторів, хемокінів і молекул адгезії, результатом яких є рекрутування лейкоцитів у вогнища запалення, підвищення проникності судин та інфільтрація опроміненіх тканин. Прозапальні цитокини відповідальні як за розвиток запалення, так і за регенерацію тканин. Тому суттєве значення має питання терміну

Прикладні дослідження

збереження надмірної продукції прозапальних цитокінів, оскільки за умов тривалого підвищення вмісту цих інтерлейкінів у циркуляції слід очікувати негативних наслідків їх впливу на імунну систему і клінічний стан хворого.

Характер імунологічної відповіді, її результат та наслідки значною мірою залежать від співвідношення прозапальних чинників та факторів, що його гальмують. Проведено дослідження факторів, що регулюють імунологічні реакції, визначають ступінь та адекватність імунологічних процесів.

ІЛ-10 є ключовим у групі протизапальних цитокінів, які регулюють запальний процес, обмежують пошкодження здорових тканин, забезпечуючи баланс між необхідним та патологічним запаленням [46]. Встановлено, що у хворих на РЩЗ із віддаленими метастазами вміст протизапального ІЛ-10 у периферичній крові перевищує показники здорових донорів майже в 4 рази; у групі пацієнтів без віддалених метастазів середні показники вище норми, але різниця не є вірогідно значущою.

У ранні строки (5-7-а доба) після РЙТ змін вмісту ІЛ-10 не виявлено. Збільшення його секреції у хворих обох груп спостерігається через місяць — у період максимальної продукції прозапальних цитокінів. У кінці терміну спостереження (6 місяців) у більшості хворих показники повертаються до вихідних значень. Разом із тим, у 21% хворих із віддаленими метастазами та в 6% пацієнтів без метастазів вміст ІЛ-10 залишається високим. Виявлене нами збільшення продукції протизапального ІЛ-10 вочевидь є реакцією на гіперцитокінемію (переважно прозапальними інтерлейкінами та хемокінами), яка відбувається в ранні строки після опромінення. На нашу думку, несприятливим фактором є не стільки збільшення експресії ІЛ-10 на піку розвитку запальної реакції, скільки його тривале підвищення у віддалені часові терміни, оскільки показана їх участь у патогенезі радіаційно-індукованих побічних ефектів, зокрема фіброзі тканин [47, 48].

У рамках виконання роботи нами також були проведені спеціальні дослідження щодо визначення субпопуляції регуляторних Т-клітин у периферичній крові хворих на РЩЗ. Біологічна функція цих клітин полягає в запобіганні автоімунним процесам і регуляції імунної відповіді. Негативною стороною

супресорних властивостей Treg є допомога малігнізованим клітинам уникнути імунологічного нагляду.

Встановлено, що пік змін кількості регуляторних Т-клітин визначається через один місяць після РЙТ в обох обстежених групах хворих; за наявності метастазів у легені вірогідне збільшення кількості регуляторних Т-клітин лімфоцитів периферичної крові спостерігається в більш ранні строки обстеження (вже на 6-й день після введення ¹³¹I). Вірогідна зміна показника в більш ранній строк після РЙТ, на наш погляд, може бути пов'язана з особливостями опромінення клітин крові. За наявності дифузних легеневих метастазів диференційованого РЩЗ із залученням більшої частини паренхіми внесок променевого навантаження на клітини крові, яке відбувається під час їх циркуляції в малому крузі кровообігу, у сумарну поглинуту дозу на кров може бути досить значним. Осередки гіперфіксації РЙ, обумовлені віддаленими метастазами, також можуть збільшувати променеве навантаження внаслідок гама-опромінення.

Таким чином, проведені нами дослідження кількості регуляторних Т-клітин лімфоцитів периферичної крові хворих на РЩЗ за умов РЙТ показали, що наявність легеневих метастазів є важливим чинником, що істотно впливає на результат дії опромінення на організм.

УДОСКОНАЛЕНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА КОРЕКЦІЇ ЦД

Огляд літератури

Попередніми дослідженнями виявлені зміни серця за типом розвитку електричної нестабільності міокарда у складі зі змінами вегетативної регуляції та ендотеліальною дисфункцією, встановлено метаболічні порушення — електролітні і ліпідні зміни, які можуть бути підставою для розвитку раннього атеросклерозу, формування артеріальної гіпертензії та кардіоміопатії у хворих молодого працездатного віку, що диктує необхідність коригувальної терапії та розробки профілактичних заходів [49-52].

ЦД2 належить до хронічних прогресуючих захворювань, які можуть виникнути в

будь-якому віці, тривати впродовж усього життя, із розвитком ускладнень призводити до зниження якості життя, втрати працездатності, вкорочення тривалості життя від 10 до 30% і збільшення смертності у 2-3 рази. Основною причиною інвалідизації та смерті хворих на ЦД2 є серцево-судинні захворювання, у розвитку яких провідну роль відіграє прискорений атеросклероз [53, 54].

Патогенез атеросклерозу є досить складним. Доведено, що вплив гіперглікемії на процеси атерогенезу відбувається внаслідок розвитку генералізованої дисфункції ендотелію, оксидативного стресу та наростання концентрації кінцевих глікованих продуктів обміну, тому ЦД2 є вагомим чинником ризику виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань [55, 56].

Питання щодо взаємозв'язків атеросклеротичного процесу, зокрема порушень ліпідного обміну, оксидативного стресу, комплексу інтима-медіа і біології теломер, наразі остаточно не вирішено. Попри наявність низки досліджень, у літературі недостатньо висвітлено проблему взаємозв'язку показників церебральної, кардіальної, системної гемодинаміки та ВРС у хворих на компенсований і декомпенсований ЦД2 і ЦА різних стадій, у тому числі ускладненими розвитком інсульту. Немає й чіткого уявлення про вікові, статеві та півкульні особливості структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, мозкового кровообігу та порушень вегетативної регуляції у хворих із ЦА залежно від перенесеного інсульту та наявності ЦД2 [57-58].

Також не розроблено підхід до прогнозування прогресування розвитку ішемічного інсульту на підставі визначення показників структурно-функціонального стану серця, церебральних судин і ВРС у пацієнтів із ЦА та ЦД2; не встановлено зв'язків між структурно-функціональним станом серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системною та мозковою гемодинамікою та ВРС залежно від довжини теломер й активності теломерази у хворих із ЦА 1-3-ї стадій і ЦД2; не вивчено взаємозв'язки довжини теломер і активності теломерази, маркерів оксидативного стресу в таких хворих. Невідомо і про зв'язки між довжиною теломер і когнітивними функціями та не виявлено предиктори когнітивних

порушень, не розроблено алгоритми впливу різних варіантів терапії на клінічний перебіг захворювання, структурно-функціональний стан серцево-судинної системи та особливості вегетативної нервової системи в цих пацієнтів. Невирішеність наведених проблем зумовила мету та завдання цього дослідження. Отримані результати допоможуть лікарям різних фахів у виборі адекватних методів лікування та профілактики кардіоваскулярних ускладнень ЦД2.

Результати власних досліджень

Уперше виконано комплексне дослідження структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, ВРС, особливостей довжини теломер й активності теломерази, маркерів оксидативного стресу, а також оцінено когнітивний статус у хворих із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності порушень вуглеводного обміну різного ступеня [59, 60]. Встановлено, що для хворих на некомпенсований ЦД2 із ЦА 1-2-ї стадій порівняно з хворими на компенсований ЦД2 характерні більш суттєві потовщення стінок лівого шлуночка і збільшення міжшлуночкової перетинки, задньої стінки лівого шлуночка й маси міокарда лівого шлуночка, а також зниження фракції викиду й ударного об'єму на тлі пригнічення симпатопарасимпатичного балансу та гіперсимпатикотонії за відсутності значущих відмінностей у церебральній гемодинаміці. Доведено, що ЦА 3-ї стадії у хворих на ЦД2 супроводжується значним зниженням показників антиоксидативного захисту та розвитком атерогенної дисліпідемії на тлі скорочення довжини теломер і нижчого рівня фізичної активності порівняно з пацієнтами із ЦА 3 стадії без ЦД [61-63].

На підставі багатофакторного кореляційно-регресійного аналізу виявлено зв'язок довжини теломер із ліпідами низької щільності, фракцією викиду і характеристиками діастолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів із ЦД2, а також активності теломерази з індексом атерогенності та індексом загальної напруги вегетативної регуляції ритму серця [64-66]. Встановлено, що в пацієнтів із предіабетом і ЦА 1-3-ї стадій порівняно з пацієнтами без ЦД був втричі меншим рівень

Прикладні дослідження

фізичної активності, а порівняно з пацієнтами із ЦД2 — частіше зустрічалися з потовщенням комплексу інтіма-медіа, гіперсимпатикотонією (підвищення НЧ) на тлі низької нейрогуморальної активності вегетативної нервової системи й нижчого рівня ситуативної тривоги. Визначені відмінності дають підставу говорити про провідну роль атерогенезу, вегетативної нервової системи й фізичної активності у хворих на ЦД2 похилого віку із ЦА 1-3-ї стадій у розвитку кардіocereбральних ускладнень.

Доведено, що для хворих на ЦД2 із ЦА з помірними когнітивними порушеннями характерними є короткі теломери, більш виражена ситуативна тривога та потовщення комплексу інтіма-медіа сонних артерій; для пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями — довші теломери, висока особистісна тривожність і вищий рівень освіти. Науково обґрунтовано необхідність визначення структурно-функціонального стану серця та судин, маркерів оксидативного стресу, ліпідограми та нейропсихологічного тестування з метою прогнозування розвитку порушення кардіocereбральних взаємозв'язків у хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій. Доведено доцільність та ефективність застосування антиоксидантів, ноотропів і нейропротекторів у комплексному лікуванні хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій [62, 67, 68].

Висновки

1. У результаті проведеної роботи встановлено цитоморфологічні особливості ПРЩЗ та їх метастазів, асоційовані з РЙР, розроблено програмне забезпечення для диференційної цитологічної діагностики пухлин ЩЗ, встановлені основні чинники, що визначають та моделюють ступінь імуногематологічних наслідків РЙТ. Виявлено зростання ризиків розвитку ГПРС у залежності від кількості курсів, кумулятивної дози РЙ та супресивної терапії. Розроблено підхід до прогнозування прогресування розвитку ішемічного інсульту на підставі визначення показників структурно-функціонального стану серця, церебральних судин і ВРС у пацієнтів із ЦА та ЦД2.
2. Жінки репродуктивного віку після ТЕ з приводу ПРЩЗ мають підвищені ризики розвитку аденоміозу і ГЕ. Враховуючи збереження експресії до прогестерону на тлі відносної гіпопрогестеронемії, можна припустити ефективність гестагенів у лікуванні аденоміозу в жінок із ПРЩЗ.
3. Результати оцінювання гормонального гомеостазу й рецепторного апарату еутопічного ендометрію жінок з аденоміозом та ПРЩЗ в анамнезі продемонстрували поєднання вірогідно нижчого рівня прогестерону в сироватці периферичної крові з високим рівнем експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів, що, ймовірно, впливає на процеси проліферації та апоптозу клітин еутопічного ендометрію та подальшої інвазії ендометріюїдних гетеротопій.
4. Запропоновано використання наявності оксифільних та кістозних змін у пункційному матеріалі метастазів ПРЩЗ в якості цитологічних прогностичних факторів РЙР ПРЩЗ, які легко визначаються в пунктатах та визначення яких не потребує додаткових інвазійних втручань. Наявність фолікулярних структур у матеріалі первинних ПРЩЗ та їх метастазів може бути прогностичним фактором ефективної РЙТ.
5. Доведено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом епітеліальних клітин із позитивною імунцитохімічною реакцією до ТПО в пункційному матеріалі первинних ПРЩЗ та частотою їх післяопераційного метастазування. Показано, що коли вміст ТПО-позитивних клітин не перевищує 25% тиреоцитів пунктату первинного ПРЩЗ, не виключено його післяопераційне метастазування та поява РЙРМ. Високий відсоток ТПО-позитивних епітеліоцитів у пунктатах ПРЩЗ (>50%) дозволяє прогнозувати їх сприятливу поведінку без розвитку післяопераційних метастазів.
6. Доведена різниця між частотою післяопераційного прогнозування в залежності від наявності особливих S-епітеліоцитів у пунктатах первинних ПРЩЗ. Визначення експресії ТПО та наявності S-клітин у пункційному матеріалі первинних ПРЩЗ може бути використано для прогнозування їх післяопераційного метастазування та РЙР.
7. Виявлені зміни лейкоцитарного складу периферичної крові у хворих на РЩЗ після РЙТ, досліджена їх тривалість.

8. Встановлено підвищення концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ІЛ-8) та ЦК у крові хворих на РЩЗ. Виявлена кореляція між вмістом ФНП- α та ІЛ-1 β і поширеністю пухлинного процесу. Доведено, що РЙТ призводить до вірогідного зростання вмісту ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і ЦК у крові хворих на РЩЗ, пік якого спостерігається через місяць після приймання РЙ. За наявності віддалених метастазів ступінь підвищення вмісту прозапальних цитокінів після РЙТ вірогідно більший.
9. Доведено, що введення терапевтичних активностей РЙ призводить до змін концентрації регуляторних Т-клітин та протизапального ІЛ-10 у хворих на тиреоїдний рак. Зважаючи на роль ІЛ-10 у патогенезі фіброзів, визначення його вмісту може мати прогностичну цінність при оцінці можливих радіаційно-індукованих побічних ефектів.
10. Доцільно проводити комплексне дослідження хворих на ЦД2 на різних стадіях ЦА, а саме застосовувати ехокардіографію, ультразвукове дослідження судин голови та шиї, проводити аналіз ВРС і визначати довжину теломер, активність теломерази та маркери оксидативного стресу. Розуміння особливостей кардіocereбральних відносин у хворих на ЦД2 дозволить поліпшити якість і об'єктивність їх діагностики й лікування, а також запобігти кардіоваскулярним ускладненням.
11. Рекомендовано звертати увагу на встановлені чинники прогресування ЦА 1-3-ї стадій у хворих із порушеннями вуглеводного обміну залежно від рівня глікованого гемоглобіну, а саме: потовщення комплексу інтима-медіа, порушення стану вегетативної нервової системи (гіперсимпатикотонія й зниження вагосимпатичного балансу) на тлі підвищення рівня ситуативної тривоги та низького рівня фізичної активності (<3 км на день).
12. Доведений позитивний вплив цитиколіну на клініко-неврологічний стан, нейропсихологічні функції, церебральний кровообіг і ВРС серця дає підставу рекомендувати включення цього препарату в схему комплексного лікування хворих із ЦА 1-2-ї стадій і ЦД2 в дозі 500 мг 2 рази на день впродовж 3-х місяців.
13. Визначений коригувальний вплив кверцетину на нейропсихологічні функції, церебральний кровообіг і ВРС серця дає підставу рекомендувати застосування препарату в системі реабілітації хворих, які перенесли ішемічний інсульт, у тому числі пацієнтів із ЦД2, у дозі 0,5 г на добу протягом 10 днів. Встановлений позитивний вплив амінофенілмасляної кислоти на нейропсихологічні функції, церебральний кровообіг і ВРС дозволяє рекомендувати цей препарат для включення в схеми комплексного лікування пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-2-ї стадій у дозі 250 мг 2 рази на день протягом одного місяця.
14. Розроблено ефективний алгоритм автоматизованого аналізу структури хроматину на цифрових зображеннях ядер тиреоцитів із цитологічних мазків матеріалу тонкогілкових пункційних біопсій, що дає можливість ідентифікувати та кількісно аналізувати структури, як глибокого хроматину ядер епітеліальних клітин вузлових зобів, так і пилоподібного хроматину ядер тиреоцитів папілярних карцином. Запропоновано проводити елімінацію артефактів на цифрових зображеннях, співрозмірних з дрібними часточками ядерного хроматину і викликаних тепловим шумом пікселів сенсора фотокамери, за допомогою функції «Live Stack» програми SharpCap 2.8.2378. Для автоматизації процесу аналізу структури хроматину ядер клітин створено 2 макроси для програми ImageJ 1.52a – «MacroChromatine 2-2000» та «MacroChromatine 2002-20000».

Список використаної літератури

1. Drozd VM, Branovan I, Shiglik N, Biko J, Reiners C. Thyroid cancer induction: nitrates as independent risk factors or risk modulators after radiation exposure, with a focus on the Chernobyl accident. *Eur Thyroid J.* 2018 Mar;7(2):67-74. doi: 10.1159/000485971.
2. Тронько МД, Богданова ТІ, Шпак В. Рак щитоподібної залози в Україні в 1986-2014 роках. В: Базика ДА, Тронько МД, Антіпкін ЮХ, Сердюк АМ, Сушко ВО, редактори. Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки: Національна доповідь України. Київ: ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»; 2016. 82-9 (Tronko MD, Bogdanova TI, Shpak V. Thyroid cancer in Ukraine in 1986-2014 years. In: Bazyka DA, Tronko MD, Antypkin YuH, Serdyk AM, Sushko VO, editors. Thirty years of the Chernobyl disaster: radiological and medical consequences: national report of Ukraine. Kyiv: SI «National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine»; 2016. 82-9. Ukrainian).
3. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, Parnis F, Tie J, Hughes B, et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid

Прикладні дослідження

- cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Apr;88(4):529-37. doi: 10.1111/cen.13508.
4. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clin Transl Oncol*. 2017 Mar;19(3):279-87. doi: 10.1007/s12094-016-1554-5.
 5. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2019 Oct;8(5):227-45. doi: 10.1159/000502229.
 6. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Nov;6(6):267-79. doi: 10.1177/1758834014548188.
 7. Deandris D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer*. 2011 Jan 13;18(1):159-69. doi: 10.1677/ERC-10-0233.
 8. Wassermann J, Bernier MO, Spano JP, Lepoutre-Lussey C, Buffet C, Simon JM, et al. Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas. *Oncologist*. 2016 Jan;21(1):50-8. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0107.
 9. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers (Basel)*. 2019 Sep 17;11(9):1382. doi: 10.3390/cancers11091382.
 10. Yang X, Li J, Li X, Liang Z, Gao W, Liang J, et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2017 Feb;58(2):258-65. doi: 10.2967/jnumed.116.180240.
 11. de Micco C, Savchenko V, Giorgi R, Sebag F, Henry JF. Utility of malignancy markers in fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: comparison of Hector Battifora mesothelial antigen-1, thyroid peroxidase and dipeptidyl aminopeptidase IV. *Br J Cancer*. 2008 Feb 26;98(4):818-23. doi: 10.1038/sj.bjc.6604194.
 12. Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, Caillou B, Dupuy C, Virion A, et al. Poorly differentiated follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and relevance of histological classification. *Thyroid*. 2007 Jul;17(7):639-46. doi: 10.1089/thy.2007.0029.
 13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
 14. Schneider DF, Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 Nov-Dec;63(6):374-94. doi: 10.3322/caac.21195.
 15. Хомінська ЗБ. Відновлення репродуктивного здоров'я у жінок фертильного віку після радикального лікування раку щитоподібної залози. Вісник наукових досліджень. 2006;(2):122-4 (Khominska ZB. Restoration of reproductive health in women of childbearing age after radical treatment of thyroid cancer. *Bulletin of scientific research*. 2006;(2):122-4. Ukrainian).
 16. Greco A, Borrello MG, Miranda C, Degl'Innocenti D, Pierotti MA. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Oct;53(5):440-53.
 17. Vannucchi G, De Leo S, Perrino M, Rossi S, Tosi D, Cirello V, et al. Impact of estrogen and progesterone receptor expression on the clinical and molecular features of papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jul;173(1):29-36. doi: 10.1530/EJE-15-0054.
 18. Di Vito M, De Santis E, Perrone GA, Mari E, Giordano MC, De Antoni E, et al. Overexpression of estrogen receptor- α in human papillary thyroid carcinomas studied by laser-capture microdissection and molecular biology. *Cancer Sci*. 2011 Oct;102(10):1921-7. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02017.
 19. Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Uterine adenomyosis: from disease pathogenesis to a new medical approach using GnRH antagonists. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 22;18(19):9941. doi: 10.3390/ijerph18199941.
 20. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online*. 2009 Mar;18(3):337-47. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60091-0.
 21. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg*. 2010 Jun;34(6):1192-202. doi: 10.1007/s00268-009-0364-0.
 22. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, et al. A Nationwide Cohort Study on the risk of non-gynecological cancers in women with surgically verified endometriosis. *Int J Cancer*. 2018 Dec 1;143(11):2725-31. doi: 10.1002/ijc.31721.
 23. Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Oct;21(5):T273-83. doi: 10.1530/ERC-14-0053.
 24. Gandini S, Lazzeroni M, Peccatori FA, Bendinelli B, Saieva C, Palli D, et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Feb;134:72-81. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.009.
 25. Tatarчук ТФ, Солські ЯА. *Endocrine gynecology (clinical essays)*. Kyiv: Testament; 2003. 300 p. Russian.
 26. Кучменко ТМ. Стан гіпофізарно-яєчникової системи у жінок фертильного віку після тиреоїдектомії та радіоїодотерапії з приводу раку щитоподібної залози [дисертація ... канд. мед. наук]. Київ: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; 2008. 20 с. (Kuchmenko TM. The state of the pituitary-ovarian system in women of childbearing age after thyroidectomy and radioiodine therapy for thyroid cancer [dissertation]. Kyiv: V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine; 2008. 20 p. Ukrainian).
 27. Flidner TM, Graessle D, Paulsen C, Reimers K. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother Radiopharm*. 2002 Aug;17(4):405-26. doi: 10.1089/108497802760363204.
 28. M'Kacher R, Legal JD, Schlumberger M, Voisin P, Aubert B, Gaillard N, et al. Biological dosimetry in patients treated with iodine-131 for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1996 Nov;37(11):1860-4.
 29. Watanabe N, Kanegane H, Kinuya S, Shuke N, Yokoyama K, Kato H, et al. The radiotoxicity of ¹³¹I therapy of thyroid cancer: assessment by micronucleus assay of B lymphocytes. *J Nucl Med*. 2004 Apr;45(4):608-11.
 30. Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med*. 2012 May;42(3):164-70. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2011.12.002.
 31. Dainiak N. Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. *Exp Hematol*. 2002 Jun;30(6):513-28. doi: 10.1016/s0301-472x(02)00802-0.
 32. Vrnđić OB, Radivojević SD, Jovanović MD, Djukić SM, Teodorović LC, Simonović ST. Oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer: early effects of radioiodine therapy. *Indian J Biochem Biophys*. 2014 Jun;51(3):223-9.
 33. Замотаєва ГА, Джу́жа ДО, Степура НМ, Гулеватий СВ, Тронько МД. Стан імунної системи хворих на рак щитоподібної залози з метастазами в легені після лікування радіоїодом. Український радіологічний журнал. 2011;19(3):279-81 (Zamotayeva GA, Dzhuzha DO, Stepura NM, Gulevaty SV, Tronko MD. The state of immune system in thyroid cancer with metastases to the lungs after radioiodine therapy. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2011;19(3):279-81. Ukrainian).
 34. Замотаєва ГА, Фільчаков ФВ, Степура НМ, Шуміліна КС, Гулеватий СВ, Кукушкіна СМ та ін. Вплив радіоїодотерапії на імуннофенотип лімфоцитів периферичної крові хворих на рак щитоподібної залози різного віку. Український радіологічний журнал. 2015;23(2):131-4 (Zamotayeva GA, Filchakov FV, Stepura NM, Shumilina KS, Gulevaty SV, Kukushkina SM, et al. Influence of radioiodine therapy on the immunophenotype of peripheral blood lymphocytes of patients with thyroid cancer of different age. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2015;23(2):131-4. Ukrainian).
 35. Степура НМ, Замотаєва ГА. Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на рак щитовидної залози різного віку з легеневими метастазами в процесі радіоїодотерапії. Український радіологічний журнал. 2016;24(2):41-4 (Stepura NM, Zamotayeva GA.

- Content of circulating immune complexes in patients with thyroid cancer of allages with metastases to lungs in the course of radioiodine therapy. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2016;24(2):41-4. Ukrainian).
36. Зелінська Г.В. Сучасні уявлення про клініко-біологічні особливості радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози, чинники їх виникнення та методи прогнозування. *Онкологія*. 2020;22(3-4):1-9 (Zelinska GV. Current ideas about the clinical and biological features of radioiodine-refractory metastases of papillary thyroid cancer, the mechanisms driving their development, and prediction methods. *Oncology*. 2020;22(3-4):1-9. Ukrainian). doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-22-3-2020-g.9057.
 37. Тронько МД, Зелінська ГВ, Божок ЮМ, Кваченюк АН, Гулеватий СВ, Кулініченко ГМ та ін. Цитологічні чинники прогнозу післяопераційного метастазування та радіоїодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2021;26(4):326-35 (Tronko MD, Zelinska HV, Bozhok YuM, Kvachenyuk AM, Gulevatyi SV, Kulinichenko HM, et al. Cytological factors for prognosis of postoperative metastases and radioiodine resistance of papillary thyroid cancer. *Endokrynologia*. 2021;26(4):326-35. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.326.
 38. Zelinskaya A, Kvachenyuk A, Kulinichenko G, Moroz V. Cytological characteristics of postoperative metastases of papillary thyroid cancer during the development of secondary radioiodine refractoriness. *Eureka: Life Science*. 2020;(1):3-10. doi: 10.21303/2504-5695.2020.001117.
 39. Зелінська ГВ, Коваленко АС, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко ГЯ, Кулініченко ГМ та ін. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіоїодрезистентних метастазів. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021;29(3):76-88 (Zelinskaya GV, Kovalenko AE, Ostafiichuk MV, Kvachenyuk AM, Ustymenko GYA, Kulynychenko GM, et al. Cytomorphological features of papillary thyroid carcinomas with the development of radioiodine-resistance. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2021;29(3):76-88. Ukrainian). doi: 10.46879/ukroj.3.2021.76-88.
 40. Воскобойник ЛГ. Молекулярно-генетичні аспекти розвитку папілярних карцином щитоподібної залози (огляд літератури та власних досліджень). *Журнал АМН України*. 2010;16(4):605-29 (Voskoboinik LG. Molecular-genetic aspects of the development of papillary carcinomas of thyroid disease (an overview of literary and vlastnyh doslidzhen). *Journal of the AMS of Ukraine*. 2010;16(4):605-29. Ukrainian).
 41. Остафійчук МВ, Коваленко АС, Зелінська ГВ, Тарашченко ЮМ. Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї. *Ендокринологія*. 2022;27(2):114-23 (Ostafiichuk MV, Kovalenko AYe, Zelinska HV, Tarashchenko YuM. Surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma in the lymph nodes of the neck. *Endokrynologia*. 2022;27(2):114-23. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466/2022.27-2.114.
 42. Guenego A, Mesrine S, Dartois L, Leenhardt L, Clavel-Chapelon F, Kvaskoff M, et al. Relation between hysterectomy, oophorectomy and the risk of incident differentiated thyroid cancer: The E3N cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Feb;90(2):360-8. doi: 10.1111/cen.13899.
 43. Кваченюк АМ, Кучменко ТМ, Божок ЮМ, Зелінська АВ, Шелковой ЕА. Дисгормональні стани репродуктивної системи в жінок після тиреоїдектомії та радіоїодтерапії з приводу диференційованої карциноми щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017;13(3):167-71 (Kvachenyuk AM, Kuchmenko TM, Bozhok YuM, Zelinskaya AV, Shelkovoy YeA. Dyshormonal states of the reproductive system in women after thyroidectomy and radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017;13(3):167-71. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104114.
 44. Danylova A, Tatarchuk T, Kalugina L, Kuchmenko T. Hyperproliferative pathology of the reproductive system among female thyroid cancer survivors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;270:e33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.132.
 45. Stefkovich ML, Arao Y, Hamilton KJ, Korach KS. Experimental models for evaluating non-genomic estrogen signaling. *Steroids*. 2018 May;133:34-7. doi: 10.1016/j.steroids.2017.11.001.
 46. Peñaloza HF, Noguera LP, Riedel CA, Bueno SM. Expanding the current knowledge about the role of interleukin-10 to major concerning bacteria. *Front Microbiol*. 2018 Sep 18;9:2047. doi: 10.3389/fmicb.2018.02047.
 47. Lierova A, Jelicova M, Nemcova M, Proksova M, Pejchal J, Zarybnicka L, et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J Radiat Res*. 2018 Nov 1;59(6):709-53. doi: 10.1093/jrr/rry067.
 48. Linard C, Ropenga A, Vozenin-Brotons MC, Chapel A, Mathe D. Abdominal irradiation increases inflammatory cytokine expression and activates NF-kappaB in rat ileal muscularis layer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Sep;285(3):G556-65. doi: 10.1152/ajpgi.00094.2003.
 49. Кондратюк ВС, Егорова МС. Особливості структурнофункціонального стану серця у пацієнтів на різних стадіях церебрального атеросклерозу. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2019;7(2):126-35 (Kondratiuk VE, Yehorova MS. Peculiarities of the structural and functional state of the heart in patients at different stages of cerebral atherosclerosis. *Eastern Ukrainian Med J* 2019;7(2):126-35. Ukrainian). doi: 10.21272/eumj.2019;7(2):126-135.
 50. Kondratiuk VE, Egorova MS, Kononenko EA. The relationship between rhythm variability and the structural and functional state of the heart in patients with cerebral atherosclerosis. *Family medicine*. 2019;(3):74-80. Russian.
 51. Kondratiuk VE, Kuznetsova SM, Egorova MS. Features of heart rate variability analysis in patients with cerebral atherosclerosis 1-3 degrees. *Cardiology: from science to practice*. 2019;(2):23-36. Russian.
 52. Egorova MS, Kondratiuk VE, Kuznetsova SM, Komissarova OS. Atherosclerosis and the structural and functional state of vessels of the carotid and vertebrobasilar basins. *Family medicine*. 2019;(4):83-9. Russian.
 53. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813-20.
 54. Tronko ND, Kondratiuk VE, Cherska MS, Gurianov VG. Predicting the development of ischemic stroke in patients with cerebral atherosclerosis and diabetes mellitus. *Clinical and Preventive Medicine*. 2020;3(13):77-85. Russian. doi: 0.31612/2616-4868.3(13).2020.09.
 55. Zyuzina ZhV. The role of type 2 diabetes mellitus in the development of coronary atherosclerosis in people of working age: a clinical genetic study. *Literature review*. *Kremlin Medicine Journal*. 2019;(1):75-86. Russian. doi: 10.26269/twm7-dz04.
 56. Карачентцев ЮІ, Дунаєва ІІ. Цукровий діабет 2 типу та ішемічна хвороба серця. *Навчальний посібник для лікарів-ендокринологів, сімейних лікарів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти*. Харків: Водний спектр Джі-Емі-Пі; 2017. 124 с. (Karachentsev YuI, Dunayeva IP. Type 2 diabetes and coronary heart disease. Study guide for endocrinologists, family doctors, interns, doctors-students of institutions (faculties) of postgraduate education. Kharkiv: G-Emi-Pi water spectrum; 2017. 124 c. Ukrainian).
 57. Kargin MV. The course of cerebral stroke: neurological, vegetative and hemodynamic changes in the acute period [dissertation]. Chelyabinsk; 2000. 24 c. Russian.
 58. Kuznetsova SM, Cherska MS, Komissarova OS. Antioxidants multimodal influence on a heart and a brain functional condition in elderly with cerebral atherosclerosis and diabetes type 2. *Health of Society*. 2019;8(6):237-43. Russian. doi: 10.22141/2306-2436.8.6.2019.198396.
 59. Yehorova MS, Krasniukov DS, Gurianov VG, Kondratiuk VYe, Kuharskiy VM. The correlation between telomere length, telomerase activity, and oxidative stress markers in patients with cerebral atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Preventive Medicine*. 2019;3-4(9-10):117-27. Russian. doi: 10.31612/2616-4868.4(10).2019.06.
 60. Черська МС, Онищук ЛВ. Особливості показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ендокринними захворюваннями. *Ендокринологія*. 2022;27(3):236-42 (Cherska MS, Onyshchuk LV. Features of speckle tracking echocardiography in patients with endocrine diseases. *Endokrynologia*. 2022;27(3):236-42. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.236.
 61. Черська МС, Кухарчук ХМ, Гайова ОА. Оксидативний стрес у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. *Ендокринологія*. 2021;26(3):287-97 (Cherska MS, Kukharchuk KhM,

Прикладні дослідження

- Haiova OA. Oxidative stress in patients with high cardiovascular risk. *Endokrynologia*. 2021;26(3):287-97. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287.
62. Черська МС, Погурельська ОП, Василюк МА. Місце омега-3 в корекції когнітивних розладів. *Практикуючий лікар*. 2021;10(4):45-7 (Cherska MS, Pogurelska OP, Vasylets MA. The place of omega-3 in the treatment of cognitive disorders. *The Praktitioner*. 2021;10(4):45-7. Ukrainian).
63. Cherska M, Kondratiuk V. Cardiocerebral relationships and telomere length at different stages of cerebral atherosclerosis: myth or fact? *The Scientific Heritage*. 2020;47(2):60-7. Russian.
64. Cherska MS, Kondratiuk VE, Kukharskyi VM, Krasniukov DS, Guryanov VG. Association of telomere shortening with the state of the autonomic nervous and antioxidant systems in elderly patients with cerebral atherosclerosis and type 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2020;25(2):110-8. Russian. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.110.
65. Yehorova MS, Krasniukov DS, Hurianov VH, Kondratiuk VYe. Study of the diagnostic significance of telomere length in patients with cerebral atherosclerosis. *Zaporozhye Medical Journal*. 2020;22(3):297-302. Russian. doi: 10.14739/2310-1210.2020.3.204885.
66. Cherska MS, Krasniukov DS, Guryanov VG, Kukharskyi VM, Tronko ND, Kondratiuk VE, et al. Telomere length, telomerase activity and oxidative stress in elderly with chronic cerebrovascular diseases. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020;72(2):81-8. doi: 10.21856/j-PEP.2020.2.10.
67. Тронко МД, Черська МС, Гайова ОА, Кухарчук ХМ, Гур'янов ВГ, Аметова ГМ. Ефективність застосування амінофенілмасляної кислоти в лікуванні хронічної судинної патології головного мозку в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. *Ендокринологія*. 2021;26(1):5-20 (Tronko MD, Cherska MS, Gayova OA, Kuharchuk KhM, Guryanov VG, Ametova GM. The effectiveness of the use of aminophenylbutyric acid in the treatment of chronic vascular pathology of the brain in patients with type 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2021;26(1):5-20. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.5.
68. Kuznetsova SM, Cherska MS. Clinical aspects of the use of neuroprotectors in patients with chronic cerebrovascular diseases and diabetes mellitus. *The Scientific Heritage*. 2020;54(2):60-8. Russian.

Список скорочень

ВРС – варіативний ритм серця
ГЕ – гіперплазія ендометрію
ГПРС – гіперпроліферативні процеси репродуктивної сфери
ДФАМ – дифузний фіброаденоматоз молочних залоз
ЕР-α – естрогеновий рецептор типу α
ІЛ – інтерлейкіни
ПРЦЗ – папілярний рак щитоподібної залози
ПГР – прогестеронові рецептори
РЙ – радіоактивний йод
РЙТ – радіоїодтерапія
РЙР – радіоїодрезистентність
РЙРМ – радіоїодрезистентні метастази
РЩЗ – рак щитоподібної залози
ТПО – тиреоїдна пероксидаза
ТТГ – тиреотропний гормон
ТЕ – тиреоїдектомія
ФНП-α – фактор некрозу пухлин-альфа
ФС – фолікулярні структури
ЦА – церебральний атеросклероз
ЦД – цукровий діабет
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
ЩЗ – щитоподібна залоза

Advanced methods of diagnosis, prognosis and correction of endocrinopathies (thyroid cancer and diabetes mellitus)

M.D. Tronko, H.V. Zelinska, H.A. Zamotayeva, M.S. Cherska, Yu.M. Bozhok, T.M. Kuchmenko, H.M. Kulinichenko, H.Ya. Ustyenko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The article summarizes and analyzes the material devoted to complex scientific research of cytological, ultrasound, immunological, cardiological aspects of papillary thyroid cancer (PTC) and diabetes mellitus (DM), based on which approaches to forecasting, diagnosis and correction of endocrinopathies have been improved.

The aim — development of accurate methods for preoperative diagnosis and prognosis of radioiodine-resistance of the PTC for the selection of adequate therapy based on cytological, immunocytochemical, computer-morphometric studies of FNA-smears neoplasms of the thyroid gland; assessment of hematological and immunological consequences of radioiodine-therapy; determination of therapeutic and preventive measures for the correction of hyperproliferative processes of the reproductive sphere in patients with thyroid cancer, and the development of cardiovascular disorders in patients with DM.

Object: cytological characteristics of PTC and its metastases, echographic signs of lesions of the cardiovascular system, uterus and mammary glands, the state of the immune and hematopoietic systems of patients with thyroid cancer during therapy with radioactive iodine.

Material and methods: ultrasound, cytological, immunocytochemical, statistical, computer-morphometric, immunological, flow cytometry, radionuclide, laboratory. **Results.** Cytomorphological features of PTC and their metastases associated with radioiodine resistance were established, software was developed for processing digital photomicrographs of punctates, and the risk of developing hyperproliferative processes of the reproductive sphere was assessed in women who underwent treatment for thyroid cancer in a long-term follow-up. The short-term and long-term effects of radioiodine therapy on indicators of innate and adaptive immunity in patients with thyroid cancer were studied, the main factors determining and modeling the degree of immuno-hematological consequences of radioiodine therapy were established. An increase in the risk of developing hyperproliferative processes of the reproductive sphere depending on the courses number, the cumulative dose of radioiodine and suppressive therapy was revealed. The correlation of cerebral, cardiac, systemic hemodynamics and variable heart rhythm in patients with compensated and decompensated type 2 diabetes and cerebral atherosclerosis of various stages, including those complicated by the development of a stroke, was established. An approach to predicting the progression of the development of an ischemic stroke based on the determination of indicators of the structural and functional state of the heart, cerebral vessels and variable heart rhythm in patients with cerebral atherosclerosis and type 2 diabetes has been developed. **Methods** of preoperative diagnosis of radioiodine resistance of PTC have been de-

veloped. Software for differential cytological diagnosis of thyroid tumors has been created. The main factors determining and modeling the degree of immuno-hematological consequences of radioiodine therapy are established. Therapeutic and preventive measures for the correction of hyperproliferative processes of the reproductive sphere in patients with thyroid cancer and the correction of cardiovascular disorders in patients with DM have been determined.

Keywords: metastases, mammary glands, radioiodine resistance, radioiodine therapy, thyroid cancer, cytological diagnosis, thyroid gland, diabetes mellitus, cerebral atherosclerosis.

Для цитування: Тронько МД, Зелінська ГВ, Замотаєва ГА, Черська МС, Божок ЮМ, Кучменко ТМ, Кулініченко ГМ, Устименко ГЯ. Удосконалені методи діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету). Ендокринологія. 2023;28(2):103-119. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.103.

Адреса для листування: Зелінська Ганна Володимирівна, ann.zelinskaya@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальної та прикладної ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Зелінська Ганна Володимирівна, д-р біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0002-4320-6901; Замотаєва Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Черська Марія Сергіївна, д-р мед. наук, завідувачка консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Божок Юрій Михайлович, д-р біол. наук, провідний науковий співробітник лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0003-0017-9787; Кучменко Тетяна Михайлівна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0001-8197-4437; Кулініченко Галина Миколаївна, цитолог лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0002-1878-3969; Устименко Ганна Яківна, цитолог лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0001-9220-7612.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — обговорення отриманих результатів, участь у написанні статті; Зелінська Г.В. — ідея, дизайн дослідження, проведення цитологічних та імуноцитохімічних досліджень, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті; Замотаєва Г.А. — ідея, дизайн дослідження, проведення імунологічних досліджень, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті; Черська М.С. — проведення досліджень, аналіз і інтерпретація отриманих результатів; Божок Ю.М. — проведення комп'ютерно-морфометричних досліджень, обговорення результатів, написання статті; Кулініченко Г.М. — проведення імуноцитохімічних досліджень, участь у написанні статті; Устименко Г.Я. — проведення цитологічних досліджень, інтерпретація отриманих результатів, написання статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції

ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100645).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 13.03.2023 р.; перероблена 08.05.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

For citation: Tronko MD, Zelinska HV, Zamotayeva HA, Cherska MS, Bozhok YuM, Kuchmenko TM, Kulinichenko HM, Ustymenko HYa. Advanced methods of diagnosis, prognosis and correction of endocrinopathies (thyroid cancer and diabetes mellitus). Endokrynologia. 2023;28(2):103-119. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.103.

Correspondence address: Zelinska Hanna Volodymyrivna, ann.zelinskaya@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Corresponding Member of NAS of Ukraine, Acad. of NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Zelinska Hanna Volodymyrivna, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Zamotayeva Halyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Cherska Mariya Serhiyivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of Consultative and Diagnostic Department, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Bozhok Yuriy Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Lead Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0003-0017-9787; Kuchmenko Tetiana Mykhaylivna, Senior Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0001-8197-4437; Kulinichenko Halyna Mykolayivna, Cytologist of the Laboratory of Functional and Ultrasound Diagnostic, ORCID: 0000-0002-1878-3969; Ustymenko Hanna Yakyivna, Cytologist of Laboratory of Functional and Ultrasound Diagnostic, ORCID: 0000-0001-9220-7612.

Personal contribution: Tronko M.D. — discussion of the results obtained, writing an article; Zelinska H.V. — concept and design of research, data collection, cytological and immunocytochemical researches, analysis and interpretation of the results, writing an article; Zamotayeva H.A. — concept and design of research, data collection, immunological researches, analysis and interpretation of the results, writing an article; Cherska M.S. — analysis and interpretation of the results, writing an article; Bozhok Yu.M. — computer morphometric research; Kuchmenko T.M. — ultrasonic research, discussion of the results obtained, writing an article; Kulinichenko H.M. — immunocytochemical research, writing an article; Ustymenko H.Ya. — cytological research, discussion of the results obtained.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Improvement of methods of diagnosis, forecasting and correction of endocrinopathies (thyroid cancer and diabetes)» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100645).

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received March 13, 2023; revised May 08, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.

Елементне забезпечення населення України та його значення при тиреоїдній патології*

**В.І. Кравченко,
О.В. Сімуров,
О.В. Раков,
І.А. Лузанчук,
В.А. Ковтун,
В.І. Красніков**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. В оглядовій статті розглянуто основні проблеми елементного забезпечення населення при тиреоїдній патології. Представлено результати досліджень за останні 3 роки з вивчення функції щитоподібної залози (ЩЗ) та есенціальних елементів у крові при порушенні функції ЩЗ, наведено розробки зі створення біодобавок для нормалізації вмісту елементів в організмі, які виконані співробітниками відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Недостатність есенціальних елементів у харчуванні населення загально світова проблема. У дослідженні, виконаному в межах усієї території України згідно з проектом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), встановлено наявність у населення недостатнього йодного забезпечення: медіана екскреції йоду становила 75,17 мкг/л, а дефіцит споживання йоду підтверджений загальною добовою екскрецією йоду з сечею (ДЕЙС), медіана якої становила 113,9 мкг/добу. Розглянуто результати дослідження рівнів елементів у пацієнтів із вузловим зобом (ВЗ). Встановлено недостатнє надходження йоду в організм мешканців північного регіону України. Спостерігалось зниження вмісту заліза, міді, цинку та селену в сироватці крові при вузловій патології ЩЗ, що суттєво підвищувало ризик виникнення ВЗ. При автоімунному захворюванні ЩЗ реєструється підвищений рівень антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) та антитіл до тиреопероксидази (АТПО). У нашому дослідженні, навіть при латентному автоімунному тиреоїдиті (ЛАІТ), крім підвищеного рівня антитіл у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом (АІТ), встановлено знижений вміст магнію, цинку та міді. Розглянуто також результати дослідження при вперше виявленому дифузному токсичному зобі середньої тяжкості та хворобі Грейвса (ХГ). При ХГ спостерігався знижений рівень селену в крові, який корелював з суттєво підвищеним титром антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (АТрТТГ). Для вивчення забезпечення вітаміном D були відібрані пацієнти з ХГ середньої тяжкості та здорові особи без тиреоїдної патології. Відповідно до міжнародної класифікації пацієнти з ХГ мали очевидний дефіцит (20% осіб), дефіцит (50%), неадекватне забезпечення (29%) і нормальне забезпечення (тільки 1%) вітаміном D. У контрольній групі спостерігалось переважно неадекватне і нормальне забезпечення. При ХГ існувала зворотна ситуація щодо рівня АТрТТГ у сироватці крові залежно від віку пацієнта.

* Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Розробити та дослідити ефективність нових засобів профілактики захворювань ендокринної системи з метою їх впровадження в клінічну практику» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100646)
© В.І. Кравченко, О.В. Сімуров, О.В. Раков, І.А. Лузанчук, В.А. Ковтун, В.І. Красніков

Для вивчення залежності ХГ від забезпечення вітаміном D у хворих із вперше виявленою хворобою середньої тяжкості разом з основним лікуванням тирозолом призначали вітамін D. Отримано переконливі дані про позитивний вплив вітаміну D на автоімунні показники та функцію ЩЗ, що свідчить про необхідність його включення в схему лікування ХГ. Було створено ефективні, зручні та доступні для широкого кола населення і хворих із тиреоїдною патологією засоби для профілактики та лікування недостатності йоду, селену, кальцію, магнію та цинку. Запропоновані таблетки можуть бути застосовані як самостійна біологічно активна добавка, або ж як носій інших мікроелементів/макроелементів із вітамінами.

Ключові слова: тиреоїдна патологія, мікро- та макроелементи, йодурія, біодобавки.

Огляд літератури

Есенціальні елементи кальцій, магній, залізо і мідь, а також мікроелементи йод, селен і цинк відіграють важливу роль у роботі різних органів і систем організму, а порушення їх надходження може бути причиною багатьох захворювань. ЩЗ, яка через тиреоїдні гормони диригує багатьма біохімічними та фізіологічними процесами в організмі, значною мірою залежить від надходження до неї цих елементів. Зокрема утворення тиреоїдних гормонів відбувається при безпосередній участі йоду, який є субстратом для їхнього синтезу, а недостача цього елемента призводить до зниження функції ЩЗ і, як наслідок, до зміни метаболізму в усіх тканинах організму.

«SOS для людства» — так експерти ВООЗ називають проблему йододефіциту [1]. І це не випадково: йододефіцитні захворювання є одними з найпоширеніших неінфекційних патологій, як у нашій країні, так і в усьому світі; ця «епідемія» день у день зменшує інтелектуальний потенціал української нації. Інші есенціальні елементи забезпечують роботу ферментативних систем у ЩЗ.

В останні роки науковцями відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» проведено дослідження вмісту цинку, заліза і селену в населення північних регіонів України [2-4]. Виявлено дефіцит цих елементів у харчуванні різних верств населення. Цей дефіцит був більш виражений у пацієнтів із тиреоїдною патологією.

Стаття присвячена аналізу публікацій відділу епідеміології ендокринних захворювань

за останні роки по актуальній медико-соціальної проблемі — дослідженню стану йодного забезпечення населення України, вивченню ролі мікро- та макроелементів у виникненні патології ЩЗ і розробці адекватних препаратів-біодобавок для поповнення дефіциту цих елементів в організмі.

Об'єкт дослідження: стан ЩЗ, йодна забезпеченість, патологія ЩЗ (ВЗ, ХГ і АГТ), вплив біологічно активних елементів на стан ЩЗ, йод, селенат натрію та вітамін D.

Дослідження йодної забезпеченості населення України

В Україні основний соціальний і економічний тягар неінфекційних захворювань зумовлений серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, онкологічними хворобами та хронічними обструктивними захворюваннями легень [5, 6]. Ці хвороби призводять до тривалої недієздатності, зниження добробуту родин, зменшення продуктивності праці, а також до значного навантаження на систему охорони здоров'я. В Україні, як і в інших країнах, неінфекційні захворювання залишаються основною причиною захворюваності, втрати працездатності та передчасної смертності.

У зв'язку з цим у 2019 році за технічної підтримки Європейського регіонального бюро ВООЗ і Бюро ВООЗ в Україні було вперше проведено національне дослідження щодо поширеності основних факторів ризику неінфекційних захворювань, яке відповідає затвердженому ВООЗ поетапному підходу до епідагляду (STEP wise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance) [7]. Провідною організацією з

Прикладні дослідження

впровадження плану дій щодо неінфекційних захворювань в Україні стала державна установа «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», що виконує функції провідної дослідницької та дослідницько-методичної інституції Міністерства охорони здоров'я України у сфері громадського здоров'я та забезпечує реакцію на небезпечні захворювання (включно з синдромом набутого імунodefіциту та туберкульозом), біозахист тощо. Дослідження STEPS проводилися в співпраці з громадською організацією «Український інститут соціальних досліджень імені Олександра Яременка» — незалежною дослідницькою організацією, яка є однією з провідних інституцій у галузі соціальних досліджень.

Недостатність йоду в харчуванні — глобальна проблема, що охоплює всі верстви населення в багатьох країнах світу, а її наслідком є йододефіцитні захворювання: зоб, гіпотиреоз, безплідність, викидні, мертвонароджуваність, вроджені аномалії, підвищена перинатальна та дитяча смертність, кретинізм, затримка фізичного та розумового розвитку, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, зниження працездатності та підвищена чутливість до іонізуючого опромінення [8-10]. Особлива роль йоду при вагітності [11].

Такий спектр порушень при йодному дефіциті зумовлений важливою роллю йоду та тиреоїдних гормонів в організмі [12]. Найбільшої уваги при йододефіциті заслуговують ураження центральної нервової системи, наслідком чого є зниження інтелекту дітей та всієї нації. За визнанням спеціалістів ВООЗ ліквідація йододефіцитних захворювань є одним із найбільш пріоритетних завдань сучасної медицини [13].

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» має досвід участі в дослідженнях йодного статусу за проектами ВООЗ, Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй (ЮНІСЕФ) та українсько-американських наукових досліджень [14-17].

Особливості відбору обстежених, матеріали та методи, а також основні результати дослідження повідомлялися раніше [18]. Важливим компонентом досліджень було те, що на відміну від загальноприйнятого критерію

йодної забезпеченості — медіани концентрації йоду сечі, був також використаний більш вірогідний показник — медіана ДЕЙС. Визначення цього показника є досить трудомістким і рідко використовується, бо вимагає від організаторів чіткої роз'яснювальної роботи серед респондентів із дотримання умов дослідження та збору сечі протягом доби, а від респондентів — дотримання цих рекомендацій.

Показники об'єму добової секреції сечі в обстежених коливалися в дуже широкому діапазоні (від 130 до 3979 мл/добу), 25 та 75 квартилі [1-й і 3-й квартилі] становили відповідно 1211 та 2123 мл/добу, розподіл даних був неправильним, хоча при розрахунку простого середнього значення його результат (1710 мл/добу) наближався до медіани (1750 мл/добу).

За результатами визначення концентрації йоду в сечі рівень йодного забезпечення у всіх регіонах України знаходився в межах йододефіциту слабкого ступеня (від 57,5 мкг/л у північному регіоні до 98,4 у південному). Порівняння показників йодного забезпечення населення в різних регіонах виявило його відмінність. Найбільш виражений йододефіцит, що наближався до середнього ступеня йодної недостатності, спостерігався в північному регіоні України. Результати визначення ДЕЙС були подібними (за винятком центрального регіону) і також свідчили на користь йододефіциту легкого ступеня [18].

Оцінка адекватності визначення йодного забезпечення за показником концентрації йоду в сечі, який використовується практично у всіх епідеміологічних дослідженнях споживання населенням йоду [19], і показником ДЕЙС виявила високий коефіцієнт кореляції між ними ($p < 0,001$).

Чинні дослідження встановили зв'язок між легким і помірним йододефіцитом та негативними когнітивними результатами в дітей [20]. Недостатнє споживання йоду є ризик-фактором не тільки для виникнення фолікулярного раку ЩЗ, але й для раку молочних залоз і шлунка [21-23]. Враховуючи те, що для вагітних потреба в йоді підвищена до 150-250 мкг/л, визначені показники йодного забезпечення будуть для них суттєво недостатніми. Водночас, надмірне споживання йоду може призводити до збільшення захворювань на папілярний рак ЩЗ.

Перевагою цього дослідження було додаткове визначення ДЕЙС, яка вважається золотим стандартом для визначення йодного забезпечення. Згідно з цим показником достатнім йодним забезпеченням вважається 150 мкг йоду в добовій сечі при добовій секреції сечі 1,5 л [13]. Визначення в цьому дослідженні ДЕЙС також вказувало на наявність йодного дефіциту легкого ступеня серед населення України.

Одним із завдань програм Steps є зменшення споживання населенням харчової солі до 5 г на добу, яке зараз становить 12,6 г і є надзвичайно серйозним фактором ризику серцево-судинних захворювань [24]. Відповідно зменшення споживання харчової йодованої солі зумовить суттєве зниження надходження йоду в організм. Тому подібні дослідження вкрай необхідні для адекватного планування споживання йодованої харчової солі, оцінки здоров'я населення та розв'язання проблеми йодозалежних захворювань в Україні.

Елементне забезпечення хворих на ВЗ

ВЗ є всесвітньою проблемою, спричиненою порушеннями приймання йоду, оскільки вражає до 10% людей [25]. ВЗ характеризується надлишковим розростанням тканини ЩЗ, яке зумовлене структурно-функціональними змінами кількох ділянок ЩЗ [26].

Основним фактором ризику ВЗ є недостатнє надходження незамінних мікроелементів, особливо йоду та селену [27-29]. Дефіцит йоду викликає підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і накопичення перекису водню в ЩЗ, що призводить до збільшення рівнів інсуліноподібного фактора росту і фактора росту фібробластів, а також мутації фолікулярних клітин [30, 31]. Незбалансоване споживання мікроелементів (крім йоду) також може призводити до підвищеного ризику захворювання ЩЗ [32]. Селен грає важливу роль у нормальному метаболізмі тиреоїдних гормонів [33]. Деякі селенопротеїни (у першу чергу глутатіонпероксидаза) сприяють функціонуванню ЩЗ, діючи як антиоксидант протектор тиреоцитів [33, 34]. Селеновмісний фермент дейодиназа також здатний видаляти йодид із тирозильного кільця тиреоїдних гормонів [34].

Проведені нами дослідження екскреції йоду з сечею в 55 хворих із вузловим зобом

та 125 пацієнтів контрольної групи з територій Житомирської, Київської та Чернігівської областей, які постраждали після Чорнобильської аварії, показали наявність йододефіциту слабкого ступеня при ВЗ і в контрольній групі. Вірогідних відмінностей між групами не спостерігалось. Серед пацієнтів із ВЗ 30,9% результатів вказували на достатній рівень йодного забезпечення, а 16,4% — на тяжкий йодний дефіцит.

Показник визначення тиреоглобуліну (ТГ) є критерієм більш сталого йододефіциту. Значення медіани ТГ засвідчили наявність йододефіциту слабкого ступеня в загальній групі та в пацієнтів із ВЗ. За цим показником йододефіцит був більш вираженим серед пацієнтів із ВЗ порівняно з контрольною групою. Це ж підтверджували й збільшені об'єми ЩЗ при ВЗ.

Функціональні показники ЩЗ, індекс маси тіла і АТТГ у дослідній та контрольній групах практично не відрізнялися. Рівень АТПО при ВЗ був дещо підвищеним. Суттєво вищим порівняно з контролем (майже в 3 рази) був рівень опромінення ЩЗ.

Показник медіани вмісту кальцію в сироватці крові серед загальної групи обстежених становив 88,80 [76,23-104,11] мг/л проти 95,47 [83,66-111,66] мг/л у контрольній групі. Вміст кальцію в групі з ВЗ був нижчим та становив 76,13 [60,65-88,83] мг/л порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$ згідно з критерієм Манна-Уїтні) [36].

Вміст кальцію в групі з ВЗ був нижчим та становив 76,13 [60,65-88,83] мг/л порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$ згідно з критерієм Манна-Уїтні).

Також при ВЗ були зниженими концентрації магнію, цинку та заліза в сироватці крові порівняно з контрольною групою.

Особливе значення в регуляції функції ЩЗ займає селен. Встановлено, що вміст селену серед пацієнтів із ВЗ становив 0,013 [0,003-0,028] мг/л і був вірогідно нижчий порівняно з контрольною групою (0,032 [0,003-0,049] мг/л).

Виявлені вірогідні відмінності між рівнями різних елементів у сироватці крові вказують на можливість їх взаємодії на виникнення ВЗ. Так, у групі з ВЗ встановлені корелятивні зв'язки між йодурією та рівнем кальцію, ТГ та об'ємом ЩЗ, ТГ та вмістом цинку, ТТГ і рівнем АТПО ($r = 0,321$, $p = 0,001$).

Прикладні дослідження

Відносний ризик розвитку ВЗ при низькому вмісті елементів становив: для кальцію – 6,93 (95% ДІ 3,31-14,53; $p < 0,001$), для магнію – 8,03 (95% ДІ 3,79-17,0; $p < 0,001$), для селену – 2,59 (95% ДІ 1,36-4,94; $p < 0,01$), для цинку 2,89 (95% ДІ 1,44-5,83; $p < 0,01$), для заліза 2,94 (95% ДІ 1,43-6,06; $p < 0,01$) і для міді 2,30 (95% ДІ 1,36-5,42; $p < 0,001$).

Встановлено, що вищі значення показників ризику спостерігалися при комбінованому зниженому вмісті досліджуваних макро- та мікроелементів. Відносний ризик розвитку ВЗ при поєднаному зниженому вмісту елементів становив: кальцію, магнію та цинку – 27,21 (95% ДІ 8,33-87,69; $p < 0,001$), при кальцію та цинку – 11,86 (95% ДІ 3,68-38,08; $p < 0,001$), магнію та цинку – 22,43 (95% ДІ 6,09-81,11; $p < 0,001$), кальцію та міді – 12,51 (95% ДІ 4,25-36,52; $p < 0,001$) і магнію та міді – 7,70 (95% ДІ 3,04-19,50; $p < 0,001$). Відносний ризик розвитку ВЗ при недостатніх значеннях йодурії та зниженим кальцієм – 5,40 (95% ДІ 1,32-22,15; $p < 0,05$). Схожі результати отримані у хворих із ВЗ окремо для Житомирської та Київської областей, які постраждали після Чорнобильської аварії [2, 3].

Таким чином, ми виявили недостатнє надходження йоду в організм мешканців північного регіону України (вірогідно менше при ВЗ) за показником ТГ. Зниження вмісту заліза, міді, цинку та селену в сироватці крові суттєво підвищувало ризик виникнення ВЗ.

Особливо важливого значення набуває встановлений нами факт високого ризику виникнення ВЗ при поєднаному зниженому вмісту кальцію та магнію (відносний ризик – 27,2), а також магнію та цинку (відносний ризик – 22,4).

Встановлені особливості порушення вмісту макро- та мікроелементів в сироватці крові при ВЗ дозволяють краще зрозуміти комплекс процесів, що супроводжують патогенез ВЗ, надають інструменти для поліпшення елементного забезпечення хворих, профілактики та лікуванні цієї патології.

Мікро- та макроелементне забезпечення в пацієнтів із ЛАІТ

Утворення АТРО й АТТГ є однією з характерних особливостей АІТ, що передую

виникненню захворювання і може свідчити про ЛАІТ. Розповсюдженість ЛАІТ відрізняється в різних країнах світу і становить від 2% до 26%, причому серед жінок вона була в 4-6 разів вища, ніж серед чоловіків [35]. Згодом ЛАІТ переходить у субклінічний та явний тиреоїдит із гіпотиреозом. Захворюваність на маніфестний АІТ у різних країнах діагностується від 27 до 273 випадків на 100 тис. населення [36]. Нерідко захворювання на АІТ розпочиналося в дитячому та підлітковому віці. Частота патології, включаючи ЛАІТ і АІТ, у цієї когорти населення за різними авторами становить від 0,3% до 9,6%. Вагітність також супроводжується наявністю АТРО, але меншою агресією клітинних елементів і антитіл до ЩЗ. Післяпологовий період характеризується загостренням захворювання [37].

В Україні захворюваність населення на АІТ сягає 43,1 випадку на 100 тис. населення, розповсюдженість – майже в 10 разів вища (421,2 випадку на 100 тис. населення) [38]. На територіях, що відносяться до радіоактивно забруднених та ендемічних за зобом, чинники розвитку АІТ набувають особливої гостроти та потребують поглибленого вивчення [39].

АІТ характеризується утворенням прозапальних лімфоцитарних інфільтратів у паренхімі ЩЗ та, як правило, можливим розвитком гіпотиреозу в майбутньому. Втрата імунної толерантності до АТРО й АТТГ є основою розвитку АІТ.

«Оксидативний стрес», опосередкований активними формами кисню (АФК), є важливим чинником патогенезу аутоімунного запалення [40]. У фізіологічних кількостях АФК залучені в таких процесах, як індукція стресових білків і ферментів, синтез і розпад цитокінів, ріст, поділ і диференціювання клітин, антимікробний, противірусний, протипухлинний ефекти, старіння і загибель клітин, руйнування пошкоджених молекул і міжклітинної речовини, регуляція репаративних процесів тощо [40, 41].

У патогенезі АІТ серед різних факторів зовнішнього середовища важливе місце займає йод. Надлишок йоду стимулює вироблення цитокінів і хемокінів, який може рекрутувати імунокомпетентні клітини в ЩЗ і підвищити рівень оксидативного стресу в клітинах епітелію ЩЗ, що призводить до перекисного окислення

ліпідів та ушкодження тканини ЩЗ і може посилити антигенність ТГ при включенні йоду в біоланцюг синтезу цієї молекули [42].

У сприйнятливих людей надлишок йоду збільшує кількість внутрішньотиреоїдних інфільтруючих клітин Th17 і пригнічує розвиток клітин Treg, викликає аномальну експресію апоптозіндукуючого ліганду, пов'язаного з фактором некрозу пухлин (tumor necrosis factor, TNF), а також апоптозіндукуючого ліганду, пов'язаного з фактором некрозу пухлин (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) у тиреоцитах, що призводить до їх апоптозу і паренхіматозного знищення [43].

У регіонах із підвищеним споживанням йоду спостерігається зростання автоімунної патології ЩЗ [44]. Епідеміологічні дані свідчать про підвищену розповсюдженість автоімунних захворювань ЩЗ в регіонах із дефіцитом селену [44, 45].

Існують дані про важливу роль в імунних реакціях інших мікро- та макроелементів, однак їх участь у патогенезі АІТ не досліджена. Метою роботи було дослідити вміст мікро- та макроелементів на початку розвитку автоімунного ушкодження ЩЗ [46].

Пацієнти з АІТ мали латентний перебіг захворювання з рівнем ТТГ $<4,5$ мОд/л та незмінним рівнем вільного тироксину. При порівнянні медіани ТТГ у пацієнтів дослідної групи з відповідним показником контрольної групи, вона була дещо вищою ($1,7$ [1,0-3,1] мОд/л проти $1,35$ [0,9-1,9] мОд/л; $p < 0,05$).

У групі пацієнтів із ЛАІТ спостерігалася активація імунних процесів у ЩЗ та мав місце високий рівень титру АТПО (ME=262,15 [80,03-1630,31] мОд/мл проти $19,00$ [8,26-26,78] мОд/мл у контрольній групі; $p < 0,0001$). Рівень вільного тироксину не відрізнявся в пацієнтів досліджуваних груп та знаходився в межах норми. У пацієнтів із ЛАІТ вже на цьому етапі, коли функція ЩЗ була без змін, спостерігались ущільнення паренхіми залози при пальпації та зміни ультрасонографічної картини (гіпоехогенність та гетероехогенність тиреоїдної тканини). На початкові зміни в ЩЗ вказували також результати ультразвукового вимірювання об'єму ЩЗ: показник медіани в групі з ЛАІТ був на 27% вищим порівняно з групою контролю

($13,9$ [10,12-18,4] cm^3 проти $10,4$ [8,41-12,58] cm^3 , $p < 0,0001$) [46].

Проведені дослідження йодурії показали, що медіана концентрації йоду в сечі обстежених контрольної групи з північного регіону України була знижена і становила $72,45$ [41,33-119,61] мкг/л. У групі контролю 28,9% результатів вказували на достатній рівень йодного забезпечення, 6,7% визначень йодурії мали величини до 20 мкг/л, тобто знаходились у зоні важкого йодного дефіциту. У дослідній групі серед пацієнтів з АІТ також спостерігався йододефіцит (ME=52,6 [42,4-93,7] мкг/л). Серед пацієнтів з АІТ 37,5% результатів вказували на достатній рівень йодного забезпечення, проте 12,5% обстежених знаходились в зоні важкого йодного дефіциту. Результати в дослідній групі порівняно з контролем вірогідно не відрізнялись ($p = 0,271$). У цілому показники медіани йодурії в контрольній та дослідній групах вказували на наявність йододефіциту слабкого ступеня в мешканців північного регіону України.

Показник визначення ТГ є критерієм більш сталого йододефіциту. У контрольній групі значення медіани ТГ становило $10,30$ [5,63-17,61] мкг/л, у дослідній – $11,60$ [6,03-30,95] і вірогідно не відрізнялись поміж собою ($p = 0,623$). Показники медіани ТГ підтвердили наявність йододефіциту слабкого ступеня в дослідній та контрольній групах обстежених північного регіону України.

Привертає до себе увагу суттєво підвищені показники АТПО та АТТГ, що вказує на наявність ЛАІТ. Із верифікованої бази даних на членів когорти Українсько-Американського тиреоїдного проекту проаналізовані показники дозового опромінення ЩЗ по групах обстежених: показник медіани в контрольній групі становив $0,24$ [0,09-0,65] Гр, у групі з ЛАІТ – $0,26$ [0,12-0,51] Гр; вірогідних відмінностей між групами не спостерігали.

Важливе значення в синтезі тиреоїдних гормонів та в автоімунних захворюваннях ЩЗ відіграє селен. У наших дослідженнях рівень цього елемента в дослідній та контрольній групах був значно зниженим. Водночас ми не знайшли відмінностей у рівні селену в групі пацієнтів із ЛАІТ проти контрольної групи (показники медіани відповідно $0,05$ [0,03-0,07] і $0,04$ [0,03-0,07] мг/л, $p > 0,05$).

Прикладні дослідження

Звертає на себе увагу те, що вміст кальцію в сироватці крові в групі з ЛАІТ був на 20% нижчим порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$ за критерієм Манна-Уїтні).

Вміст магнію в сироватці крові пацієнтів із ЛАІТ був на 18,8% нижчим порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$); 56,3% проб крові були зі вмістом магнію нижчим оптимального рівня.

Медіана вмісту цинку в сироватці контрольної групи обстежених становила 0,73 [0,58-0,96] мг/л. Вміст цинку в сироватці крові групи пацієнтів із ЛАІТ був нижчим на 21% і становив 0,57 [0,36-0,88] мг/л ($p < 0,01$) [46].

Важливу роль у регуляції функції ЩЗ відіграє залізо [47]. У наших дослідженнях у сироватці крові обстежених контрольної групи медіана вмісту заліза становила 0,94 [0,79-1,46] мг/л. Пацієнти з ЛАІТ за вмістом цього мікроелемента 0,97 [0,65-1,37] мг/л не відрізнялися від контролю.

Також ми дослідили кореляцію між вмістом різних елементів по групах обстежених. Вірогідна кореляція встановлена між вмістом кальцію та міді в групі контролю ($r = 0,534$, $p < 0,001$).

Для оцінки відносного ризику ЛАІТ при дефіциті біологічно-активного елемента користувалися критерієм χ^2 для чотирипільної таблиці спряженості з корекцією по Фішеру. Відносний ризик розвитку ЛАІТ при зниженому вмісті кальцію в крові становив 3,33 (95% ДІ 1,42-7,83; $p < 0,001$), при низькому вмісті магнію – 6,92 (95% ДІ 2,80-17,14; $p < 0,01$), при низькому вмісті цинку – 2,79 (95% ДІ 1,21-6,41; $p < 0,05$). Відносний ризик зниженого вмісту міді не показав вірогідного значення [46].

Таким чином, у пацієнтів із ЛАІТ, які проживають у постраждалому після Чорнобильської аварії північному регіоні України, встановлено наявність йододефіциту легкого ступеня. У літературі обговорюється питання впливу йодного забезпечення на утворення антитіл до ЩЗ.

Нестача надходження йоду в організм, зумовлює знижене його залучення в оксидативні реакції з H_2O_2 . Утворення реактивних форм кисню та вільних радикалів викликають розвиток оксидативного стресу. Підвищення вмісту вільних радикалів у ЩЗ є фактором пошкодження ДНК та мутагенного впливу на гени, необхідні для функціонування

тиреоцитів [48]. Можливо факт йододефіциту створив умови для іонізувального впливу ^{131}I на виникнення імунопатологічних реакцій у тиреоїді, які модулювали автоімунний процес.

Недавні відкриття стосовно Ca^{2+} -залежного каналу (Store-operated calcium entry, SOCE) надали нові можливості для досліджень того, як катіон регулює долю клітин, особливо в Т- та В-лімфоцитах. SOCE діє через канали Ca^{2+} , котрі активуються вивільненням Ca^{2+} (Calcium release-activated channels, CRAC), та його механізм активації залежить від взаємодії двох регуляторних молекул: рецептора Ca^{2+} ендоплазматичного ретикулума чи молекули стромальної взаємодії (Stromal interaction molecule 1, STIM-1) та субчастини пор каналу CRAC. Дослідники зазначають, що порушення функції катіона Ca^{2+} в В- і Т-лімфоцитах мають місце при розвитку автоімунних захворювань [49].

За результатами наших досліджень встановлено вірогідне зниження сироваткового вмісту магнію в пацієнтів із ЛАІТ. Магній є важливим компонентом ферментативних систем, що беруть участь у білковому, вуглеводному та жировому обміні. Показано, що магній необхідний для адекватного функціонування імунної системи [50].

Функція лімфоцитів регулюється мережею іонних каналів та транспортерів у плазматичній мембрані В- і Т-клітин. Ці білки модулюють цитоплазматичні концентрації різних катіонів, таких як іони кальцію, магнію і цинку, які функціонують в якості вторинних месенджерів для регуляції важливих ефекторних функцій лімфоцитів, зокрема продукцію, диференціювання та цитотоксичність цитокінів. Репертуар іонопровідних білків включає кальцієві, калієві та хлоридні канали, канали перехідного рецепторного потенціалу (Transient receptor potential channels, TRP channels), P2X-рецептори, транспортери магнію і цинку.

За результатами наших досліджень встановлено знижений сироватковий рівень цинку в пацієнтів з АІТ порівняно з контролем.

Таким чином, ми показали, що на початкових стадіях АІТ, коли рівень АТПО та АТТГ вже підвищений та фіксуються незначні зміни при ультразвуковому обстеженні ЩЗ, але ще відсутнє порушення функції залози, спостерігаються зміни вмісту елементів кальцію, магнію та цинку в сироватці крові. Можливо

застосування цих елементів як біодобавок буде гальмувати розвиток клінічного АІТ з гіпотиреозом.

Забезпечення селеном та стан ЩЗ при ХГ

Селен є необхідним елементом для підтримання загального стану здоров'я людини. Цей елемент входить до поширеного в організмі ферменту глутатіонпероксидази, зустрічається майже у всіх клітинах, де захищає поліненасичені мембранні ліпіди від окисної деградації. Крім того, глутатіонпероксидаза кодує 25 генів синтезу 30 селенопротеїнів шляхом альтернативного сплайсінгу [51, 52].

Селен також входить до складу селенопротеїнів, які мають широкий спектр політропних ефектів антиоксидантної, протизапальної та протипухлинної дії. Дефіцит селену призводить до дегенерації багатьох органів і тканин у результаті зниження експресії селенопротеїнів і, як наслідок, порушення біологічних процесів.

Низький вміст селену в організмі людини асоціюється з підвищеним ризиком смертності, зниженням імунітету, захворюваннями серцево-судинної системи, онкологічними захворюваннями, неплідністю в чоловіків та жінок, низкою психоемоційних розладів, патологією внутрішніх органів та ендокринної системи [53-55].

Найбільший вміст селену спостерігається в ЩЗ, в якій він виконує важливу роль у забезпеченні синтезу і метаболізму тиреоїдних гормонів, а його дефіцит може бути однією з причин виникнення захворювань ЩЗ [56, 57].

Серед цих захворювань значну увагу спеціалістів привертає ХГ, яка є автоімунним захворюванням ЩЗ та зумовлена підвищенням титру АТрТТГ, що викликають стимуляцію рецепторів гормонів ЩЗ до ТТГ та через активацію циклічного аденозинмонофосфату постійно стимулюють підвищену секрецію тиреоїдних гормонів і викликають гіпертрофію ЩЗ.

АТрТТГ є клініко-лабораторним маркером ХГ і досліджуються при диференціальній діагностиці синдрому гіпертиреозу. Стимулюючі АТрТТГ виявляються у 85-100% пацієнтів із ХГ і можуть слугувати його діагностичним критерієм. Концентрація АТрТТГ відображає активність захворювання і пов'язана з тяжкістю офтальмопатії. При ХГ базальний

метаболічний статус хворих прискорюється, що призводить до чутливого збільшення доли вільних радикалів та реактивних видів кисню [58, 59]. Дослідження рівня важливого антиоксидантного елемента селену в крові при ХГ виявили вірогідне його зниження [60].

У проведених нами дослідженнях виявлено, що більшість осіб у контрольній групі та при ХГ знаходилися в селенодефіциті. У контрольній групі медіана вмісту селену становила 56,5 мкг/л при допустимій нормі селену в сироватці 60-120 мкг/л і тільки 30% результатів відповідало нормальним значенням. У 51,7% обстежених спостерігали знижений рівень селену — <60 мкг/л. При ХГ рівень селену в сироватці крові був майже вдвічі нижчим, ніж у контрольній групі та становив 29,35 мкг/л ($p<0,001$) [61]. У межах нормальних значень було тільки 26,6% проб. Знижений рівень селену в сироватці крові спостерігався в 73,4% хворих із ХГ, із них <20 мкг/л було в 50% пацієнтів.

При ХГ зареєстровано суттєве збільшення продукції тиреоїдних гормонів та інших показників порівняно з контролем.

Важливим фактором для перебігу різних захворювань є вік хворих. Серед обстежених були особи від 17 до 65 років. Аналіз отриманих результатів показав, що збільшений рівень вільного трийодтироніну в крові був у віковій групі ≥ 51 рік, вірогідно більший об'єм ЩЗ — у обстежених віком ≥ 41 рік. У цих же вікових групах рівень селену в крові був помітно зниженим.

Лікування хворих тирозолом справляло сильну позитивну дію на стан ЩЗ: через 3 місяці відбувалося суттєве зниження в сироватці крові рівнів вільних тироксину і трийодтироніну (фактично до нормальних значень), а також рівня ТТГ. Такі ж позитивні зрушення спостерігалися і через 6 місяців лікування. Суттєві позитивні зміни реєструвалися в рівні АТрТТГ в крові, причому з подовженням лікування до 6 місяців ця позитивна тенденція зберігалася ($p<0,005$). Порівнюючи з показником у контрольній групі титр АТрТТГ все ж залишався підвищеним [61].

На поліпшення стану ЩЗ вказувало також деяке збільшення рівня селену в сироватці крові та вірогідне зменшення об'єму залози. Все ж, як і до призначення тирозолу, через 3 і 6 місяців лікування більшість хворих

Прикладні дослідження

знаходилися в значному селенодефіциті, що очевидно вказує на необхідність його корекції.

Проведений аналіз показав високий рівень кореляції між показниками селену в сироватці крові та АТрТТГ при ХГ. Про значення селену в регуляції функції ЩЗ, на нашу думку, свідчить також висока від'ємна кореляція між рівнем селену та йодурією. Встановлено також, що підвищення рівня селену в крові сприяє зниженню титру АТрТТГ. Ще більший позитивний ефект був при нормалізації загальмованого низького рівня ТТГ. Високі рівні вільних тироксину і трийодтироніну, збільшений об'єм ЩЗ та високий рівень йоду співпадають зі зростанням ризику появи АТрТТГ.

Таким чином, при ХГ спостерігається знижений рівень селену в крові, який корелює з суттєво підвищеним титром АТрТТГ. Реєструється значно підвищений (>100 разів) титр АТрТТГ у хворих. Через 3 і 6 місяців лікування тирозолом рівень селену в сироватці крові підвищується, але залишається нижчим порівняно з контролем [61].

Вірогідно, що зниження рівня селену в сироватці крові відбувається внаслідок хвороби, порушення тиреоїдної функції та прозапальних процесів, що погіршують стан печінкового селенопротеїну Р (Hepatic selenoprotein P, SePP) та ниркової глутатіон пероксидази 3 (Gpx3) як найбільш важливих постачальників селену в кров [62]. На значення тиреоїдної функції в регуляції рівня селенопротеїнів вказують наявні публікації [63, 64]. Можливо, внаслідок суттєвого покращення синтезу і метаболізму тиреоїдних гормонів при лікуванні відбувається покращення метаболізму селену в організмі та ЩЗ, підвищення його концентрації в сироватці крові та суттєве покращення імунологічних показників.

Отримані дані вказують на необхідність дослідження вмісту селену в крові у пацієнтів із патологією ЩЗ із наступним розв'язанням питання про необхідність використання дієтичних добавок, що містять селен.

Забезпечення населення та пацієнтів із ХГ вітаміном D та дослідження ефективності його застосування в комплексній терапії захворювання

Вітамін D існує у формах D₂ (ергокальциферол) і D₃ (холекальциферол), які після проходження

через печінку утворюють метаболіт 25-гідроксикальциферол (25-(OH)D), який циркулює в крові та є основним показником забезпечення цим вітаміном [65, 66]. Концентрація 25-(OH)D в організмі знаходиться під генетичним контролем однонуклеотидних поліморфізмів (SNR) навколо генів, які беруть участь у синтезі, метаболізмі та транспортуванні вітаміну D [67, 68].

Вітамін D завдяки наявності рецептора (vitamin D receptor, VDR), що знаходиться практично у всіх ядерних клітинах, є важливим регулятором у патогенезі багатьох захворювань. З'являється все більше повідомлень, що метаболічні ферменти рецептора вітаміну D беруть участь у різних ланках вродженого та адаптивного імунітету, що має важливе клінічне значення [69, 70]. Розгляд наукових досліджень за останні 20 років відносно ролі клітинного та гуморального імунітету у виникненні автоімунних захворювань ЩЗ показує важливу їх участь в адаптивному та вродженому імунітеті [71]. Найбільш поширеними серед них є АІТ (хвороба Хашімото) та автоімунний тиреотоксикоз (ХГ). Розповсюдженість гіпертиреозу становить 1,2-1,6%, з яких 0,5-0,6% припадає на явні та 0,7-1,0% — на субклінічні стадії [72, 73].

Найбільш частою причиною цього захворювання є ХГ. Значення вітаміну D в патогенезі ХГ є предметом дослідження в останні роки в різних країнах [74, 75]. Встановлена наявність дефіциту вітаміну D при ХГ. Питання про причинний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і ХГ та значення цього вітаміну для функції ЩЗ при лікуванні ХГ заслуговує на особливу увагу [76, 77].

Для вивчення залежності імунного статусу та функції ЩЗ від рівня 25-(OH)D було проведено аналіз показників у комбінованій групі пацієнтів із ХГ — вперше виявлених, до лікування — 104 та контролі — 42 пацієнти без захворювань ЩЗ. При ХГ 20% хворих мали вміст вітаміну D в крові <25 нмоль/л (очевидний дефіцит), 50% хворих — 25,0-49,9 нмоль/л (дефіцит), 28,85% хворих — 50-75 нмоль/л (неадекватне забезпечення) і тільки 1% хворих — >75 нмоль/л (нормальне забезпечення). У контрольній групі також спостерігався дефіцит вітаміну D, однак серед групи очевидного дефіциту було тільки 4,7%

осіб, дефіциту — 24%, неадекватного забезпечення — 60% і з нормальним забезпеченням — 10%.

У нашому дослідженні в пацієнтів із ХГ найвищий вміст 25-(ОН)D у сироватці крові спостерігався у віковій групі 19-30 років. Ця група мала найнижчий титр АТрТТГ. Із віком вміст 25-(ОН)D у сироватці крові зменшувався: у віковій групі 30,0-49,9 року він був нижчим на 21%, а в групі віком >50 років удвічі меншим порівняно з віковою групою <30 років [78].

Таким чином, існує залежність рівня АТрТТГ у сироватці від віку. У віковій групі ≥50 років вміст АТрТТГ був у 3 рази вищим, ніж у групі <30 років. Серед інших показників був значно збільшений об'єм ЩЗ у групі віком >30 років порівняно з показником років у групі <30 років.

Для аналізу рівня забезпечення вітаміном D використовували критерії його вживання для Центральної Європи [79, 80].

У групі пацієнтів із ХГ, залежно від рівня вітаміну D в організмі, спостерігається значне зниження рівня АТрТТГ лише в групі віком 50-75 років — за показником 25-(ОН)D порівняно з групою до 25 років. Цей результат вказує на те, що лише адекватне надходження вітаміну D може зменшити пошкодження ЩЗ АТрТТГ.

У цілому ці результати вказували на необхідність більш детального дослідження питання впливу вітаміну D на ефективність лікування ХГ.

Призначення вітаміну D справляло позитивну дію на нормалізацію рівня АТрТТГ у сироватці крові: через 3 місяці лікування тирозолом і вітаміном D був вдвічі нижчим, ніж при лікуванні тільки тирозолом [81]. Через 6 місяців ефект лікування був ще вдвічі кращим. Важливо, що на відміну від показників АТПО при ХГ без лікування вітаміном D, де він не відрізнявся в залежності від рівня 25(ОН)D, через 6 місяців лікування відбувалося вірогідне ($p=0,009$) зниження і цього показника. Неможливо не відзначити ще одну позитивну дію вітаміну D: порівняно з лікуванням тільки тирозолом через 6 місяців відбувалося вірогідне підвищення рівня ТТГ і зменшення об'єму ЩЗ.

Показовими виявилися також дані залежності тиреоїдної функції від рівня 25(ОН)D. Позитивний ефект підвищення рівня ТТГ

після призначення вітаміну D спостерігався у всіх квартильних групах. Хоча в межах чинних критеріїв рівень ТТГ у групі хворих, що лікувалися тирозолом, був у межах нормальних величин, але порівняно з групою хворих, що отримували додатково вітамін D, цей показник був суттєво зниженим. У кожному з квартилей рівень ТТГ після лікування вітаміном D був у 4-5 разів вищим, чим у групі хворих, яких лікували тільки тирозолом.

Таким чином, у ХГ спостерігається дефіцит вітаміну D і високий титр АТрТТГ. При низькому рівні вітаміну D титр АТрТТГ був суттєво вищим, ніж при високому рівні. Ця тенденція спостерігалася у хворих різних вікових груп, де з віком вміст вітаміну D у сироватці знижувався, а титр АТрТТГ підвищувався.

Після лікування тирозолом відбувається зниження титру АТрТТГ і поліпшення функції ЩЗ. Приєднання до схеми лікування вітаміну D суттєво знижує титр АТрТТГ порівняно з лікуванням лише тирозолом. При цьому через 3 місяці від початку лікування знижується також титр АТПО, рівень вільного тироксину та об'єм ЩЗ. Через 6 місяців від початку лікування спостерігається ще більше зниження титру АТрТТГ та вірогідне збільшення рівня ТТГ у крові [81]. Проведені дослідження вказують на потребу компенсації дефіциту вітаміну D у хворих на ХГ та необхідність включення вітаміну D до схеми комплексного лікування хвороби.

Розробка препаратів біодобавок для лікування і профілактики ендокринопатій

Не втрачає своєї актуальності питання забезпечення населення України нутрієнтами, які організм людини не виробляє. Нестача надходження макро- і мікроелементів із харчовими продуктами в залежності від регіонів може мати як природні, так і соціальні причини. До перших відноситься недостатня кількість необхідних людині елементів у навколишньому середовищі, насамперед у воді. До других — традиції харчування, економічні кризи, зміни умов проживання, що призвели до зменшення потреб в енергії й відповідно до зменшення споживання їжі [82].

Водночас існують різні джерела кальцію, комерційно доступні для використання в

Прикладні дослідження

харчових продуктах, біологічно активних добавках і лікарських засобах. Це неорганічні солі, такі як карбонат кальцію і фосфат кальцію, та органічні солі, такі як цитрат кальцію, лактат кальцію, глюконат кальцію тощо.

Неорганічні солі (карбонати та фосфати) містять відносно більше кальцію, ніж органічні сполуки, проте їхнє застосування залишається обмеженим через недостатню розчинність та біодоступність. Цитрат кальцію має найвищий вміст цього елемента серед органічних похідних кальцію (21%) порівняно з лактатом кальцію (13%) і глюконатом кальцію (9%).

Різні наукові дослідження показали також кращу відносну біодоступність органічних солей кальцію порівняно з неорганічними джерелами цього елемента, такими як карбонат та фосфат [83]. Необхідно також зазначити нейтральний смак цитрату кальцію та економічні чинники.

На відміну від інших солей кальцію, цитрат кальцію не сприяє, а скоріше перешкоджає формуванню камінчиків у нирках і сечовивідних протоках.

Таким чином, можна зробити висновок, що основною діючою речовиною для кальцієвих препаратів має бути цитрат. Крім того, такі препарати можуть бути зручними носіями для деяких мікроелементів (йод та селен) і вітамінів D та E.

Наведені вище аргументи можна віднести також і до біологічно активних добавок, що містять магній та цинк. Саме солі лимонної кислоти є оптимальним варіантом для їх створення.

Для розв'язання поставленої задачі створення біологічно активного засобу для зниження або запобігання дефіциту кальцію, магнію, цинку, йоду та селену в організмі, було запропоновано наступний склад активних компонентів:

| Речовини | Масс % |
|----------------|----------|
| Цитрат магнію | 0-50 |
| Цитрат кальцію | 0-90 |
| Цитрат цинку | 0-50 |
| Селенат натрію | 0-0,0065 |
| Йодат калію | 0-0,0065 |

Запропоновані препарати є ефективними та зручними і водночас доступними засобами для профілактики та лікування недостатності

кальцію й магнію, оптимізації кальцієвого й магнієвого обмінів, усунення йодної та селенової недостатності в організмі для широкого кола споживачів.

Ці препарати можуть бути використані для зменшення або усунення дефіциту вказаних макро- та мікроелементів в організмі, зокрема пов'язаному з неповноцінним харчуванням; при підвищеній потребі організму в цих речовинах, наприклад, у період вагітності; для профілактики остеопорозу та доповненні до специфічної терапії остеопорозу, при остеомалії (як додаток до основної терапії, зокрема з вітаміном D₃), для пацієнтів, що перебувають у несприятливих екологічних умовах та потребують підвищення імунного захисту організму та вживання антиоксидантів; при порушенні засвоєваності мікроелементів тощо. Вони є недорогими та простими у виготовленні і є прийнятними та ефективними для вживання пацієнтами та споживачами зі зниженою кислотністю шлунка, зокрема літніми особами та особами з захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Створені препарати є хімічно стабільними, легко піддаються пресуванню у вигляді таблеток (або гранул) зі стабільними фізичними властивостями, хоч можуть також використовуватися у вигляді порошку. Необхідно зазначити, що створена композиція вирішує важливе завдання забезпечення носія для інших лікарських або біологічно активних речовин.

Розроблені біологічно активні добавки призначені для різних груп осіб і в різний період, як то період росту в дітей, при вагітності, у період грудного вигодовування, особами зрілого та похилого віку.

На створені нами препарати серії «НЕО» отримані патенти, технічні умови та сертифікат Міністерства охорони здоров'я України. Зокрема, створений препарат йоду, який на відміну від інших препаратів містить необхідну дозу цього елемента, розраховану відносно слабкого йодного забезпечення населення України — 75 мкг в одній таблетці. Така доза є оптимальною для забезпечення населення необхідною кількістю йоду. Розроблені таблетки з йодом можуть бути безпечно застосовані для групової профілактики серед різних верств населення та особливо вагітних.

Для північних регіонів України, де окрім дефіциту йоду існує недостатність у харчуванні селену, ми розробили препарат йоду з вмістом селену. Такий препарат за нашими попередніми дослідженнями буде ефективним для профілактики та лікування дифузного зоба й ВЗ.

Для підвищення ефективності розроблено також препарат йоду-селену з добавкою вітаміну D. Попередні дослідження свідчать, що створений препарат селену може бути застосований у комплексній терапії АІТ та ХГ.

Створені препарати передані в клініку для подальших випробувань.

Таким чином, у результаті проведених досліджень були виявлені певні аспекти з проблеми елементного забезпечення населення з патологією ЩЗ. Встановлено недостатнє надходження йоду в організм жителів північного регіону України. При вузловій патології ЩЗ спостерігалось зниження вмісту заліза, міді, цинку та селену в сироватці крові, що значно підвищувало ризик розвитку ВЗ. При аутоімунних захворюваннях ЩЗ реєструється підвищення рівнів АТТГ і АТПО.

При ХГ спостерігали знижений рівень селену в крові, що корелювало зі значно підвищеним титром АТрТТГ. При ХГ спостерігалась зворотна залежність від рівня АТрТТГ у сироватці крові залежно від віку.

Отримано переконливі дані про позитивний вплив вітаміну D на аутоімунні показники та функцію ЩЗ, що свідчить про необхідність його включення у схему лікування ХГ.

Створено ефективні та зручні засоби для профілактики та лікування дефіциту йоду, селену, кальцію, магнію й цинку для широкого кола населення та пацієнтів із патологією ЩЗ. Пропоновані таблетки можна використовувати як самостійну біологічно активну добавку, або як носій інших мікроелементів/макроелементів з вітамінами.

Список використаної літератури

- Hetzel BS, Pandav CS. S.O.S. for a billion: the conquest of iodine deficiency disorders. 2nd ed. Delhi: Oxford University Press; 1996. 466 p.
- Kravchenko VI, Luzanchuk IA, Andrusyshyna IM, Polumbrik MO. A Study of macro- and microelement status in patients with nodular goiter residing in Kyiv region. *Galician Medical Journal*. 2018;25(2):1-5. doi: 10.21802/gmj.2018.2.2.
- Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, Polumbryk MO, Tarashchenko YM. Association between thyroid hormone status and trace elements in serum of patients with nodular goiter. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Aug;196(2):393-9. doi: 10.1007/s12011-019-01943-9.
- Luzanchuk IA, Kravchenko VI, Polumbryk MO, Tarashchenko YM. Thyroid status, major and trace elements content in patients with autoimmune thyroiditis living in Chernobyl-affected areas of Zhytomyr region. *Problem of Endocrine Pathology*. 2020;73(3):54-61. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.07.
- World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. 223 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512> [Accessed 30th April 2022].
- World Health Organization. Noncommunicable diseases Ukraine 2018 country profiles. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/noncommunicable-diseases-ukr-country-profile-2018> [Accessed 30th January 2023].
- World Health Organization. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. 66 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336642> [Accessed 20th January 2023].
- Hetzel BS. Iodine and neuropsychological development. *J Nutr*. 2000 Feb;130(2S Suppl):493S-495S. doi: 10.1093/jn/130.2.493S.
- Boyages SC. The damaged brain of iodine deficiency: evidence for a continuum of effect on the population at risk. In: Stanbury JB, ed. *The damaged brain of iodine deficiency: cognitive, behavioral, neuromotor, educative aspects*. Elmsford, New York, USA: Cognizant Communication Co.; 1994. 251-8.
- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*. 2009 Jun;30(4):376-408. doi: 10.1210/er.2009-0011.
- Glinoe D. Clinical and biological consequences of iodine deficiency during pregnancy. *Endocr Dev*. 2007;10:62-85. doi: 10.1159/000106820.
- Кравченко ВІ, Медведєв БК. Біологічна роль йоду та йодна недостатність як патогенетичний фактор виникнення тиреоїдної патології у вагітних та її профілактика. *Міжнародний ендокринологічний журнал* 2018;14(2):111-8 (Kravchenko VI, Medvedev BK. The biological role of iodine and iodine deficiency as pathogenetic factor of thyroid pathology in pregnant women and its prevention. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(2):111-8. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130552.
- World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: WHO Press; 2007. 98 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Accessed 20th January 2023].
- Robbins J, Dunn JT, Bouville A, Kravchenko VI, Lubin J, Petrenko S, et al. Iodine nutrition and the risk from radioactive iodine: a workshop report in the chernobyl long-term follow-up study. *Thyroid*. 2001 May;11(5):487-91. doi: 10.1089/105072501300176444.
- Кравченко ВІ, Каракашян АН, Луб'янова ІП, Калачева ІВ. Звіт про національні дослідження споживання населенням харчових мікроелементів Україна. 2004. 70 с. (Kravchenko VI, Karakashyan AN, Lub'yanova IP, Kalacheva IV. Report on national studies of population consumption of dietary trace elements in Ukraine. 2004. 70 p. Ukrainian).
- Tronko M, Kravchenko V, Fink D, Hatch M, Turchin V, McConnell R, et al. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chernobyl Accident: experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases. *Thyroid*. 2005 Nov;15(11):1291-7. doi: 10.1089/thy.2005.15.1291.
- Тронько НД, Мабутчі К, Кравченко ВІ, Хатч М, Ліхтарев ІА, Коннел Р та ін. Йодний статус та дози опромінення щитовидної залози у постраждалих від Чорнобильської катастрофи, які проживають у північних областях України (українсько-американське когортне дослідження). *Журнал НАМН України*. 2013;19(3):355-64 (Tronko ND, Mabucci K, Kravchenko VY, Hutch M, Lykhtarev IA, Connell, et al. Iodine status and radiation doses of the thyroid gland in victims of the Chernobyl disaster living in the northern regions of Ukraine (Ukrainian-American cohort study). *Journal of the*

Прикладні дослідження

- National Academy of Sciences of Ukraine. 2013;19(3):355-64. Ukrainian).
18. Тронько МД, Кравченко ВІ, Бондар ТВ. Дослідження йодної забезпеченості населення України в межах проекту ВООЗ STEPS поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань. *Ендокринологія*. 2022;27(3):203-13 (Tronko M, Kravchenko V, Bondar T. Study of iodine supply in the population of Ukraine within the framework of the steps project «Study of the prevalence of risk factors for non-infectious diseases» of the World Health Organization. *Endokrynologia*. 2022;27(3):203-13. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.203.
 19. World Health Organization. Iodine status worldwide: WHO global database on iodine deficiency. Geneva: World Health Organization; 2004. 48 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43010> [Accessed 20th January 2023].
 20. Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Murcia M, Dineva M, Llop S, et al. Association of maternal iodine status with child IQ: A meta-analysis of individual participant data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec 1;104(12):5957-67. doi: 10.1210/je.2018-02559.
 21. Manjer J, Sandsveden M, Borgquist S. Serum iodine and breast cancer risk: a prospective nested case-control study stratified for selenium levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Jul;29(7):1335-40. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0122.
 22. Behrouzian R, Aghdami N. Urinary iodine/creatinine ratio in patients with stomach cancer in Urmia, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2004 Nov;10(6):921-4.
 23. Gulaboglu M, Yildiz L, Celebi F, Gul M, Peker K. Comparison of iodine contents in gastric cancer and surrounding normal tissues. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(6):581-4. doi: 10.1515/CCLM.2005.101.
 24. World Health Organization. Action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases in the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. 31 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341522> [Accessed 20th January 2023].
 25. Rocha HS, Lopes RT, Valiante PM, Tirao G, Mazzaro I, Hönnicke MG, et al. Diagnosis of thyroid multinodular goiter using diffraction-enhanced imaging. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2005;548(1-2):175-80. doi: 10.1016/j.nima.2005.03.086.
 26. Carlé A, Krejbjerg A, Laurberg P. Epidemiology of nodular goitre. Influence of iodine intake. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;28(4):465-79. doi: 10.1016/j.beem.2014.01.001.
 27. Laurberg P, Nøhr SB, Pedersen KM, Hreidarsson AB, Andersen S, Bülow Pedersen I, et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid*. 2000 Nov;10(11):951-63. doi: 10.1089/thy.2000.10.951.
 28. Liu Y, Huang H, Zeng J, Sun C. Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013 Dec 10;13:1153. doi: 10.1186/1471-2458-13-1153.
 29. Corvilain B, van Sande J, Laurent E, Dumont JE. The H₂O₂-generating system modulates protein iodination and the activity of the pentose phosphate pathway in dog thyroid. *Endocrinology*. 1991 Feb;128(2):779-85. doi: 10.1210/endo-128-2-779.
 30. Gydee H, O'Neill JT, Patel A, Bauer AJ, Tuttle RM, Francis GL. Differentiated thyroid carcinomas from children and adolescents express IGF-I and the IGF-I receptor (IGF-I-R). Cancers with the most intense IGF-I-R expression may be more aggressive. *Pediatr Res*. 2004 Apr;55(4):709-15. doi: 10.1203/01.PDR.0000111282.98401.93.
 31. Yeh MW, Rougier JP, Park JW, Duh QY, Wong M, Werb Z, et al. Differentiated thyroid cancer cell invasion is regulated through epidermal growth factor receptor-dependent activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2/gelatinase A. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Dec;13(4):1173-83. doi: 10.1677/erc.1.01226.
 32. Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Kuźniarz-Rymarz S, Hubalewska-Dydejczyk A. Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Jun;141(1-3):65-75. doi: 10.1007/s12011-010-8719-9.
 33. Köhrle J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE. Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocr Rev*. 2005 Dec;26(7):944-84. doi: 10.1210/er.2001-0034.
 34. Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol*. 2005 Mar;184(3):455-65. doi: 10.1677/joe.1.05971.
 35. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012 Oct;42(2):252-65. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2.
 36. Rodríguez Y, Rojas M, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Pacheco Y, Rodríguez-Jiménez M, et al. Latent autoimmune thyroid disease. *J Transl Autoimmun*. 2020 Jan 8;3:100038. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100038.
 37. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;25(6):927-43. doi: 10.1016/j.beem.2011.07.010.
 38. Кравченко ВІ, Товкай ОА, Раков ОВ, Тронько МД. Епідеміологія аутоімунного тиреоїдиту. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(2):136-44 (Kravchenko VI, Tovkay OA, Rakov OV, Tronko MD. Epidemiology of autoimmune thyroiditis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(2):136-44. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230568.
 39. Di Dalmazi G, Hirshberg J, Lyle D, Freij JB, Caturegli P. Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Auto Immun Highlights*. 2016 Dec;7(1):11. doi: 10.1007/s13317-016-0083-0.
 40. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
 41. Luo Y, Kawashima A, Ishido Y, Yoshihara A, Oda K, Hiroi N, et al. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Jul 21;15(7):12895-912. doi: 10.3390/ijms150712895.
 42. Duntas LH. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2015 Sep;47(10):721-6. doi: 10.1055/s-0035-1559631.
 43. Wang C, Li Y, Teng D, Shi X, Ba J, Chen B, et al. Hyperthyroidism prevalence in China after universal salt iodization. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 28;12:651534. doi: 10.3389/fendo.2021.651534.
 44. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, Köhrle J, Jørgensen T, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Oct;79(4):584-90. doi: 10.1111/cen.12185.
 45. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4037-47. doi: 10.1210/je.2015-2222.
 46. Кравченко ВІ, Лузанчук ІА, Андрусішина ІМ, Болгов МЮ. Ретроспективний аналіз мікро- та макроелементів забезпечення у пацієнтів з латентним аутоімунним тиреоїдитом серед мешканців північного регіону України. *Ендокринологія*. 2022;27(4):302-10 (Kravchenko VI, Luzanchuk IA, Andrusyshina IM, Bolgov MYu. Retrospective analysis of micro- and macronutrient supply in patients with latent autoimmune thyroiditis among residents of the northern region of Ukraine. *Endokrynologia*. 2022;27(4):302-10. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.302.
 47. Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med*. 2001 Feb-Apr;22(1-2):1-87. doi: 10.1016/s0098-2997(00)00006-6.
 48. Panneels V, Juvenal G, Boeynaems JM, Dumont JE, Van Sande J. Iodine effects on the thyroid: biochemical, physiological, pharmacological, and clinical effects of iodine in the thyroid. In: Preedy VR, Burrow GN, Watson RR, editors. *Comprehensive handbook of iodine, nutritional, biochemical, pathological and therapeutic aspects*. San Diego, CA: Academic Press; 2009. 303-14. doi: 10.1016/B978-0-12-374135-6.00032-7.
 49. Izquierdo JH, Bonilla-Abadía F, Cañas CA, Tobón GJ. Calcium, channels, intracellular signaling and autoimmunity. *Reumatol Clin*. 2014 Jan-Feb;10(1):43-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2013.05.008.
 50. Dolev E, Deuster PA, Solomon B, Trostmann UH, Wartofsky L, Burman KD. Alterations in magnesium and zinc metabolism in thyroid disease. *Metabolism*. 1988 Jan;37(1):61-7. doi: 10.1016/0026-0495(88)90030-3.
 51. Maiorino M, Scapin M, Ursini F, Biasolo M, Bosello V, Flohé L. Distinct promoters determine alternative transcription of gpx-4 into phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase variants. *J Biol Chem*. 2003 Sep 5;278(36):34286-90. doi: 10.1074/jbc.M305327200.

52. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigó R, et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*. 2003 May 30;300(5624):1439-43. doi: 10.1126/science.1083516.
53. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000 Jul 15;356(9225):233-41. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9.
54. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012 Apr 1;16(7):705-43. doi: 10.1089/ars.2011.4145.
55. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Oct 18;8(3):160-71. doi: 10.1038/nrendo.2011.174.
56. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1297658. doi: 10.1155/2017/1297658.
57. Köhrle J. Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. *Thyroid*. 2005 Aug;15(8):841-53. doi: 10.1089/thy.2005.15.841.
58. Bednarek J, Wysocki H, Sowinski J. Oxidation products and antioxidant markers in plasma of patients with Graves' disease and toxic multinodular goiter: effect of methimazole treatment. *Free Radic Res*. 2004 Jun;38(6):659-64. doi: 10.1080/10715760410001701621.
59. Marcocci C, Leo M, Altea MA. Oxidative stress in Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2012 Jul;1(2):80-7. doi: 10.1159/000337976.
60. Duntas LH. The evolving role of selenium in the treatment of Graves' disease and ophthalmopathy. *J Thyroid Res*. 2012;2012:736161. doi: 10.1155/2012/736161.
61. Kravchenko VI, Grossman AB, Rakov OV, Kovzun OI, Pankiv VI, Simurov OV. Selenium supply and thyroid condition in Graves' disease in the region of iodine deficiency. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021;(1):26-33. doi: 10.21856/j-PEP.2021.1.04.
62. Renko K, Werner M, Renner-Müller I, Cooper TG, Yeung CH, Hollenbach B, et al. Hepatic selenoprotein P (SePP) expression restores selenium transport and prevents infertility and motor-incoordination in Sepp-knockout mice. *Biochem J*. 2008 Feb 1;409(3):741-9. doi: 10.1042/BJ20071172.
63. Chiu-Ugalde J, Theilig F, Behrends T, Drebes J, Sieland C, Subbarayal P, et al. Mutation of megalin leads to urinary loss of selenoprotein P and selenium deficiency in serum, liver, kidneys and brain. *Biochem J*. 2010 Oct 1;431(1):103-11. doi: 10.1042/BJ20100779.
64. Mittag J, Behrends T, Hoefig CS, Vennström B, Schomburg L. Thyroid hormones regulate selenoprotein expression and selenium status in mice. *PLoS One*. 2010 Sep 22;5(9):e12931. doi: 10.1371/journal.pone.0012931.
65. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;25(4):531-41. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.003.
66. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):243-53, table of contents. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.002.
67. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):180-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
68. Bouillon R. Genetic and racial differences in the vitamin D endocrine system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):1119-35. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.014.
69. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2017 Jan 20;7:697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
70. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*. 2020 Jul 15;12(7):2097. doi: 10.3390/nu12072097.
71. Zakharchenko TF, Kravchenko VI. Peculiarities of innate and adaptive immunity in the pathogenesis of autoimmune diseases. Immunocorrection (part 1). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2020;16(7):564-76. doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219011.
72. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011 May-Jun;17(3):456-20. doi: 10.4158/ep.17.3.456.
73. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
74. Alhuzaim ON, Aljohani N. Effect of vitamin d3 on untreated Graves' disease with vitamin D deficiency. *Clin Med Insights Case Rep*. 2014 Aug 13;7:83-5. doi: 10.4137/CCRep.S13157.
75. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine*. 2012 Dec;42(3):739-41. doi: 10.1007/s12020-012-9679-y.
76. Xu MY, Cao B, Yin J, Wang DF, Chen KL, Lu QB. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients*. 2015 May 21;7(5):3813-27. doi: 10.3390/nu7053813.
77. Mangaraj S, Choudhury AK, Swain BM, Sarangi PK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. Evaluation of vitamin D status and its impact on thyroid related parameters in new onset Graves' disease – a cross-sectional observational study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 Jan-Feb;23(1):35-9. doi: 10.4103/ijem.IJEM_183_18.
78. Kravchenko V, Rakov O, Kovzun E. Status vitamin D in Ukraine patients with Grave's disease. *J Endocrinol Thyroid Res*. 2021;5(5):555675. doi: 10.19080/JETR.2021.05.555675.
79. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
80. Pludowski P, Grant WB, Bhattoa HP, Bayer M, Povoroznyuk V, Rudenka E, et al. Vitamin d status in Central Europe. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:589587. doi: 10.1155/2014/589587.
81. Kravchenko V, Rakov O, Kovzun O, Kovalenko A, Rakova V. Relationship between vitamin D and autoimmune condition and thyroid function with newly onset Grave's disease. *Acta Scientific Women's Health*. 2021;3(8):65-73. doi: 10.31080/ASWH.2021.03.0264.
82. Гуліч МП, Ємченко НЛ, Харченко ОО, Яценко ОВ, Томашевська ЛА, Антомонов МЮ. Продукти нанотехнології: цитрати біоелементів (хімічна характеристика, біологічна дія, сфера застосування). К.: МВЦ «Медінформ», 2018. 204 с. (Gulich MP, Emcheko NL, Kharchenko OO, Yashchenko OV, Tomashevskaya LA, Antomonov MY. Products of nanotechnology: citrates of bioelements (chemical characteristics, biological effect, scope of application). Kyiv: IEC «Medinform»; 2018. 204 p. Ukrainian).
83. Sakhaee K, Bhuket T, Adams-Huet B, Rao DS. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Ther*. 1999 Nov;6(6):313-21. doi: 10.1097/00045391-199911000-00005.

Список скорочень:

АІТ – автоімунний тиреоїдит

АТПО – антитіла до тиреопероксидази

АТрТТГ – антитіла до рецепторів тиреотропного гормону

АТТГ – антитіла до тиреоглобуліну

ВЗ – вузловий зоб

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДЕЙС – добова екскреція йоду з сечею

ЛАІТ – латентний автоімунний тиреоїдит

ТГ – тиреоглобулін

ТТГ – тиреотропний гормон

ХГ – хвороба Грейвса

ЩЗ – щитоподібна залоза

Прикладні дослідження

Elemental support of the population of Ukraine and its importance in thyroid pathology**V.I. Kravchenko, O.V. Simurov, O.V. Rakov, I.A. Luzanchuk V.A. Kovtun, V.I. Krasnikov**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The review article discusses the main problems of elemental provision of the population with thyroid pathology. The results of research over the past 3 years, which were carried out by employees of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases on the study of the function of the thyroid gland and essential elements in the blood in the event of a violation of thyroid function, are presented, as well as developments in the creation of bio-additives to normalize the content of elements in the body. The lack of essential elements in the nutrition of the population is a global problem. In the study carried out throughout the territory of Ukraine, according to the World Health Organization project, it was established that the population had insufficient iodine supply, the median iodine excretion was 75.17 µg/L, the deficiency of iodine consumption was confirmed, and the total daily excretion, the median of which was 113.9 µg/day. Considered studies of the level of elements in patients with nodular goiter. Insufficient intake of iodine in the body among residents of the northern region of Ukraine was established. A decrease in the content of iron, copper, zinc and selenium in blood serum was observed in nodular pathology of the thyroid gland, which significantly increased the risk of nodular goiter. In autoimmune thyroid disease, an increased level of antibodies to thyroglobulin and thyroxine peroxidase is registered. In our study, even with latent immune thyroiditis, in addition to the increased level of antibodies, the examined patients with autoimmune thyroiditis had a reduced content of magnesium, zinc, and copper. Studies in newly diagnosed diffuse toxic goiter of moderate severity, Graves' disease (GD), are also considered. With GD, a reduced level of selenium in the blood was observed, which correlated with a significantly increased titer of antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor. To study the provision of vitamin D patients with moderate GD and healthy individuals without thyroid pathology were selected. According to the international classification of GD, 20% of patients had an obvious deficiency of vitamin D, 50% had a deficiency, 28.85% had an inadequate supply, and only 1% had a normal supply. In the control group, mostly inadequate and normal provision was observed. In GD, there was an inverse relationship to serum thyroid-stimulating hormone receptor antibody levels depending on age. In order to study the dependence of GD on the supply of vitamin D in patients with newly discovered disease of moderate severity, vitamin D was prescribed along with the main treatment with tyrosol. Convincing data were obtained about the positive effect of vitamin D on autoimmune indicators, thyroid function and the need to include it in the treatment regimen of GD. Effective and convenient means for the prevention and treatment of iodine, selenium, calcium, magnesium, and zinc deficiency were

created for a wide range of the population and patients with thyroid pathology. The offered tablets can be used as an independent biologically active supplement, or as a carrier of other microelements/macroelements with vitamins.

Keywords: micro- and macroelements, nodular goiter, AIT, Graves' disease, blood selenium, thyroid function, urinary iodine excretion, tyrosol, correlation coefficients.

Для цитування: Кравченко ВІ, Сімуров ОВ, Раков ОВ, Лузанчук ІА, Ковтун ВА, Красніков ВІ. Елементне забезпечення населення України та його значення при тиреоїдній патології. Ендокринологія. 2023;28(2):120-135. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.120.

Адреса для листування: Сімуров Олександр Володимирович, alex.simurov@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Сімуров Олександр Володимирович, канд. хім. наук, старший науковий співробітник відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0001-5413-0933; Раков Олег Віталійович, лікар-ендокринолог консультативно-поліклінічного відділення, ORCID: 0000-0002-0563-3961; Лузанчук Ігор Анатолійович, науковий співробітник відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0002-2022-8235; Ковтун Володимир Анатолійович, провідний інженер-програміст відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0003-4140-5744; Красніков Володимир Іванович, провідний інженер відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0009-0001-9780-8422.

Особистий внесок: Кравченко В.І. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Сімуров О.В. — написання розділу «Розробка препаратів»; Раков О.В. — дослідження впливу вітаміну D при хворобі Грейвса; Лузанчук І.А. — дослідження мікроелементного забезпечення при вузловому зобі; Ковтун В.А. — статистична обробка матеріалів по всім розділам дослідження; Красніков В.І. — дослідження йодного забезпечення в Національному дослідженні. **Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Розробити та дослідити ефективність нових засобів профілактики захворювань ендокринної системи з метою їх впровадження в клінічну практику» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U000646).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 06.03.2023 р.; перероблена 23.05.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

For citation: Kravchenko VI, Simurov AV, Rakov OV, Luzanchuk IA, Kovtun VA, Krasnikov VI. Elemental support of the population of Ukraine and its importance in thyroid pathology. Endokrynologia. 2023;28(2):120-135. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.120.

Correspondence address: Simurov Oleksii Volodymyrovych, alex.simurov@mail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Epidemiology of

Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Simurov Oleksii Volodymyrovych, Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0001-5413-0933; Rakov Oleg Vitaliyovych, Doctor-endocrinologist of the Consultative Polyclinic Department, ORCID: 0000-0002-0563-3961; Luzancyuk Ihor Anatoliyovych, Researcher of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0002-2022-8235; Kovtun Volodymyr Anatoliyovych, Leading Software Engineer of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0003-4140-5744; Krasnikov Volodymyr Ivanovich, Leading Engineer of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0009-0001-9780-8422.

Personal contribution: Kravchenko V.I. — analysis of literary sources and text writing; Simurov O.V. — writing of the section «Development of preparations»; Rakov O.V. — research on the effect of vitamin D in

Graves' disease; Luzanchuk I.A. — study of trace element supply in nodular goiter; Kovtun V.A. — statistical processing of materials for all sections of the study; Krasnikov V.I. — study of iodine supply in the National Study.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Develop and investigate the effectiveness of new means of prevention of diseases of the endocrine system with the aim of introducing them into clinical practice» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration number: 0120U000646).

Declaration of ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial commitment.

Article: received March 06, 2023; revised May 23, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.

Удосконалені методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання*

В.Л. Орленко,
К.Ю. Іваськіва,
О.В. Добровинська,
К.М. Тронько,
С.В. Болгарська,
Г.О. Прохорова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У статті узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений вивченню патогенетичних ланок розвитку ожиріння для удосконалення методів ранньої профілактики та лікування. **Мета роботи** — оптимізувати виявлення факторів ризику розвитку ожиріння у хворих для запобігання його прогресуванню та розробки методів профілактики та лікування. **Об'єкт:** ожиріння, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), інсулінорезистентність, діабетична ретинопатія, рівень лептину, ретинолзв'язувального білка-4 (retinol binding protein-4, RBP-4), глюкагоноподібного пептиду-1 (glucagon-like peptide, GLP-1), пептид тирозин-тирозин (peptide YY, PYY), ступінь дефіциту 25-ОН-D. **Матеріал та методи:** біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні. **Результати.** Проводилося вивчення рівнів та взаємозв'язків інкретинів, а саме GLP-1, адипокінів лептину та RBP-4, нейромедіаторів (PYY) у хворих із надлишковою масою тіла на тлі порушень вуглеводного обміну. Для пацієнтів, хворих на ЦД2 з підвищеною масою тіла та ожирінням встановлено переважання абдомінального типу розподілу жирової тканини (ЖТ). Доведено, що для цієї категорії обстежених характерним є підвищення рівня лептину та зниження 25-ОН-D на тлі підвищених показників інсулінорезистентності незалежно від ступеня ожиріння. Доведено, що рівень лептину та вміст 25-ОН-D у сироватці крові залежать від компенсації основного захворювання; ці показники вірогідно знижуються у хворих із декомпенсованим ЦД — при рівні HbA1c більше ніж 8,5%. Для пацієнтів із ЦД2 на тлі ожиріння встановлено зниження рівня PYY та GLP-1, що може бути прогностично негативним чинником порушення харчової поведінки та збільшення маси тіла. Встановлено

* Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Удосконалити методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100644).

взаємозв'язок показників 25-OH-D та PYY ($r=0,67$; $p<0,001$). При дослідженні кишкової мікробіоти показано, що в пацієнтів з ожирінням відмічалася менша різноманітність мікробіоти, зниження співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes, спостерігалось збільшення анаеробної флори. Отже, зміни мікробіоти можуть бути важливим фактором розвитку і прогресування ожиріння. Встановлено наявність високої розповсюженості діабет-асоційованого остеоартриту з домінантною локалізацією у верхніх кінцівках: при цукровому діабеті 1-го типу (ЦД1) — у 74,5% хворих переважно у формі олігоартриту, при ЦД2 — у 78,2% у вигляді поліартриту. Виділено та обгрунтовано чинники ризику розвитку діабетасоційованих остеоартритів (ДО): вік пацієнта, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), індекс маси тіла (ІМТ) та тривалість основного захворювання. **Висновки.** Таким чином, ожиріння у хворих на ЦД2 має свої особливості, а саме встановлено переважання абдомінального типу розподілу ЖТ з підвищенням рівня лептину та зниженням 25-OH-D на тлі підвищених показників інсуліно-резистентності незалежно від ступеня ожиріння. Зниження рівня PYY та значне зниження GLP-1, що може бути прогностично негативним чинником порушення харчової поведінки та збільшення маси тіла. Встановлено наявність високої розповсюженості ДО в пацієнтів із ЦД. Модифікуючими факторами розвитку артропатії для хворих на ЦД обох типів є рівень HbA1c та ІМТ, отже заходи профілактики ДО повинні базуватися на підтримці оптимального для компенсації ЦД рівня HbA1c та ІМТ. Проведене дослідження показало, що метаболічні порушення є значущим фактором, що негативно впливає на перебіг інфекції COVID-19 і її можливі ускладнення. Особливо небезпечними є наслідки для осіб із вперше виявленим і нелікованим діабетом, надмірною вагою та ожирінням. Встановлено, що ЦД2 можна вважати фактором ризику виникнення постковідного синдрому в пацієнтів, які одужали від COVID-19. Отже, підвищення маси тіла у хворих на ЦД є важливим обтяжувальним фактором перебігу основного захворювання та його ускладнень потребує особливого підходу в комплексному лікуванні таких пацієнтів.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет.

Огляд літератури

На сьогодні ожиріння є глобальною соціальною та медичною проблемою сучасності. Дані досліджень останніх років демонструють наявність надлишкової маси тіла в 30-70% та ожиріння в 10-30% дорослих, при цьому поширеність ожиріння зростає з тривожною швидкістю як в економічно розвинених країнах світу, так і в країнах, що розвиваються [1, 2]. В Україні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, надмірну масу тіла або ожиріння мають 41,2% чоловіків і 58,5% жінок.

Враховуючи кількість хворих у всьому світі, є вагомі аргументи вважати ожиріння найбільшою пандемією всіх часів. Така висока поширеність становить величезну проблему для світових систем охорони здоров'я, оскільки «повнота — це не тільки сама хвороба, але й провісник інших», як знав Гіппократ понад два тисячоліття тому. Нині ожиріння ставить під загрозу життя мільйонів людей у всьому світі, оскільки є одним із найважливіших

чинників ризику розвитку супутніх серцево-судинних захворювань, мозкових інсультів, ЦД, обструктивного апное уві сні, подагри, неалкогольних захворювань печінки, репродуктивних ендокринних порушень, патології суглобів, депресії та деяких видів раку [3-5].

Згідно з сучасними уявленнями, ожиріння — це клінічний симптомокомплекс у структурі гетерогенної групи спадкових або набутих захворювань і патологічних станів, загальним і провідним симптомом яких є генералізоване надмірне відкладення жиру в підшкірній жировій клітковині та в інших органах і тканинах з енергетичним дисбалансом між надходженням і витратою енергії, обумовлене або ускладнене нейрогормональними й метаболічними порушеннями, що супроводжується зміною функціонального стану різних органів і систем організму. Асоціація медицини з ожиріння визначає ожиріння як «хронічне, рецидивуюче, багатофакторне, нейроповедінкове захворювання, при якому збільшення жиру в організмі сприяє дисфункції ЖТ та

Прикладні дослідження

аномальній фізичній силі маси жиру, що призводить до несприятливих метаболічних, біомеханічних і психосоціальних наслідків для здоров'я» [6]. Складне визначення говорить про складність проблеми.

Швидкість поширення ожиріння, що досягла масштабів епідемії за порівняно короткий час, доводить первинну роль змін характеру харчування (вживання висококалорійних продуктів, збільшення порцій їжі, часті «перекуси», вживання великої кількості солодких напоїв тощо), у поєднанні з малорухомим способом життя [7-9]. Водночас індивідуальна схильність до надмірного накопичення ЖТ, зумовлена генетично [10, 11]. Остання версія генетичної карти ожиріння людини (Human obesity gene map) включає понад 600 генів, генетичних маркерів і хромосомних регіонів, безпосередньо або побічно асоційованих із фенотипом ожиріння [12, 13].

Класичне сприйняття ЖТ як місця зберігання жирних кислот протягом останніх років було замінено уявленнями про те, що ЖТ відіграє центральну роль у метаболізмі ліпідів і глюкози та виробляє велику кількість гормонів і цитокінів. ЖТ складається з адипоцитів і судинно-стромальної фракції, в якій присутні макрофаги, фіброласти, ендотеліальні клітини та преадипоцити. Преадипоцити походять із мультипотентної стовбурової клітини мезодермального походження, і потенціал генерувати нові жирові клітини зберігається протягом усього життя людини. Кількість макрофагів позитивно корелює з масою тіла, розміром адипоцитів і експресією прозапальних цитокінів [14, 15].

Збільшення маси ЖТ під час збільшення ваги може відбуватися на клітинному рівні як внаслідок збільшення розміру адипоцитів (гіпертрофія), так і внаслідок збільшення їх кількості (гіперплазія). Крім простого збільшення маси, тканина додатково проходить через процес ремоделювання, що характеризується надлишковою продукцією позаклітинного матриксу (extracellular matrix, ECM), посиленням інфільтрації імунних клітин і більшою прозапальною відповіддю [16].

Зокрема, перехресна взаємодія між адипоцитами та макрофагами відіграє важливу роль у ремоделюванні [16]. Підвищена інфільтрація призводить до експресії пов'язаних із

макрофагами генів запалення [17]. Зважаючи на ці процеси Sun K. та ін. [16] запропонували чотири різні потенційні ключові ініціаторні процеси міграції макрофагів до ЖТ: загибель адипоцитів, хемотаксична регуляція, гіпоксія та вихід жирних кислот. Таким чином, надлишок маси тіла через збільшення маси ЖТ призводить до стану хронічного запалення низького ступеня.

Макрофаги, що інфільтрують ЖТ людей з ожирінням і можуть становити до 40% усіх клітин. При ожирінні вони поляризуються в прозапальні макрофаги M1 і виділяють багато прозапальних цитокінів, здатних змінювати передачу сигналів інсуліну, таким чином сприяючи прогресуванню резистентності до нього. Lumeng C.N. та ін. [18] припустили виникнення «фенотипового перемикавання» під час поляризації макрофагів із протизапального типу M2 на форму M1. У худих людей поляризований тип M2, здається, сприяє нормальному функціонуванню адипоцитів, сприяючи відновленню тканин і ангиогенезу, тобто проростанню нових судин для забезпечення відповідного постачання киснем. У людей з ожирінням тип M1 сприяє розвитку запального середовища в ЖТ шляхом секреції таких факторів, як фактор некрозу пухлини- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), індукцйбельна синтаза оксиду азоту (inducible nitric oxide synthase, iNOS), хемокіновий рецептор C-C типу 2 (C-C chemokine receptor type 2, CCR2) або моноцитарний хемотаксичний білок 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP1). Sun K. та ін. [16] припустили, що цей перехід у поляризованих макрофагах визначає долю функції адипоцитів і загальний запальний профіль тканини.

Під час гіпертрофії адипоцитів ініціюється ангиогенез для забезпечення киснем тканини, що розростається. Якщо розширення ЖТ дуже швидке, судинна система не може задовольнити потребу в кисні, що призводить до гіпоксії [19, 20]. Гіпоксія є сильним метаболічним стресором. В умовах гіпоксії підвищується експресія багатьох генів, залучених до ангиогенезу, запалення [20, 21]. До них відносяться фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), інсуліноподібний фактор росту 2 (insulin like growth factor 2, IGF2), трансформуючий

фактор росту α (transforming growth factor α , TGF- α), ядерний фактор ехансера гена кашпа-легкого поліпептиду в В-клітинах 1 (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B1 cells, NF- κ B) і запальні цитокіни, такі як інтерлейкін-33 (interleukin-33, IL-33) та інтерлейкін-18 (interleukin-18, IL-18).

Цікаво, що після схуднення кількість макрофагів у ЖТ зменшується [22]. Взаємодія між макрофагами та адипоцитами через паракринні ефекти, імовірно, є центральною в ініціації та підтримці дисфункції адипоцитів [23].

В останні десятиріччя незамінною областю досліджень для розуміння патогенезу захворювання, що швидко розвивається, стає нейробіологія ожиріння. Енергетичний баланс контролюється складною взаємодією між центральною нервовою системою, ЖТ та безліччю інших органів, включаючи кишківник, печінку та підшлункову залозу.

Основні механізми регуляції енергетичного балансу гіпоталамуса включають первинні нейрони в аркуатному ядрі, що пригнічують апетит, які вивільняють пептиди, що стимулюють рецептори меланокортину (melanocortin, MC3 і MC4). Стимуляція MC3/4R збільшує витрати енергії та знижує апетит. Цей контур стимулюється сигналами ожиріння та анорексигенності. Периферичні сигнали, пов'язані з довгостроковими запасами енергії, виробляються ЖТ (лептин, адипонектин) і підшлунковою залозою (інсулін).

Кишкові гормони, інкретини, стимулюють відчуття голоду та насичення: GLP-1, глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) і потенційно оксинтомодулін (oxyntomodulin, ОХМ) покращують реакцію ендокринної частини підшлункової залози на засвоєння поживних речовин; GLP-1 і оксинтомодулін також через вплив на ЦНС зменшують споживання їжі; секретин (secretin, SCT) і холецистокінін (cholecystokinin, ССК), що виділяються з кишківника, пригнічують апетит через блукаючі нерви, які стимулюють структури заднього мозку.

Збуджуючі апетит нейрони в аркуатному ядрі містять нейропептид Y (neuropeptide Y, NPY), який стимулює Y-рецептори (Y1 і Y5), і пов'язаний з агуті пептидом (agouti related

neuropeptide, AgRP) антагоніст активності рецепторів MC3/4. Мозкові пептиди, які стимулюють апетит, це NPY, AgRP і ендоканабіноїди. Грелін виділяється шлунком і має орексигенну дію. Гіпоталамус інтегрує сигнали, що відображають довгострокові запаси енергії та короткострокові харчові надходження, що призводить до контролю над споживанням їжі, фізичною активністю та базальними витратами енергії [23, 24].

Однією з основних молекул, що впливають на довгостроковий енергетичний баланс є лептин, який виділяється білою ЖТ (тобто є адипокіном), він циркулює в концентраціях, пропорційних масі жиру в організмі та діє шляхом стимуляції проопіомеланокортину (proopiomelanocortin, POMC) та інгібування нейропептиду Y/пов'язаного з агуті пептидом нейронів у гіпоталамусі. Його секреція призводить до зменшення почуття голоду та стимулювання витрат енергії й, меншою мірою, стимуляції росту (через гормон росту) та стимуляції гонадотропін-релізинг-гормону як у чоловіків, так і в жінок. У периферичних тканинах лептин посилює окислення ліпідів (печінка) та ліполіз (скелетні м'язи та адипоцити). Секреція лептину стимулюється інсуліном, але на нього не впливає безпосередньо саме споживання їжі [25].

Дефіцит передачі сигналів лептину в результаті мутацій гена лептину або його спорідненого рецептора викликає гіперфагію та важке ожиріння як у людей, так і в тварин, що чітко демонструє, що нормальна маса тіла вимагає суворої регуляції лептину. У осіб зі зменшеними жировими депо, наприклад, при нервовій анорексії, рівень лептину низький, що може сприяти ускладненням (аменорея). Діти з дефіцитом лептину не тільки страждають від вираженого ожиріння, але й порушенням статевого дозрівання. Хоча генетичні дефекти, що впливають на передачу сигналів лептину, спричиняють ожиріння, такі люди зустрічаються досить рідко [26]. Підвищення рівня лептину пропорційно вмісту жиру в організмі сприяло появі гіпотези, що ожиріння може бути пов'язане з формою «резистентності до лептину». Тобто при підвищенні порогу чутливості до лептину необхідні вищі його рівні для обмеження споживання їжі та збільшення витрат енергії [27].

Прикладні дослідження

Результати власних досліджень

З метою поглиблення розуміння патогенезу ожиріння, порушення вуглеводного обміну та їх ускладнень було проведено дослідження рівня лептину та вивчені його взаємозв'язки з основними метаболічними показниками в пацієнтів із надлишковою масою тіла на тлі ЦД2. Пацієнти були розподілені на групи за ступенем ожиріння та рівнем HbA1c.

У групі пацієнтів із HbA1c 8,1% і більше виявлено вірогідне зниження рівня лептину порівняно з іншими групами. Ця група представлена пацієнтами із більшою тривалістю ЦД 12,1±1,21 року. При тривалості ЦД2 менше ніж 10 років на тлі надлишкової маси тіла в умовах компенсації ЦД відмічається гіперлептинемія – у групі хворих із HbA1c <7,0% і тривалістю ЦД2 9,33±1,79 року рівень лептину становить 38,42±3,33 нг/мл, у групі хворих із HbA1c від 7,1 до 8,0% і тривалістю ЦД2 7,2±1,73 року рівень лептину становить 42,72±6,41. Вміст лептину мав позитивну кореляцію з ІМТ ($r=0,55$, $p<0,001$).

Багатьма дослідниками гіперлептинемія пояснюється втратою чутливості гіпоталамічних центрів до лептину з розвитком лептинорезистентності, що супроводжується гіперфагією і підвищенням маси тіла. Водночас зниження рівня лептину може пояснюватись поступовим виснаженням механізмів секреції цього адипокіну, бути одним із факторів порушення харчової поведінки і, як наслідок, декомпенсації ЦД у пацієнтів із надлишковою масою тіла. У пацієнтів із I ступенем ожиріння встановлено позитивну кореляцію лептину з холестеринем ліпопротеїдів низької щільності ($r=0,788$, $p=0,002$), що дозволяє припустити вплив підвищеного рівня лептину на розвиток дисліпідемії. Максимальний вміст лептину зафіксовано при абдомінальному типі ожиріння.

У міру збільшення ступеня ожиріння відзначається також поступальне зростання інсулінорезистентності. Максимальне значення індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) виявлено за II ступеня ожиріння. Аналогічно змінюється і вміст інсуліну в сироватці крові. Виявлено прямі позитивні кореляції імунореактивного інсуліну (immunoreactive insulin, IRI) із загальним холестерином, тригліцеридами, холестерином ліпопротеїдів низької

щільності, негативні – із холестерином ліпопротеїдів високої щільності. Це свідчить про суттєву роль гіперінсулінемії у розвитку атерогенної дисліпідемії. У групі пацієнтів із ЦД2 з I ступенем ожиріння виявлено негативну кореляцію між рівнями глікемії та холестерином ліпопротеїдів високої щільності. Найвищі показники інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії встановлені при абдомінальному типі ожиріння в жінок із ЦД2, тоді як при глутеофеморальному типі підвищення НОМА-IR та імунореактивного інсуліну не досягло статистичної значущості ($p>0,05$).

Пацієнтам проводили доплерографію брахіоцефальних судин з оцінкою товщини комплексу інтима-медіа. У всіх пацієнтів із надлишковою масою тіла та ЦД2 було виявлено вірогідне збільшення товщини комплексу порівняно з групою метаболічно здорових осіб ($0,97\pm0,02$ мм проти $0,56\pm0,02$ мм, $p<0,001$). Показники жирового обміну та комплексу інтима-медіа статистично не відрізнялись між собою залежно від ступеня ожиріння ($p>0,05$). Також у пацієнтів на тлі гіперлептинемії та інсулінорезистентності виявлено зниження 25-ОН-D. Його мінімальний вміст при абдомінальному типі ожиріння становив $23,89\pm1,68$ нмоль/л ($p=0,002$). Вірогідної різниці в рівні 25-ОН-D залежно від типу ожиріння не було. Також не було виявлено суттєвих змін рівня вітаміну D₃ залежно від ступеня ожиріння, тривалості та компенсації ЦД. У всіх пацієнтів була виявлена негативна кореляція 25-ОН-D та комплексу інтима-медіа ($r=-0,36$, $p=0,016$). Очевидно, можна припустити, що вітамін 25-ОН-D грає певну роль у розвитку атеросклеротичного ураження судин.

Нещодавно проведений метааналіз спостережних досліджень показав зворотний зв'язок між рівнями 25-ОН-D та ІМТ як у групах хворих на ЦД, так і в групах без діабету. Перший метааналіз кількісної оцінки зв'язку між ожирінням і рівнем вітаміну показав, що поширеність дефіциту вітаміну D була на 35% вищою в групі ожиріння, ніж у контрольній групі [28]. Однак досі не з'ясовано, чи є дефіцит вітаміну D причиною, чи наслідком ожиріння. Згідно однієї з теорій показано, що вітамін D, як жиророзчинна речовина, може бути секвестрований у шкірних і вісцеральних депо

ожиріння, що призводить до низького рівня вітаміну D у сироватці крові в людей з ожирінням.

Альтернативна теорія припускає, що об'ємне розведення може пояснити більшість відмінностей у рівнях 25-ОН-D у сироватці між ожирінням і худими людьми [29]. У цілому, дефіцит вітаміну D асоціюється з вищим ризиком ожиріння. Так, з одного боку, дефіцит вітаміну D підвищує рівень паратгормону і сприяє більшому надходженню кальцію в адипоцити [30]. З іншого боку, він може прискорити диференціацію преадипоцитів в адипоцити [31]. Обидва процеси можуть впливати на ризик ожиріння безпосередньо (наприклад, шляхом посилення адипогенезу) або опосередковано (шляхом модуляції запалення, окислювального стресу, метаболізму та регуляції генів) [32].

Дослідження ожиріння, спровоковане харчуванням, на мишах показало, що високе споживання вітаміну D і кальцію може активувати Ca^{2+} -опосередкований шлях апоптозу в ЖТ, що знизить ожиріння шляхом зменшення жиру в організмі. Крім того, рецептор вітаміну D і ферменти, що метаболізують вітамін D, які виробляють 25-ОН-D і 1,25-ОН₂-D, експресуються в ЖТ людини, що переконливо свідчить про наявність складного зв'язку між вітаміном D і ожирінням [31]. Було описано, що поліморфізми рецепторів до вітаміну D пов'язані з фенотипами ожиріння [33]. На сьогодні багато авторів показали, що ожиріння асоціюється як з підвищенням лептину, так і з дефіцитом вітаміну D.

Важливу роль у забезпеченні енергетичного балансу відіграють інкретини — гормони шлунково-кишкового тракту, які вивільняються у відповідь на приймання їжі та відіграють ключову роль у регуляції постпрандіальної секреції інсуліну та глюкагону підшлунковою залозою. Активна кишково-інсулярна вісь є важливою для підтримки нормальної толерантності до глюкози.

Інкретинові гормони — глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид і GLP-1 відіграють свою основну фізіологічну роль у збільшенні секреції інсуліну після їх індукції поживними речовинами з кишківника (ефект інкретину) і мають адитивний вплив на секрецію інсуліну. У хворих на ЦД2 ефект

інкретину знижується попри більш-менш адекватну секрецію глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду і GLP-1.

GLP-1 регулює концентрацію глюкози як через панкреатичні, так і екстрапанкреатичні механізми [34, 35]. Ентеральні поживні речовини активують функціональний рецептор GLP-1 у ворітній вені, ініціюючи вагусний рефлекторний контур для контролю утилізації глюкози в організмі, незалежно від збільшення секреції інсуліну. Зокрема, збільшуючи інсулінонезалежну утилізацію глюкози м'язами й посилюючи синтез м'язового колагену, GLP-1 регулює масу тіла, пригнічуючи апетит і затримуючи спорожнення шлунка, які залежать від активації рецептора GLP-1 в центральній нервовій системі.

Кілька інших гормонів, включаючи лептин, грелін і кишкових пептидів, зокрема PYY, взаємодіють із GLP-1, модулюючи апетит [36, 37]. PYY належить до сімейства складчастих поліпептидів, які є важливими медіаторами вісі кишківник-мозок і діють через 4 типи G-білкових рецепторів (Y1, Y2, Y4, Y5). PYY продукується ентероендокринними L-клітинами кишківника і вивільняється після приймання їжі та має анорексигенний ефект. Вивільнення відбувається пропорційно до споживання калорій і призводить до інгібування гіпоталамічних орексигенних шляхів. PYY діє через рецептори Y2 і пригнічує вивільнення нейропептиду Y в аркуатному ядрі гіпоталамуса. У пацієнтів з ожирінням внутрішньовенна інфузія фізіологічних доз PYY знижує споживання калорій, водночас центральне введення призводить до збільшення споживання калорій. Такі відмінності можуть виникати внаслідок стимулювання різних рецепторів у різних ділянках мозку.

Ми встановили, що в пацієнтів з ожирінням рівень PYY вірогідно менший, ніж у пацієнтів із нормальною або надлишковою вагою. Також не спостерігалось суттєвої різниці між ступенем ожиріння та рівнем PYY. Показано, що наявність ЦД та тривалість його перебігу суттєво не впливають на цей показник. Також спостерігається обернена пропорційна залежність між показниками інсулінорезистентності та рівнем PYY. Це підтверджують літературні дані, які свідчать, що зниження рівня PYY грає одну з головних ролей у прогресуванні

Прикладні дослідження

ожиріння в людини [38, 39]. Отже, можна припустити, що РУУ бере безпосередню участь у патогенезі ожиріння, однак не має прямого впливу на важкість перебігу хвороби. Водночас у пацієнтів із ЦД2 на тлі ожиріння спостерігається значне зниження рівня GLP-1. При цьому на тлі тривалого перебігу ЦД 13,05±1,67 року на тлі зниження GLP-1 визначався дефіцит 25-ОН-D та значне зростання рівня вісцерального жиру, обводу талії (ОТ), підвищення показників резистентності за рівнем індексу НОМА та порушення ліпідного спектра крові у вигляді підвищення рівня загального холестерину та рівня тригліцеридів та зниження ліпопротеїдів високої щільності [37].

За даними літературних джерел відомо, що інсулінотропний гормон шлунково-кишкового тракту GLP-1 бере участь у секреції інсуліну, а за допомогою рецепторів, розташованих у головному мозку, регулює харчову поведінку, оскільки є анорексигенним чинником.

Цікавими є низка досліджень, в яких показано, що при ожирінні інкретиновий ефект може бути порушений. Так, було встановлено, що в осіб з ожирінням та порушенням толерантності до вуглеводів інкретиновий ефект суттєво знижений порівняно з особами з порушенням толерантності до вуглеводів та нормальною масою тіла. Існує думка, що зниження інкретинового ефекту в пацієнтів з ожирінням може бути результатом дерегуляції рівня інкретинових гормонів та/або зниження інсулінотропної активності. Однак дані про рівень GLP-1 при ожирінні неоднозначні та суперечливі. Так, у деяких роботах показано зниження рівня GLP-1 в осіб з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла [25]. Результати інших досліджень продемонстрували, що секреція GLP-1 була обернено пропорційна показникам ІМТ [25, 36]. Разом із тим, виходячи з аналізу даних, отриманих у ході нашого дослідження, у пацієнтів з ожирінням та ЦД2 визначається вірогідне зниження рівня GLP-1.

Зараз отримані переконливі дані, які підтверджують, що GLP-1 є сильним анорексигенним гормоном [25, 37]. Доведено, що GLP-1 є фізіологічним регулятором приймання їжі та апетиту, що посилює почуття ситості та знижує відчуття голоду.

Відомо, що нативний GLP-1 не має високу терапевтичну ефективність у зв'язку з його

швидким руйнуванням ферментом дипептидилпептидази-4. У зв'язку з цією особливістю були розроблені препарати, аналоги GLP-1, які мають резистентність до руйнівної дії дипептидилпептидази-4, що суттєво збільшує тривалість їхньої дії.

Клінічні випробування підтвердили вплив на зниження ваги агоністів рецептора GLP-1 у дорослих з ожирінням та ЦД. Блювота, нудота, диспепсія, діарея, запор і біль у животі були поширеними побічними ефектами, пов'язаними з прийманням препаратів GLP-1. Враховуючи досить часті диспептичні явища на тлі приймання препаратів GLP-1, метою нашого дослідження було з'ясувати можливий вплив на зменшення цих проявів додаткового призначення антибактеріального засобу рифаксиміну та пробіотика ентерожерміна форте — препаратів, які впливають на якісний та кількісний склад мікробіоти кишківника.

Було обстежено 40 пацієнтів, 20 пацієнтів склали основну групу, 20 пацієнтів — групу контролю. Пацієнтам в обох групах проводили базове лікування препаратами GLP-1 та дієтотерапією. В основній групі пацієнти отримували ліраглутид 0,6 мг/підшкірно 1 раз на день із наступною титрацією дози на 0,6 мг 1 раз на тиждень до 1,8 мг; рифаксимін 200 мг 1 табл. 3 рази на день — 7 діб, потім ентерожерміну форте 5 мл на день — 10 діб. У групі контролю пацієнтам призначався лише ліраглутид 0,6 мг/підшкірно 1 раз на день із наступною титрацією дози на 0,6 мг 1 раз на тиждень до 1,8 мг. Симптоми диспепсії суттєво погіршують життя пацієнтів, і надійні методи оцінки статусу симптомів є важливими для лікування. Для поточного дослідження було використано характеристики шкали оцінки шлунково-кишкових симптомів (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS) та опитувальника якості життя при рефлюксі та диспепсії (Quality of Life in Reflux and Dyspepsia, QOLRAD) у пацієнтів з ожирінням та ЦД2 на фоні лікування препаратами GLP-1 в основній групі після додаткового лікування препаратами рифаксимін та ентерожерміна форте та групі контролю. Опитування проводили через 6 тижнів після початку лікування.

За результатами дослідження пацієнти основної групи на тлі приймання рифаксиміну та ентерожерміни форте, мали менше побічних

ефектів із боку шлунково-кишкового тракту ніж пацієнти контрольної групи, які вживали тільки GLP-1. Отже, згідно з отриманими даними можна зробити висновки, що додавання таких лікарських засобів як рифаксимін та ентерожерміна форте на початку лікування GLP-1 у хворих з ожирінням може знизити кількість побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту та покращити якість життя пацієнтів при тривалому лікуванні.

Кишкова мікробіота, згідно з сучасними уявленнями, є фактором, асоційованим із метаболічним синдромом та ожирінням. Спирним залишається питання про первинність порушень: їжа, яку вживають особи з ожирінням (надлишок жирів і легкозасвоюваних вуглеводів), призводить до порушень мікрофлори, або порушення мікробіоти супроводжуються метаболічними порушеннями, які збільшують ризику прогресії метаболічного синдрому.

Мікробіота може справляти вплив на метаболізм господаря через численні механізми, включаючи ліпополісахариди, жирні та жовчні кислоти [40, 41]. Ліпополісахариди зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, зв'язуючись із рецепторами TLR4 кишківника, через протизапальні сигнальні шляхи активують низькокодиференційоване запалення, у результаті чого знижується чутливість до інсуліну. Бактерії товстого кишківника піддають ферментації харчові волокна на короткі ланцюги жирних кислот (в основному бутирату, ацетату та пропіонату). Ацетат і пропіонат використовуються як основа для глюконеогенезу і ліпогенезу в печінці, тоді як бутират є важливим енергетичним субстратом для клітин слизової оболонки товстого кишківника. Крім того, коротколанцюгові жирні кислоти, зв'язуючись із рецепторами G-білка імунних клітин, призводять до зниження запалення в ентероендокринних L-клітинах, збільшення секреції GLP1 і PYY, що підвищує чутливість до інсуліну [40, 42].

Результати дослідження мікробіоти кишківника показали, що в пацієнтів з ожирінням відмічалася менша різноманітність мікробіоти та зниження співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes порівняно з контрольною групою осіб із нормальною масою тіла. Через порушення різноманіття та співвідношення кишкових мікробів стратегія, за допомогою

якої вони викликають ожиріння, потребує подальших досліджень.

На сьогодні відомо, що на тлі ожиріння спостерігається підвищена чутливість до певних інфекцій, яка може бути обумовлена як підвищеною частотою супутніх захворювань, зокрема ЦД2, патології кістково-суглобової системи, серцево-судинних захворювань, порушення функції легень, так і з хронічним низькоградієнтним запальним статусом, який лежить в основі захворювання. Певні інфекції мають помітно важчий перебіг у пацієнтів з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною вагою, про що чітко свідчить поточна пандемія коронавірусної хвороби (COronaVirus Disease, COVID-19) [43-46]. Клінічні спостереження визначили ожиріння як незалежний фактор ризику госпіталізації, лікування у відділенні інтенсивної терапії та смертності [47, 48].

Крім цих клінічних спостережень, дослідження останніх років дозволяють припустити, що запальна реакція тканини на тлі ожиріння призводить до порушення регуляції імунної відповіді. Через велику кількість моноцитів і макрофагів у жировій клітковині відбувається підвищена активація імунної системи, що ще більше посилює запалення. Крім того, автори припускають вплив ожиріння на кліренс вірусу. Проте детальні імунні механізми наразі недостатньо з'ясовані. Автори підкреслюють, що передусім вісцеральний жир пов'язаний із тяжким перебігом інфекції COVID-19 [43, 46], оскільки ця тканина має підвищену ендокринологічну активність.

Іншим істотним аспектом є продукція рецепторів трансмембранного білка ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) ЖТ. Збудник COVID-19 коронавірус (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2) починає свій цикл реплікації з процесу проникнення в клітину-хазяїна. На цьому шляху зв'язування спайкового глікопротеїну з ACE2 є вирішальним етапом. Крім легенів, різні тканини та органи експресують ACE2, і вірусна РНК вже була виявлена в багатьох позалегеневих тканинах [46, 48]. Окрім тонкої кишки та нирок, рівні експресії ACE2 особливо високі в ЖТ. Виходячи з цього, ЖТ можна активно розглядати як місце реплікації вірусу та як джерело віремічних вірусних частинок.

Прикладні дослідження

Проводилось обстеження та анкетування хворих із постковідним синдромом із метою виявлення факторів ризику виникнення наслідків після COVID-19, а саме — оцінка впливу ожиріння та ЦД за допомогою валідованого Європейського опитувальника оцінки якості життя (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D) із подальшим аналізом. Виявлено зниження показників якості життя в пацієнтів із ЦД2. Пацієнти із ЦД2, який існував до перенесеного COVID-19 мали більше порушень за шкалою «біль/дискомфорт», ніж група контролю. Не доведений зв'язок виникнення тривоги/депресії після перенесеного COVID-19 та наявністю порушення вуглеводного обміну. Враховуючи широкий спектр гострих клінічних проявів COVID-19, механізми пост-COVID-19, імовірно, багатофакторні. Досліджено вплив адипокіну RBP-4, що має проатерогенні властивості, на підвищення кардіоваскулярних ризиків та посилення інсулінорезистентності в пацієнтів, які перехворіли COVID-19, із підвищеною масою тіла на тлі порушень вуглеводного обміну. Визначались кореляційні взаємозв'язки між ступенями ожиріння, показниками ліпідного обміну, компенсацією вуглеводного обміну, рівнями вітаміну D₃. Не отримано підтверджувальних даних, що перенесений COVID-19 впливав на рівні RBP-4 в пацієнтів із ЦД2 та ожирінням незалежно від його ступеня [49].

Проаналізовані результати обстеження та лікування в стаціонарі 75 пацієнтів із середнім та тяжким ступенем перебігу COVID-19 залежно від ступеня порушення вуглеводного обміну та наявності ожиріння. Ускладнення перебігу COVID-19 під час стаціонарного лікування зафіксовані в 30,4% пацієнтів. Встановлено, що частка хворих з ускладненнями протягом лікування в стаціонарі мала пряму кореляційну залежність від рівня HbA1c та ІМТ.

Так, порівняно з групою пацієнтів, що мають значення HbA1c 6,4% і менше, шанси мати ускладнення в пацієнтів зі значенням HbA1c 6,5-7,0% вищі ніж у 2,5 раза, у пацієнтів зі значенням HbA1c 7,1-8,0% вищі ніж у 6,3 раза, а в пацієнтів зі значенням HbA1c 8,1 і більше ніж у 14,6 раза. При значенні ІМТ 25,0-29,9 кг/м² шанси на ускладнення в стаціонарі вищі ніж у 3,4 раза, а при значенні ІМТ 30,0 і більше кг/м² шанси вищі ніж у 11,5 раза, ніж при

значенні ІМТ 24,9 і менше. Встановлено, що для чоловіків шанси важкого перебігу COVID-19 вищі ніж у 6,3 раза. Шанси мати ускладнення під час лікування в стаціонарі в пацієнтів без супутньої патології, але з порушенням вуглеводного обміну вищі в 3,9 раза. При наявності супутньої патології та порушення вуглеводного обміну шанси на ускладнення в пацієнтів вищі в 57,6 раза порівняно з групою без супутньої патології та порушення вуглеводного обміну.

Отже, ґрунтуючись на отриманих даних, можна зробити висновок, що метаболічні порушення є значущим фактором, що негативно впливає на перебіг інфекції COVID-19 і її можливі ускладнення. Особливо небезпечними є наслідки для осіб із вперше виявленим і нелікованим діабетом, надмірною вагою та ожирінням. Контроль рівня HbA1c є важливим фактором для планування рекомендацій щодо лікування кожного конкретного пацієнта під час лікування хворих на COVID-19, оцінки тяжкості та прогнозу перебігу інфекційного процесу. Наявність ЦД2 можна вважати фактором ризику виникнення постковідного синдрому в пацієнтів, які одужали від COVID-19.

На сьогодні, особлива увага прикута до пацієнтів на ЦД та ожиріння з різними видами коморбідної патології. Наявність у пацієнтів остеоартриту (ОА) та ЦД — одних із найбільш розповсюджених у світі неінфекційних хвороб — на теперішній час доведена багатьма проспективними дослідженнями [50-52]. Метаболічні зміни, які супроводжують ЦД, призводять до патології багатьох органів та систем, не виключенням є і структури суглоба. На тлі ЦД страждають усі структури суглоба — хрящ, синовіальна оболонка, періартикулярна сполучна тканина, субхондральна кістка [52]. Але особливо багато суперечливих питань залишається стосовно клінічних проявів цього ускладнення у хворих на ЦД1 і ЦД2, адже розвиток діабетичних артропатій або ДО, який є більш сучасним терміном, є складним і багатогранним процесом [50, 51].

Вважають, що тривала гіперглікемія сприяє глікуванню протеїнів, оксидативному стресу й токсичному впливу та призводить до ураження суглобів [51]. У наш час встановлено значення ЦД як незалежного фактора (без

ожиріння) в розвитку дегенеративно-дистрофічних змін суглобів. ОА на тлі ЦД1 частіше асоціюється з розвитком тендовагінітів, ентезопатій і лігаментозу, а ЦД2 — гонартрозу та коксартрозу, остеокістозу та субхондрально-го склерозу, причому вираженість синовіту взаємопов'язана з ретинопатією та нефропатією, а утворення остеофітів — із периферійною полінейропатією та макроангіопатією [51-53].

Таким чином, ЦД у хворих на ОА є додатковим патогенетичним чинником, який обтяжує клінічні прояви ОА, сприяє його прогресуванню, поглиблює рентгенологічні зміни суглобово-кісткових структур та погіршує результати лікування. ЦД вносить у клінічну картину ОА більшу вираженість клінічних проявів та наявність периартикулярного запального процесу, зниження скоротної здатності м'язів, що пов'язано з розвитком пізніх діабетичних ускладнень (мікро- та макроангіопатії, сенсомоторної нейропатії) [54-56]. Але слід зазначити, що на теперішній час не проведена достатня кількість досліджень, яка могла б виявити основні клінічні особливості перебігу артропатій та виділити основні фактори ризику ураження суглобів залежно від типу ЦД.

Проводилось вивчення клінічних особливостей ДО та встановлення вірогідних факторів ризику ураження суглобів у хворих на ЦД1 і ЦД2. Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що в групі хворих на ЦД1 ДО був діагностований у 74,5% пацієнтів, у хворих на ЦД2 ураження суглобів виявлено в 78,2% осіб. У переважній більшості хворих на ЦД обох типів було діагностовано 2 стадію ДО, тобто в патологічний процес були залучені невеликі дистальні або проксимальні суглоби кисті й один із великих суглобів. Встановлено, що в переважній більшості хворих на ЦД обох типів артропатія локалізувалась у суглобах верхніх кінцівок. Так, суглоби кисті були уражені в 62,1% хворих на ЦД1 та в 80,1% осіб із ЦД2 [57].

Аналіз кількості уражених суглобів у кожного хворого виявив, що моноартрит був характерний лише для 6,5% хворих на ЦД1 та 9,1% осіб із ЦД2. У найбільшій кількості хворих на ЦД1 виявлено олігоартрит — 64,3% проти 42,8% хворих на ЦД2. Поліартрит діагностований переважно у хворих на ЦД2 —

48,1% проти 29,2% пацієнтів із ЦД1, відповідно. Клінічні прояви запального процесу — припухлість, гіперемію, гіпертермію в ділянці уражених суглобів виявлено лише в 9,7% хворих на ЦД1 та в 8,7% осіб із ЦД2. Отже, можна зробити висновок, що для більшості хворих на ЦД обох типів із ДО класичні ознаки запалення не характерні.

У переважній більшості хворих виявлені симетричні зміни в суглобах, що свідчить про системність процесів розвитку ДО, яка пов'язана саме з метаболічними порушеннями, характерними для такого захворювання, як ЦД [56-58].

Анамнестичні дані свідчать, що в 67,0% хворих на ЦД1 та в 64,7% осіб із ЦД2 ураження розпочалося з болю та запальних змін у дрібних суглобах кистей, зокрема з дистальних міжфалангових суглобів. Початок артриту з ураження великих суглобів зареєстровано в 32,9% хворих на ЦД1 та в 35,2% осіб із ЦД2.

Проведення ROC аналізу дозволило визначити, що в групі пацієнтів із ЦД1 ймовірність розвитку ДО підвищується у віці хворого старше 35 років, при рівні HbA1c у сироватці крові більше ніж 8,0%, ІМТ вище 25,0 кг/м² та тривалості ЦД понад 28 років. Хоча значущими є всі класифікаційні критерії, для цієї групи пацієнтів найінформативнішими критеріями є вік пацієнтів та значення HbA1c зі значеннями AUC 0,645 (p<0,001), а найменш інформативним є тривалість ЦД зі значенням AUC 0,585 (p<0,05). Оптимальним інтервалом для рівня показника HbA1c визначено від 5,7 до 8,0%, для ІМТ від 18,6 до 24,9 кг/м², для тривалості ЦД від 1 до 28 років.

При наявності ЦД2 ймовірність розвитку ДО підвищується у віці пацієнта 61 рік і старше, рівні HbA1c більше ніж 8,2%, ІМТ 27,9 і вище та тривалості ЦД понад 14 років. Найінформативнішими критеріями для пацієнтів із ЦД2 є вік зі значенням AUC 0,626 (p<0,001) та ІМТ зі значенням AUC 0,625 (p<0,01). Найменш інформативним, як і в групі пацієнтів із ЦД1 є фактор «тривалість ЦД» зі значенням AUC 0,581 (p<0,05). Оптимальним інтервалом для рівня показника HbA1c визначено від 6,2 до 8,2%, для ІМТ від 23,5 до 27,9 кг/м², для тривалості ЦД від 1 до 14 років.

Встановлено, що характерною особливістю для хворих на ЦД обох типів є локалізація

Прикладні дослідження

патологічного процесу саме у верхніх кінцівках. У хворих на ЦД1 дана особливість описана ще досить давно, діабетична хайропатія — специфічне ускладнення ЦД1, а от для хворих на ЦД вважалось, що в патологічний процес, в основному, залучені великі опорні суглоби. І тільки дослідження останніх років також довели, що ураження саме суглобів верхніх кінцівок є також патогномонічним і для хворих на ЦД2. Адже саме біохімічні особливості, характерні для інсулінорезистентності, ожиріння, неспецифічного низькоградієнтного запалення на тлі активації прозапальних цитокінів та металопротеаз, призводять до розвитку так званого «метаболічного фенотипу остеоартриту», характерного для ЦД2 з ураженням переважно суглобів верхніх кінцівок. На другому місці у хворих на ЦД2 за локалізацією ураження суглобів-мішеней є колінні суглоби. І тут відіграє роль, на нашу думку, механічний вплив на основні ваго-навантажувальні суглоби, який посилюється при підвищеній масі тіла та ожирінні. Механорецептори, які у великій кількості присутні в хрящі, активуються, викликаючи синтез прозапальних цитокінів, що провокують синтез активних речовин, призводять до порушення ремоделювання хряща з переважанням катаболічних процесів та розвитком остеоартриту [59-61].

Розвиток ДО в пацієнтів при обох типах ЦД розвивається на тлі тривалого перебігу, незадовільної компенсації ЦД та підвищеної маси тіла. І саме підвищений рівень HbA1c вище 8% є небезпечним, за нашими даними, для розвитку ДО. Це збігається з іншими дослідженнями стосовно значного підвищення рівня ускладнень ЦД, саме у хворих із декомпенсованим ЦД, коли HbA1c перевищує 8% [52, 54, 55]. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що модифікованими чинниками розвитку ДО є рівень HbA1c та ІМТ.

Відомо, що при ЦД зустрічаються специфічні ревматичні синдроми, такі як діабетична артропатія кисті, нейроостеоартропатія, діабетична аміотрофія, які не отримали детальної ревматологічної оцінки. Актуальною залишається проблема асоціації поширених ревматичних захворювань, таких як РА, остеоартроз і остеопороз із ЦД. Водночас вивчення даних взаємообтяжуючих асоційованих патологічних станів необхідне для розробки схем раціональної терапії

хворих, які страждають від поєднаної патології. Встановлено вірогідне підвищення показників, які характеризують ревматичні захворювання, а саме ревматоїдного фактора і С-реактивного білка, глобулінів у хворих на ЦД1 та ЦД2 з ураженнями суглобів. Встановлені вірогідно вищі значення показників ревматоїдного фактора і С-реактивного білка саме в групі пацієнтів із ЦД2, а також вплив фактора «тип ЦД» на загальну дисперсію цих показників. На більш виражені порушення обміну речовин у пацієнтів із ЦД2 та артропатіями вказує вдвічі вищий ізольований вплив фактора «артропатія» і прямий зв'язок градацій показника «сечова кислота» зі стадіями артропатії. Спираючись на отримані дані, можна рекомендувати як найбільш чутливі діагностичні критерії у хворих із ДО використовувати показники ревматоїдного фактора, С-реактивного білка та сечової кислоти в крові [62].

Висновки

Таким чином, ожиріння у хворих на ЦД2 має свої особливості, а саме встановлено переважання абдомінального типу розподілу ЖТ із підвищенням рівня лептину та зниженням вітаміну D₃ на тлі підвищених показників інсулінорезистентності незалежно від ступеня ожиріння. Зниження рівня лептину зі збільшенням тривалості ЦД може пояснюватись поступовим виснаженням механізмів секреції цього адипокіну, бути одним із факторів порушення харчової поведінки та бути, таким чином, одним із факторів декомпенсації ЦД у пацієнтів із надлишковою масою тіла. Для пацієнтів із ЦД2 на тлі ожиріння встановлено зниження рівня PYY та значне зниження GLP-1, що може бути прогностично негативним чинником порушення харчової поведінки та збільшення маси тіла.

Результати дослідження мікробіоти кишківника показали, що в пацієнтів з ожирінням відмічалася менша різноманітність мікробіоти та зниження співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes порівняно з контрольною групою осіб із нормальною масою тіла. Через порушення різноманіття та співвідношення кишкових мікробів стратегія, за допомогою якої вони викликають ожиріння, потребує подальших досліджень.

Встановлено наявність високої розповсюженості ДО з доміантною локалізацією у верхніх кінцівках. Виділено та обгрунтовано чинники ризику розвитку ДО: вік пацієнта, рівень НbA1c, ІМТ та тривалість основного захворювання. Модифікаторами розвитку артропатії для хворих на ЦД обох типів є рівень НbA1c та ІМТ, отже заходи профілактики ДО повинні базуватися на підтримці оптимально-го для компенсації ЦД рівня НbA1c та ІМТ.

Встановлено, що наявність ускладнень у гострому періоді COVID-19 у хворих на ЦД2 переважно спостерігається в пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням, підвищенням рівня НbA1c та наявністю супутньої патології. При цьому надмірна вага та ожиріння в пацієнтів підвищує шанси як на розвиток супутньої патології, так і на розвиток ускладнень у стаціонарі. Наявність ЦД2 можна вважати фактором ризику виникнення постковідного синдрому. Отже — підвищення маси тіла у хворих на ЦД — є важливим обтяжувальним фактором перебігу основного захворювання та його ускладнень та потребує особливого підходу в комплексному лікуванні таких пацієнтів.

Список використаної літератури

- Alharbi TA, Ryan J, Freak-Poli R, Gasevic D, Scali J, Ritchie K, et al. The association of weight loss, weight status, and abdominal obesity with all-cause mortality in older adults. *Gerontology*. 2022;68(12):1366-74. doi: 10.1159/000522040.
- Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Oct;70(10):1024-31. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
- Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World J Diabetes*. 2016 Oct 15;7(18):449-61. doi: 10.4239/wjd.v7.i18.449.
- Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ, Добровинська ОВ, Гончар ІВ. Дослідження особливостей функціонального стану ендотелію, структурного ураження магістральних артерій голови, стану вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла. *Проблеми ендокринної патології*. 2020;(1):41-48 (Orlenko VL, Ivaskiva KYu, Dobrovynska OV, Gonchar IV. Investigation of the functional state of endothelia, structural damage of main brachiocephalic arteries, carbohydrate and lipid exchange in overweight patients with diabetes mellitus 2 type. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020;(1):41-48. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2020.1.06.
- Kim SH, Chung JH, Song SW, Jung WS, Lee YA, Kim HN. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016 Feb 12;8:10. doi: 10.1186/s13098-016-0127-7.
- World Health Organization. Obesity and Overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Accessed 7th November 2020].
- Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, Swinburn BA. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):826-37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60812-X.
- American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S34-S39. doi: 10.2337/dc21-S003.
- Bays HE, McCarthy W, Burrigge K, Tondt J, Karjoo S, Christensen S, et al. Obesity Algorithm 2021. Available from: <https://obesitymedicine.org/wp-content/uploads/2021/01/2021-Obesity-Algorithm.pdf> [Accessed 7th August 2021].
- Bray MS, Loos RJ, McCaffery JM, Ling C, Franks PW, Weinstock GM, et al. NIH working group report—using genomic information to guide weight management: From universal to precision treatment. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Jan;24(1):14-22. doi: 10.1002/oby.21381.
- Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, Sharp SJ, Wareham NJ, Loos RJ, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012 Feb 28;3:29. doi: 10.3389/fendo.2012.00029.
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index and new insights for obesity biology. *Nature*. 2015 Feb 12;518(7538):197-206. doi: 10.1038/nature14177.
- van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell*. 2015 Mar 26;161(1):119-32. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.008.
- Boulenouar S, Michelet X, Duquette D, Alvarez D, Hogan AE, Dold C, et al. Adipose type one innate lymphoid cells regulate macrophage homeostasis through targeted cytotoxicity. *Immunity*. 2017 Feb 21;46(2):273-86. doi: 10.1016/j.immuni.2017.01.008.
- Zak KP, Popova VV, Orlenko VL, Furmanova OV, Tronko ND. Cytokines in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the level of overweight/obesity (literature review and own data). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021;17(7):113-30. Russian. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244969.
- Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2094-101. doi: 10.1172/JCI45887.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003 Dec;112(12):1785-8. doi: 10.1172/JCI20514.
- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):175-84. doi: 10.1172/JCI29881.
- Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, Apotheker S, Gorgoglione M, Gurav K, et al. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity. *Circulation*. 2011 Jan 18;123(2):186-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970145.
- Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):1-21. doi: 10.1152/physrev.00017.2012.
- Fiory F, Mirra P, Nigro C, Pignatola FC, Zatterale F, Ulianich L, et al. Role of the HIF-1 α /Nur77 axis in the regulation of the tyrosine hydroxylase expression by insulin in PC12 cells. *J Cell Physiol*. 2019 Jul;234(7):11861-70. doi: 10.1002/jcp.27898.
- Fryk E, Olausson J, Mossberg K, Strindberg L, Schmelz M, Brogren H, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in the obese may develop as part of a homeostatic response to elevated free fatty acids: A mechanistic case-control and a population-based cohort study. *EBioMedicine*. 2021 Mar;65:103264. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103264.
- Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jun;15(6):367-78. doi: 10.1038/nrn3745.
- Fenselau H, Campbell JN, Verstegen AM, Madara JC, Xu J, Shah BP, et al. A rapidly acting glutamatergic ARC→PVH satiety circuit postsynaptically regulated by α -MSH. *Nat Neurosci*. 2017 Jan;20(1):42-51. doi: 10.1038/nn.4442.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drenowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity pathogenesis: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2017 Aug 1;38(4):267-96. doi: 10.1210/er.2017-00111.
- Farooqi IS. Monogenic human obesity syndromes. *Prog Brain Res*. 2006;153:119-25. doi: 10.1016/S0079-6123(06)53006-7.

Прикладні дослідження

27. Myers MG Jr. Leptin keeps working, even in obesity. *Cell Metab.* 2015 Jun 2;21(6):791-2. doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.017.
28. Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and obesity/adiposity – a brief overview of recent studies. *Nutrients.* 2022 May 13;14(10):2049. doi: 10.3390/nu14102049.
29. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jul;20(7):1444-8. doi: 10.1038/oby.2011.404.
30. Sergeev IN. Vitamin D-Cellular Ca²⁺ link to obesity and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Nov;164:326-30. doi: 10.1016/j.jsmb.2015.11.008.
31. Wen J, Hong Q, Wang X, Zhu L, Wu T, Xu P, et al. The effect of maternal vitamin D deficiency during pregnancy on body fat and adipogenesis in rat offspring. *Sci Rep.* 2018 Jan 10;8(1):365. doi: 10.1038/s41598-017-18770-4.
32. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic factors and molecular mechanisms of vitamin D and obesity relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(2):89-99. doi: 10.1159/000490669.
33. Sergeev IN, Song Q. High vitamin D and calcium intakes reduce diet-induced obesity in mice by increasing adipose tissue apoptosis. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Jun;58(6):1342-8. doi: 10.1002/mnfr.201300503.
34. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20 Suppl 1:5-21. doi: 10.1111/dom.13129.
35. Lafferty RA, O'Harte FPM, Irwin N, Gault VA, Flatt PR. Proglucagon-derived peptides as therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 18;12:689678. doi: 10.3389/fendo.2021.689678.
36. Jiménez-Martí E, Hurtado-Genovés G, Aguilar-Ballester M, Martínez-Hervás S, González-Navarro H. Novel therapies for cardiometabolic disease: recent findings in studies with hormone peptide-derived G protein coupled receptor agonists. *Nutrients.* 2022 Sep 13;14(18):3775. doi: 10.3390/nu14183775.
37. Drozdovska S, Andrieieva O, Orlenko V, Andrieiev I, Pastukhova V, Mazur I, et al. Personalized strategy of obesity prevention and management based on the analysis of pathogenetic, genetic, and microbiotic factors. In: Heshmati HM, editor. *Weight Management – Challenges and Opportunities.* IntechOpen; 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.105094> [Accessed 21st December 2021].
38. Guida C, Stephen SD, Watson M, Dempster N, Larraufie P, Marjot T, et al. PYY plays a key role in the resolution of diabetes following bariatric surgery in humans. *EBioMedicine.* 2019 Feb;40:67-76. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.040.
39. Leitch VD, Brassill MJ, Rahman S, Butterfield NC, Ma P, Logan JG, et al. PYY is a negative regulator of bone mass and strength. *Bone.* 2019 Oct;127:427-35. doi: 10.1016/j.bone.2019.07.011.
40. Cunningham AL, Stephens JW, Harris DA. A review on gut microbiota: a central factor in the pathophysiology of obesity. *Lipids Health Dis.* 2021 Jul 7;20(1):65. doi: 10.1186/s12944-021-01491-z.
41. Olofsson LE, Bäckhed F. The metabolic role and therapeutic potential of the microbiome. *Endocr Rev.* 2022 Sep 26;43(5):907-26. doi: 10.1210/endrev/bnac004.
42. Hills RD Jr, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut microbiome: profound implications for diet and disease. *Nutrients.* 2019 Jul 16;11(7):1613. doi: 10.3390/nu11071613.
43. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020 Jul;28(7):1195-9. doi: 10.1002/oby.22831.
44. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev.* 2021 Feb;37(2):e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377.
45. Khalangot M, Sheichenko N, Gurianov V, Vlasenko V, Kurinna Y, Samson O, et al. Relationship between hyperglycemia, waist circumference, and the course of COVID-19: Mortality risk assessment. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022 Feb;247(3):200-6. doi: 10.1177/15353702211054452.
46. Tsybaliuk V, Tronko M, Antypkin Y, Kushnirenko S, Popova V. Diabetes mellitus in combination with COVID-19: modern views on therapy. *Reproductive Endocrinology.* 2021 Mar;57:8-20. doi: 10.18370/2309-4117.2021.57.8-20.
47. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
48. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):395-403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
49. Тронько МД, Орленко ВЛ, Курінна ЮВ, Іваськіва КЮ. Клінічні прояви синдрому пост-COVID-19. *Ендокринологія.* 2021;26(3):248-62 (Tronko MD, Orlenko VL, Kurinna YuV, Ivaskiva KYu. Clinical manifestation of post-COVID-19 syndrome. *Endokrynologia.* 2021;26(3):248-62. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.248.
50. Dong Q, Liu H, Yang D, Zhang Y. Diabetes mellitus and arthritis: is it a risk factor or comorbidity?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 May;96(18):e6627. doi: 10.1097/MD.0000000000006627.
51. Rehling T, Björkman AD, Andersen MB, Ekholm O, Molsted S. Diabetes is associated with musculoskeletal pain, osteoarthritis, osteoporosis, and rheumatoid arthritis. *J Diabetes Res.* 2019 Dec 6;2019:6324348. doi: 10.1155/2019/6324348.
52. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open.* 2015 Jun 2;1(1):e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077.
53. Shirinsky IV, Kalinovskaya NYu, Shirinsky VS. Clinical and immunological characteristics of diabetes-associated osteoarthritis. *Meditsinskaya Immunologiya.* 2015;17(1):87-92. Russian.
54. Орленко ВЛ, Тронько МД. Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. *Запорізький медичний журнал.* 2020;22(3):309-14 (Orlenko VL, Tronko MD. Clinical and biochemical markers of joint damage in patients with diabetes mellitus. *Zaporozhye Medical Journal.* 2020;22(3):309-14. Ukrainian). doi: 10.14739/2310-1210.2020.3.204896.
55. Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ, Добровинська ОВ. Маркери обміну сполучної тканини у хворих з діабетичними артропатіями. *World Science.* 2020; 2(6):45-54 (Orlenko VL, Ivaskiva KYu, Dobrovynska OV. Markers of connective tissue metabolism in patient with diabetic arthropathy. *World Science.* 2020;2(6):45-54. Ukrainian). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30062020/7112.
56. Orlenko VL, Tronko MD, Bolgarskaya SV, Yelizarova OT. Hormonal and metabolic aspects of diabetes-associated osteoarthritis. *Georgian Medical News.* 2020;4:98-105. Russian.
57. Орленко ВЛ, Тронько МД, Єлизарова ОТ. Клінічні особливості й фактори ризику діабет-асоційованих остеоартритів. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2020;16(2):130-7 (Orlenko VL, Tronko MD, Yelizarova OT. Clinical features and risk factors of diabetes-associated osteoarthritis. *Mіznarodnij endokrinologіjnj žurnal.* 2020;16(2):130-7. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201298.
58. Орленко ВЛ. Гормональні характеристики діабет-асоційованих остеоартритів. *Вісник проблем біології і медицини.* 2020;2(156):138-43 (Orlenko VL. Hormonal characteristics of diabetes-associated osteoarthritis. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine.* 2020;2(156):138-43. Ukrainian). doi: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-138-143.
59. Орленко ВЛ. Цитокинові ланки імунорегуляції діабетасоційованих остеоартритів. *Клінічна та профілактична медицина.* 2020;2(12):126-34 (Orlenko VL. Cytokine units of immunoregulation of diabetic-associated osteoarthritis. *Clinical and Preventive Medicine.* 2020;2(12):126-34. Ukrainian). doi: 10.31612/2616-4868.2(12).2020.09.
60. Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ. Остеопротегерин як можливий маркер діабетасоційованого остеоартрити. *ScienceRice: Medical Science.* 2020;3:25-32 (Orlenko VL, Ivaskiva KYu. Osteoprotgerin as a possible marker of diabetes-associated osteoarthritis. *ScienceRise: Medical Science.* 2020;3:25-32. Ukrainian). doi: 10.15587/2519-4798.2020.203735.

61. Orlenko V, Ivaskiva K, Zubkova G. Radionuclide diagnostics of joint injury in patients with diabetes. *ScienceRise: Medical Science*. 2020;4:34-40. doi: 10.15587/2519-4798.2020.208920.
62. Орленко ВЛ, Тронько КМ, Єлізарова ОТ. Деякі ревматологічні показники у хворих із діабет-асоційованими остеоартритами. *Ендокринологія*. 2020;25(1):42-8 (Orlenko VL, Tronko KM, Yelizarova OT. Some rheumatological indicators in patients with diabetes associated osteoarthritis. *Endokrynologia*. 2020;25(1):42-8. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.42.

Список скорочень

- ДО** — діабетасоційовані остеоартрити
ЖТ — жирова тканина
ІМТ — індекс маси тіла
ОА — остеоартрит
ЦД — цукровий діабет
ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу
ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу
АСЕ2 — ангіотензинперетворюючий фермент 2
COVID-19 — коронавірусна інфекція
GLP-1 — глюкагоноподібний пептид-1
НbA1c — глікований гемоглобін
PYY — пептид тирозин-тирозин
RBP-4 — ретинолзв'язувальний білок-4

Improved methods for treatment of patients with obesity based on the study of some pathogenetic factors of this disease

V.L. Orlenko, K.Yu. Ivaskiva, O.V. Dobrovynska, K.M. Tronko, S.V. Bolgarska, H.O. Prohorova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine»

Abstract. The article summarizes and analyzes the material devoted to the study of pathogenetic links in the development of obesity to improve the methods of early prevention and treatment. **The purpose** of the work: to optimize the identification of risk factors for the development of obesity in patients to prevent its progression and develop the methods of prevention and treatment. **Subject:** obesity, type 2 diabetes (T2D), insulin resistance, diabetic retinopathy, leptin levels, retinol binding protein-4 (RBP-4), glucagon-like peptide (GLP-1), peptide tyrosine-tyrosine (PYY), degree of 25-OH-D deficiency. **Material and methods:** biochemical, immunoenzymatic, instrumental, statistical. **The results.** The levels and relationships of incretins, namely GLP-1, leptin and RBP-4 adipokines, neurotransmitters (PYY) in overweight patients against the background of carbohydrate metabolism disorders were studied. For T2D patients with increased body weight and obesity, the predominance of the abdominal type of adipose tissue distribution has been established. It has been proven that this category of patients is characterized by an increase in leptin levels and a decrease in 25-OH-D levels against the background of increased insulin resistance, regardless of the obesity degree. It has been proven that the level of leptin and 25-OH-D in the blood serum depends on the compensation of the underlying disease; these figures are likely to decrease in

patients with decompensated diabetes mellitus — with an HbA1c level > 8.5%. A decrease in PYY and GLP-1 levels was established for patients with T2D on the background of obesity, which can be a prognostic negative factor for eating disorders and weight gain. A relationship between 25-OH-D and PYY indicators was established ($r=0.67$; $p<0.001$). In the study of the intestinal microbiota, it was shown that patients with obesity had a lower microbiota diversity, a decrease in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio, and an increase in anaerobic flora. Therefore, changes in the microbiota can be an important factor in the development and progression of obesity. A high prevalence of diabetes-associated osteoarthritis with dominant localization in the upper limbs was established: in 74.5% of patients with type 1 diabetes — mainly in the form of oligoarthritis, in 78.2% of patients with type 2 diabetes (T2D) — in the form of polyarthritis. The risk factors for the development of diabetes-associated osteoarthritis were identified and substantiated: patient age, HbA1c level, body mass index, and duration of the underlying disease. **Conclusions.** Thus, the predominance of the abdominal type of adipose tissue distribution with an increase in the level of leptin and a decrease in 25-OH-D against the background of increased indicators of insulin resistance, regardless of the obesity degree, was established in patients with T2D. A decrease in PYY and a significant decrease in GLP-1 levels may be negative predictors of eating disorders and weight gain. The presence of a high prevalence of diabetes-associated osteoarthritis in patients with diabetes mellitus has been established. Modifying factors in the development of arthropathy for patients with both types of diabetes mellitus are the levels of HbA1c and body mass index, therefore, measures to prevent diabetes-associated osteoarthritis should be based on maintaining optimal levels of these indicators to compensate for diabetes mellitus. It has been shown that metabolic disorders are a significant factor that negatively affecting the course of the COVID-19 infection and its possible complications. The consequences are especially dangerous for people with newly diagnosed and untreated diabetes, overweight and obesity. It has been established that T2D can be considered a risk factor for post-Covid syndrome in patients who have recovered from COVID-19. Therefore, weight gain in patients with diabetes mellitus is an important aggravating factor in the course of the underlying disease and its complications and requires a special approach in the complex treatment of such patients.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus.

Для цитування: Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ, Добровинська ОВ, Тронько КМ, Болгарська СВ, Прохорова ГО. Удосконалені методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання. *Ендокринологія*. 2023;28(2):136-150. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.136.

Адреса для листування: Орленко Валерія Леонідівна, orleva@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Орленко Валерія Леонідівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувач науково-консультативного

Прикладні дослідження

відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Іваськіва Катерина Юрївна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник науково-консультативного відділу амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0003-1680-4663; Добровинська Олена Вячеславівна, канд. мед. наук, науковий співробітник науково-консультативного відділу амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0001-7689-9946; Тронько Катерина Миколаївна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник науково-консультативного відділу амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0003-2704-281X; Болгарська Світлана Вікторівна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник науково-консультативного відділу амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0002-3089-4848; Прохорова Ганна Олександрівна, аспірант науково-консультативного відділу амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0009-0009-8623-1814.

Особистий внесок: Оrlenko В.Л. — концепція та дизайн дослідження, аналіз результатів, підготовка та написання статті; Іваськіва К.Ю. — написання, редагування статті; Добровинська О.В. — проведення досліджень, аналіз результатів досліджень та даних літератури, написання фрагмента статті; Тронько К.М. — збір даних літератури, аналіз та обробка матеріалу, інтерпретація даних; Болгарська С.В. — проведення досліджень, аналіз результатів досліджень та даних літератури, написання фрагмента статті; Прохорова Г.О. — проведення досліджень, аналіз результатів.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Удосконалити методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100644).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 17.03.2023 р.; перероблена 24.04.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

For citation: Orlenko VL, Ivaskiva KYu, Dobrovynska OV, Tronko KM, Bolgarska SV, Prohorova GO. Improved methods for treatment of patients with obesity based on the study of some pathogenetic

factors of this disease. Endokrynologia. 2023;28(2):136-150. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.136.

Correspondence address: Orlenko Valeriia Leonidivna, orleva@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Orlenko Valeriia Leonidivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Ivaskiva Kateryna Yuriivna, Cand. Sci (Medicine), Senior Researcher of the Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0003-1680-4663; Dobrovynska Olena Vyacheslavivna, Cand. Sci (Medicine), Researcher of the Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0001-7689-9946; Tronko Kateryna Mykolaivna, Cand. Sci (Medicine), Senior Researcher of the Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0003-2704-281X; Bolgarska Svitlana Viktorivna, Cand. Sci (Medicine), Senior Researcher of the Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0002-3089-4848; Prohorova Ganna Olexandrivna, PhD student of the Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0009-0009-8623-1814.

Personal contribution: Orlenko V.L. — research concept and design, analysis of results, preparation and writing of the article, Ivaskiva K.Yu. — writing, editing an article; Dobrovynska O.V. — conducting research, analyzing research results and literature data, writing a fragment of an article; Tronko K.M. — collection of literature data, analysis, processing and interpretation of results; Bolgarska S.V. — conducting research, analyzing research results and literature data, writing a fragment of an article; Prohorova G.O. — conducting research, analysis of results.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «To improve the methods of treatment of obese patients based on the study of some pathogenetic factors of this disease» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100644).

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received March 17, 2023; revised April 24, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.151

Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування*

Г.М. Терехова,
Ю.В. Булдігіна,
Т.В. Федько,
В.М. Клочкова,
Л.С. Страфун,
З.Г. Лисова,
І.І. Савосько,
Г.А. Замотаєва,
Є.А. Шовковий

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У статті узагальнено та проаналізовано матеріал багаторічних досліджень деяких аспектів патогенезу, клінічного перебігу, лікування, особливостей довготривалого спостереження хворих на автоімунну офтальмопатію (АО). АО — автоімунне захворювання, що характеризується комплексним ураженням тканин орбіти та супроводжується змінами функціонування органу зору. Патогенез АО тісно пов'язаний із патологією щитоподібної залози (ЩЗ), у 90% випадків АО поєднується з дифузним токсичним зобом (ДТЗ), і лише в 10% із тиреоїдитом Хашимото, але може перебігати і як незалежне захворювання. За різними даними, АО зустрічається з частотою від 5 до 20% усіх випадків ДТЗ. Жінки хворіють у 4 рази частіше ніж чоловіки, переважно у віці від 40 до 60 років. Цитокіни беруть активну участь у розвитку АО при ДТЗ. Так, було виявлено гіперекспресію

* Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100642)

© Г.М. Терехова, Ю.В. Булдігіна, Т.В. Федько, В.М. Клочкова, Л.С. Страфун, З.Г. Лисова, І.І. Савосько, Г.А. Замотаєва, Є.А. Шовковий

Прикладні дослідження

інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10), фактора некрозу пухлин (ФНП), які зростають у кілька разів при активній стадії АО, однак, залишаються дискусійними питання щодо специфічності цитокінів при АО, ще й досі недостатньо вивченим залишається патогенез АО, ефективність різних методів лікування цієї недуги. Селен та вітамін D₃ беруть участь у розвитку автоімунних захворювань, питання ролі змін рівня селену та вітаміну D₃ в крові хворих на АО та участь їх у патогенезі змін у тканинах орбіт до кінця не з'ясоване. Актуальною проблемою є дослідження результатів лікування АО за ДТЗ та створення новітніх схем профілактики й лікування. **Мета** — на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та оцінки віддалених результатів, оптимізувати лікування ДТЗ з АО. **Об'єкт дослідження:** віддалені результати лікування хворих на ДТЗ з АО, процеси лікування АО. **Матеріал та методи:** анкетування, клінічні, магніторезонансна томографія (МРТ), ультразвукове дослідження (УЗД) орбіт, гормональні, імуноферментні, біохімічні. **Результати.** Проведено обстеження хворих на ДТЗ з АО. Визначення функціонального стану ЩЗ показало, що еутиреоз мав місце в 65% пацієнтів, гіпертиреоз у 18%, а субклінічний гіпертиреоз у 17%, показник стимулюючих антитіл до рецептора тиреотропного гормону (рТТГ) вірогідно перевищував нормальні значення. Рівень прозапальних цитокінів — ІЛ-1 β вірогідно ($p < 0,05$) зростав у пацієнтів із ДТЗ, порівняно з контрольною групою здорових осіб. У хворих на активну стадію АО концентрація ІЛ-1 β вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала цей показник у групі пацієнтів без АО, що може вказувати на специфічність цього цитокіну як маркера активності запального автоімунного процесу в орбітах. Більшість хворих на АО мали III-IV стадію перебігу за класифікацією NOSPECS (**N**o symptoms or signs, **O**nly signs, **S**oft tissue symptoms and signs, **P**roptosis, **E**xtraocular muscle involvement, **C**orneal involvement and **S**ight loss due to optic neuropathy) і шкалою клінічної активності (**C**linical **A**ctivity **S**core, CAS) — 5,2 бала (активну форму АО). УЗД орбіт виявило, що у всіх хворих структура очних м'язів була гіпоехогенною та наявне підвищення рівня ФНП- α). Порівняння розмірів м'язів орбіти за даними УЗД та МРТ виявило значущі відмінності, товщина внутрішнього, зовнішнього, верхнього та нижнього прямих м'язів, як правої, так і лівої орбіти, були вірогідно більшими за даними МРТ порівняно з УЗД ($p < 0,05$). Після хірургічного лікування ДТЗ з АО рівень антитіл до рТТГ (АТрТТГ) та ФНП- α вірогідно зменшується вже через 6 місяців, а мінімального рівня вони досягали через 24 місяці. У 14,3% хворих значно зменшуються клінічні прояви АО, що проявлялося в зникненні спонтанного ретробульбарного болю, періорбітального набряку, гіперемії кон'юнктиви та хемозу. Проведено лікування хворих з активним поступальним перебігом АО на тлі ДТЗ селективним імуносупресантом мофетилмікофенілатом (2-морфоліноетиловий ефір мікофенольної кислоти, МФК). Отримано виразний позитивний ефект відносно зменшення проявів активності АО за шкалою CAS, лікування приводило до зменшення рівня АТрТТГ та С-реактивного білка. **Висновки.** Розроблено, удосконалено та апробовано сучасний алгоритм діагностики та лікування ДТЗ з АО, що дасть змогу персоналізовано підходити до планування програм спостереження та лікування хворих.

Ключові слова: автоімунна офтальмопатія, антитіла до рецептора тиреотропного гормону, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-10, дифузний токсичний зоб, лікування, профілактика.

Огляд літератури

АО (офтальмопатія Грейвса, ендокринна орбітопатія, злоякісний екзофтальм, тиреотоксична офтальмопатія) — автоімунне захворювання, що характеризується комплексним ураженням тканин орбіти й супроводжується інфільтрацією, набряком і проліферацією жирової клітковини ретробульбарного простору (ЖК РБП), м'язів та сполучної тканини. Патогенез АО тісно пов'язаний з автоімунними захворюваннями ЩЗ (АЗЩЗ): у 90% випадків АО поєднується з ДТЗ, і лише в 10% з тиреоїдитом Хашимото,

але може перебігати і як незалежне від патології ЩЗ захворювання. За різними даними, у пацієнтів із ДТЗ АО зустрічається з частотою від 5 до 20% [1]. Жінки хворіють у 4 рази частіше ніж чоловіки, переважно у віці від 40 до 60 років [2]. Відомо, що ДТЗ — це АЗЩЗ. Стимулюючі автоантитіла при ДТЗ активують рТТГ, що призводить до гіперплазії та гіперфункції ЩЗ [3]. При АО центральною мішенню імунної реактивності є орбітальні фібробласти, що експресують відносно високий рівень функціонального рТТГ. Стимулюючі АТрТТГ зв'язуються з рТТГ, який також взаємодіє з

рецепторами інсуліноподібного фактора росту 1 на поверхні тиреоцитів і на орбітальних фібробластах, у результаті чого відбувається активація сигнальних шляхів обох рецепторів із подальшим розвитком патологічного процесу [3-4].

У літературі висвітлено багато потенційних факторів, що впливають на ініціацію і прогресування АЗЩЗ, таких як генетична схильність, вплив зовнішніх тригерів (йоду, селену, препаратів, що містять інтерферон), радіоактивного опромінення, паління, вірусних інфекцій, стресу та хімічних речовин [5-6].

У тиреоїдології виділяють два основних АЗЩЗ, що можуть супроводжуватись розвитком АО, а саме ДТЗ та автоімунний тиреоїдит, які є найчастішими причинами порушення функції ЩЗ. Натепер ДТЗ розглядають як класичне АЗЩЗ, в основі патогенезу якого є синтез та зв'язування АТрТТГ з α -субодиницею рТТГ на мембрані тиреоцита, що веде до активації аденілатциклази та підвищення рівня внутрішньоклітинної цАМФ, результатом чого є фосфорилування протейнінази А та активація різних транскрипційних факторів. Ці процеси спричиняють збільшення захвату йоду, посилення синтезу тиреоїдної пероксидази й тиреоглобуліну та, у кінцевому результаті, гіперфункцію ЩЗ [7-8]. Крім тиреоцитів, рТТГ також експресуються на фібробластах і преадипоцитах тканин орбіт, зв'язуються з АТрТТГ, що запускає хронічний запальний каскад, який закінчується формуванням інфільтрату з активованих Т-клітин, із надмірним синтезом у ньому цитокінів (в основному ІЛ-1, ФНП- α та інтерферону- γ), які, своєю чергою, активують секрецію глікозаміногліканів у орбітальних фібробластах, індукуючи надалі фіброз і набряк [9-13].

Лікування ДТЗ з АО передбачає обов'язкову ліквідацію тиреотоксикозу (досягнення стійкого еутиреозу) із подальшим лікуванням АО за протоколами Європейської групи з вивчення офтальмопатії Грейвса (European Group on Graves' orbitopathy, EUGOGO), які сьогодні рекомендують терапію глюкокортикоїдами в комбінації з цитостатичними препаратами та інгібіторами тирозинкінази (Ритуксімаб) [14-16]. На жаль, немає можливості досягти імунної ремісії на тлі тривалої медикаментозної терапії: у частини хворих зберігається висока

концентрація АТрТТГ, що часто поєднується з великими розмірами зоба. У таких випадках обирається хірургічне втручання в обсязі тиреоїдектомії для швидкої ліквідації тиреотоксикозу та усунення компресії органів ший [17-20]. Залишаються питання, в якій частині хворих нормалізується стан органу зору після проведення тиреоїдектомії, та коли ми можемо очікувати зменшення вмісту АТрТТГ у крові після хірургічного втручання (тиреоїдектомії) для ефективнішого лікування АО.

Діагностика АО на сучасному етапі, окрім загальних офтальмологічних процедур, включає оцінку за даними УЗД стану тканин орбіт, проведення комп'ютерної томографії або МРТ орбіт і визначення антитіл, специфічних до тканин орбіт [21]. Методи візуалізації дозволяють оцінити структуру різних відділів органу зору, зокрема: довжину ретробульбарного простору, товщину, щільність та структуру око-рухових м'язів, також важливим є можливість виявляти розвиток початкових проявів фіброзу. Слід зазначити переваги методу МРТ тканин орбіт над комп'ютерною томографією — відсутність фактора опромінення органів, можливість детальної оцінки структур орбіти та здатність виявляти найменші початкові прояви фіброзу тканин орбіти, що є визначальним для вибору тактики лікування офтальмопатії. Обов'язковим є проведення комп'ютерної томографії/МРТ тканин орбіт при однобічному екзофтальмі, що нагально диктує необхідність виключення наявності пухлин орбіт або головного мозку у хворих. Загальноприйнятих показань для вибору методу візуалізації тканин орбіт на сьогодні нема, тому порівняльна оцінка можливостей різних методик є дуже важливою.

Вибір тактики лікування АО у хворих на ДТЗ залежить від вираженості та тяжкості її клінічних проявів. Існують загальні принципи лікування, які включають довготривале збереження стану еутиреозу у хворих на ДТЗ, відмову від паління, обмеження вживання солоних, гострих харчових продуктів, обмеження споживання рідини, обов'язкове носіння сонцезахисних окулярів і застосування очних крапель, дія яких спрямована на зволоження склери та кон'юнктиви.

Комплексне лікування хворих на ДТЗ з АО передбачає використання імуносупресивної

Прикладні дослідження

терапії препаратами глюкокортикоїдів. Найбільш поширеним на сьогодні препаратом, що використовується для довготривалого лікування хворих на ДТЗ з АО в активній фазі є метилпреднізолон. Ефективність використання метилпреднізолону в якості пульс-терапії для лікування АО, визначення впливу різних схем дозування цього препарату на перебіг АО в Україні та світі вивчені недостатньо. Радикальним методом лікування ДТЗ з АО вважається своєчасне проведення хірургічного лікування в обсязі тиреоїдектомії [20].

На теперішній час проведено низку досліджень комплексного комбінованого лікування АО за ДТЗ [22]. Оpubліковано матеріали тривалого спостереження за 174 пацієнтами з ДТЗ та активною АО важкого перебігу. Хворі були розподілені на дві групи в залежності від типу лікування. До першої групи увійшли такі, що отримували тиреостатичну терапію і МФК — потужний селективний неконкурентний і зворотний інгібітор інозинмонофосфатдегідрогенази, що пригнічує синтез гуанозинових нуклеотидів *de novo*. МФК має більш виражену цитостатичну дію на лімфоцити, ніж на інші клітини, оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів великою мірою залежить від синтезу пуринів *de novo*, тоді як клітини інших типів можуть переходити на обхідні шляхи метаболізму. Препарат застосовується в лікуванні багатьох аутоімунних захворювань та як цитостатична терапія після трансплантації органів. До другої групи увійшли хворі, які отримували лікування препаратами глюкокортикоїдів. Результати оцінювали через 12 та 24 тижні від початку лікування за такими показниками: клінічний перебіг АО за даними CAS, визначення гостроти проявів АО, стан м'яких тканин орбіти, виразність проптозу, диплопії та регресу очних проявів протягом лікування, дані офтальмологічного огляду й УЗД тканин орбіт.

Позитивні результати лікування відмічені в переважній більшості хворих, що отримували лікування глюкокортикоїдами (91,3%) [22]. У групі пацієнтів, які лікувалися за допомогою препарату МФК було продемонстровано вірогідно кращий результат від терапії стосовно регресу проявів АО за даними CAS, значного зменшення виразності проптозу та диплопії. Після припинення курсового лікування в цій

групі хворих не відзначалося реактивації та загострення проявів АО, тоді як у групі пацієнтів, що отримували глюкокортикоїди, після припинення активного лікування поступово розвивалися рецидиви проявів АО. Побічні ефекти від лікування спостерігалися в 4 із 80 пацієнтів, що отримували лікування МФК (5%). Також у цій групі хворих спостерігалася зміна виразності клінічних проявів АО від важкого ступеня до помірного. Тяжкі побічні реакції від лікування спостерігалися тільки в одного хворого, який отримував лікування глюкокортикоїдами; у групі пацієнтів, що отримували лікування МФК, таких реакцій не відзначалося. Зроблено висновок, що лікування хворих на АО при ДТЗ препаратом МФК є більш ефективним відносно покращення їх стану та регресу проявів АО від тяжкого перебігу до помірного і, навіть, легкого.

Kahaly G.J. та співавт. у великому рандомізованому клінічному дослідженні засвідчили ефективність додавання препарату МФК стосовно регресу проявів АО та покращення показників якості життя [23]. Виявлено, що в пацієнтів з активною АО на тлі ДТЗ середнього та важкого ступеня додавання помірної добової дози МФК до встановленої помірної разової та кумулятивної дози метилпреднізолону було безпечним, добре переносилося та призвело до значного підвищення якості життя, оскільки покращувалися також офтальмологічні симптоми та ознаки [24-26].

Таким чином, у фокусі сучасних напрямків клінічних досліджень комбінованого лікування АО з'являються нові препарати різних груп, основними ефектами застосування яких є активний вплив на імунологічний статус пацієнтів та регрес змін з боку тканин орбіт.

Результати власних досліджень

Із метою визначення загального стану хворих на ДТЗ з АО та оцінки якості їх життя проведено аналіз самооцінки стану здоров'я пацієнтами на основі даних анкетування. Використовувалися стандартні анкети для самооцінки рівня здоров'я, запропоновані Всесвітньою організацією охорони здоров'я — зокрема, опитувальник загального здоров'я (General Health Questionnaire, GHQ-28) для визначення соматоформних симптомів, тривоги/безсоння,

соціальної дисфункції та тяжкої депресії [27]. З метою оцінки ступеня тривожності та депресії використовували шкалу самооцінки депресії Зунга (Zung Self-Rating Depression Scale, SDS) для визначення прихованих і маніфестних форм депресивних розладів [28]. Хворі заповнювали анкети самостійно, а результати аналізувалися після завершення лікування. Дослідження проведене усім хворим до початку лікування, після досягнення еутиреоїдного стану, після операції та через 12 місяців.

Аналіз отриманих анкет показав, що 45% хворих оцінили стан свого здоров'я як задовільний, переважна більшість пацієнтів вважали стан свого здоров'я середньотяжким і тяжким (55% хворих). Обстежувані хворі помічали зміни своєї зовнішності (95% випадків), зниження працездатності (88%), зниження гостроти зору (98%), погіршення настрою та зниження здатності сприйняття інформації (96%). Практично усі обстежені відмітили зміни настрою, емоційну лабільність. Усі хворі відповіли, що більшість часу не вважають себе задоволеними та дуже рідко щасливими. Таким чином, можна зробити висновок про зниження самооцінки та якості життя у хворих на ДТЗ, ускладнений АО.

Позитивна динаміка самооцінки рівня здоров'я хворих відмічена після досягнення еутиреоїдного стану. Дані анкетування показали, що 62% хворих визначали стан свого здоров'я як добрий, а 38% осіб відмічали задовільний стан здоров'я. 15% хворих вказували на швидкоплинні зміни настрою та зниження здатності сприйняття інформації.

При клінічному обстеженні хворих виявлено, що у всіх були наявними клінічні ознаки тиреотоксикозу, збільшення розмірів ЩЗ до I–II ступеня (за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я 2004 року). За даними УЗД, об'єм ЩЗ становив від 16,9 см³ до 87,5 см³, у середньому – 24,6±1,1 см³. При аналізі результатів клінічного та інструментального обстеження виявлені наступні кардіальні прояви: тахікардія (100% випадків), підвищення пульсової амплітуди (100%), пролапс мітрального клапана (10%), високий пульсовий артеріальний тиск (100%), екстрасистолічна аритмія (40%), збільшення швидкості кровоплину (підвищення хвилинного об'єму серця) (40%) і мерехтлива аритмія (пароксизмальна

форма) (20%). Серед обстежених осіб із ДТЗ і АО переважали жінки середнього віку. Клінічне обстеження стану орбіт виявило, що більшість осіб мали III–IV стадію АО за NOSPECS і активність за CAS складала 2,64 бала (неактивна АО); 49 осіб мали активну форму АО – активність за CAS – 5,20 бала. Рівень АТрТТГ очікувано перевищував нормальні значення і становив 11,07±1,03 Од/л при нормі <0,55 Од/л, що підтверджувало наявність ДТЗ.

Усім пацієнтам було проведено УЗД орбіт, за результатами якого спостерігалось типове розташування кришталика та нормальні розміри хоріоретинального комплексу. Субдуральний простір зорового нерва також був незмінений у 100% пацієнтів. Набряк ЖК РБП спостерігався в 49 хворих з активною формою АО, а його поєднання з набряком повік – у 4 пацієнтів; фіброз ЖК РБП спостерігався у 21 пацієнта, його поєднання з фіброзом м'язів – у 30 осіб. Розміри м'язів орбіти знаходились у межах референсних значень, не дивлячись на те, що в 49 пацієнтів спостерігалась активна форма АО. Треба зазначити, що структура м'язів була гіпоехогенною в 100% хворих.

Надалі проаналізовано результати УЗД та МРТ, що були виконані у хворих з активною формою АО (49 осіб), серед яких було 38 жінок і 11 чоловіків. Порівнювали розміри ЖК РБП та товщину м'язів орбіт, отриманих за допомогою різних інструментальних методів. Виявлено, що ці показники значуще відрізняються. Так, розміри внутрішнього, зовнішнього, верхнього та нижнього прямих м'язів, як правої, так і лівої орбіти, були вірогідно більшими за даними МРТ порівняно з УЗД ($p < 0,05$), яке демонструвало нормальні розміри останніх. Таким чином, УЗД є достатньо точним методом для вимірювання розміру ЖК РБП, але не відображає реальну товщину м'язів орбіт, задля вимірювання яких МРТ має значну перевагу.

Проведене дослідження дозволило оцінити можливості УЗД в діагностиці АО. За допомогою УЗД чітко встановлено розміри ЖК РБП, оцінено стан кришталика, хоріоретинального комплексу, а також наявність фіброзу чи набряку тканин. Отримані значення збігалися з клінічними проявами захворювання та

Прикладні дослідження

активністю патологічного процесу за CAS. Такі результати збігаються з даними інших дослідників, які повідомляють про ефективність УЗД для виявлення патологічних змін орбіт при АО [24].

При аналізі розмірів м'язів орбіти ми не побачили збільшення їхньої товщини, яке могло бути притаманним активній формі захворювання. Надалі хворі з активною стадією АО були направлені на МРТ, результати якої порівняли з отриманими при УЗД. Порівнюючи розміри м'язів орбіти, виявили вірогідну різницю ($p < 0,05$) між результатами УЗД та МРТ. Товщина м'язів орбіти значно перевищувала нормальні показники по всім чотирьом м'язам ока і вірогідно перевищувала значення, які були отримані при УЗД.

Ці дані збігаються з результатами інших дослідників, які також спостерігали значні розбіжності в розмірах м'язів орбіти при порівнянні результатів двох методів [11, 14, 17]. Таким чином, УЗД орбіт є інформативним методом при АО для оцінки стану ЖК РБП, наявності в ньому фіброзу чи набряку, що дозволяє визначитись з тактикою лікування. Також цей метод може бути інформативним для диференційної діагностики та при контролі ефективності лікування АО. Однак УЗД не є інформативним для визначення розмірів м'язів орбіти, особливо при активній стадії АО. Тому при активній стадії АО для точного визначення товщини м'язів орбіти доцільно використовувати МРТ.

В останнє десятиріччя активно вивчається роль цитокінів у патогенезі захворювань ЩЗ, зокрема аутоімунних. Це зумовлено надзвичайно широким спектром біологічної дії цитокінів, які регулюють гемопоез, імунну відповідь та запальні процеси.

Характер імунологічної відповіді, її результат та наслідки значною мірою залежать від співвідношення прозапальних чинників, та факторів, що його гальмують. Ключовим прозапальним цитокіном є ІЛ-1, одним з основних протизапальних медіаторів вважається — ІЛ-10. ІЛ-1 є плейотропним прозапальним цитокіном, який відіграє фундаментальну роль у патогенезі багатьох гострих та хронічних імунозапальних захворювань. Його ефект, головним чином, пов'язаний зі збільшенням синтезу білків гострої фази, пірогенних субстанцій,

простагландинів, колагену та здатністю впливати на ендотелій судин [29].

Родина ІЛ-1 включає 11 структурно гомологічних молекул, що відрізняються спектром біологічної активності. Найбільш значущі — протеїни агоністи — ІЛ-1 α і ІЛ-1 β . ІЛ-1 α здебільшого перебуває як внутрішньоклітинний попередник або у зв'язаній із мембраною формі, переважно активує Т-лімфоцити, діє аутокринним та паракринним шляхом [30]. ІЛ-1 β є багатофункціональним цитокіном із широким спектром дії, активний виключно в секреторній формі та робить суттєвий внесок у формування «загальних» симптомів запалення. Синтез ІЛ-1 β здійснюється багатьма клітинами організму, але переважно, активованими макрофагами, стимульованими В-клітинами й фібробластами, та ініціюється різноманітними патогенними стимулами. ІЛ-1 β індукує синтез інших прозапальних цитокінів, таких як ФНП і ІЛ-6, низькомолекулярних медіаторів запалення, хемокінів, експресію молекул адгезії на лейкоцитах та ендотеліальних клітинах. Окрім суто «прозапальних» ефектів, ІЛ-1 β бере участь у регуляції адаптивної імунної відповіді через вплив на Т-хелпери 1 і Т-хелпери 17. Гіперпродукція ІЛ-1 β асоціюється з багатьма аутоімунними захворюваннями, що характеризуються розвитком тяжких локальних і системних запальних процесів [31].

ІЛ-10 є ключовим у групі протизапальних цитокінів, забезпечуючи баланс між необхідним та патологічним запаленням. ІЛ-10 продукується широким спектром клітин як мієлоїдного, так і лімфоїдного ряду: макрофагами, моноцитами, нейтрофілами, тучними й дендритними клітинами, активованими Т- і В-лімфоцитами, а також рядом не гематопетичних клітин, включаючи епітеліальні та пухлинні [32]. Цитокіни сімейства ІЛ-10 виконують важливі функції щодо підтримки гомеостазу тканин під час інфекційного процесу та запалення шляхом обмеження надмірних запальних реакцій, посилення вродженого імунітету та стимулювання відновлення тканин. Рецептори до ІЛ-10 експресуються на поверхні багатьох клітин, але головними мішенями його дії є антигенпрезентуючі клітини й лімфоцити. Супресорний ефект ІЛ-10 реалізується через блокування синтезу прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β і ІЛ-6), хемокінів

та молекул адгезії, а також пригнічення ефекторних функцій макрофагів, Т-клітин та натуральних кілерів. ІЛ-10 гальмує дозрівання дендритних клітин, перешкоджає експресії молекул головного комплексу гістосумісності II класу і стимулює активність Foxp3+ регуляторних клітин, що також обмежує запальний процес [30].

Визначення цитокінів здійснено в 43 пацієнтів із ДТЗ, серед яких було 33 жінки та 10 чоловіків віком від 18 до 71 року. Пацієнти були поділені на дві групи, залежно від наявності АО: 24 хворих з АО та 19 — без АО. Усі обстежені отримували тривалу тиреостатичну терапію і знаходились у стані медикаментозної компенсації на момент обстеження. У всіх пацієнтів групи хворих на ДТЗ з АО відмічено активний перебіг захворювання, який відповідав оцінкам за шкалою CAS більше ніж три бали.

Оцінка гормональних показників у хворих обох груп не виявила відмінностей у рівнях ТТГ, вільних тироксину та трийодтироніну. Розміри ЩЗ у пацієнтів обох груп значно перевищували референтні значення і не відрізнялись при порівнянні між групами.

Дослідження концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β продемонструвало, що в пацієнтів обох груп показник вірогідно перевищував результати контрольної групи ($p < 0,05$). Встановлено, що рівень концентрації ІЛ-1 β був вірогідно вищим у пацієнтів з АО порівняно з хворими без АО. Концентрація ІЛ-10 у пацієнтів обох груп вірогідно перевищувала значення цього показника в контрольній групі. Не було виявлено вірогідної різниці при порівнянні вмісту ІЛ-10 між групами.

Також, не було виявлено вірогідної різниці в значеннях АТПО у хворих обох груп. Показники АТрТТГ перевищували референтні значення в обох групах хворих, а при порівнянні результатів між групами було виявлено вірогідне збільшення цього показника в пацієнтів з АО — $7,32 \pm 1,68$ Од/л проти $3,76 \pm 0,20$ Од/л ($p = 0,04$). Отримані результати є очікуваними та збігаються з даними літературних джерел, оскільки рівень АТрТТГ є діагностичним маркером активності автоімунного процесу при АО.

Виявлене вірогідне підвищення концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та АТрТТГ у пацієнтів із ДТЗ і АО порівняно з пацієнтами без АО ($p < 0,05$), що може свідчити про

специфічність цього показника як діагностичного маркера при автоімунному процесі в орбітах.

Отримані в процесі роботи результати подібні до даних інших авторів, які вказують на активацію орбітальних фібробластів при АО, що здатні секретувати прозапальні цитокіни ІЛ-1 β , ІЛ-1 α , ІЛ-6 і ІЛ-8 на тлі активного перебігу запалення в орбітах [33].

Відомо, що ІЛ-10 є цитокіном, який не тільки пригнічує гуморальний імунітет, але й стимулює гуморальну реакцію. Було виявлено вірогідне збільшення його концентрації в обох групах пацієнтів із ДТЗ, що супроводжувалося високим рівнем АТрТТГ. При цьому різниця між групами хворих в залежності від наявності АО була відсутня. Таким чином, була відсутня очікувана відповідь — збільшення концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10 відповідно до підвищення рівня прозапального цитокіну ІЛ-1 β в групі хворих з АО.

Також подібні результати були отримані іншими авторами, які дійшли висновку, що експресія мРНК ІЛ-10 може бути збільшена при АЗЩЗ — як при ДТЗ, так і при хворобі Хашимото [34, 35]. При цьому їх дія може бути спрямована на стимуляцію проліферації В-клітин та синтез антитіл, а не на пригнічення вивільнення прозапального цитокіну.

Останні роки знаменуються проведенням численних широкомасштабних досліджень ролі дефіциту вітаміну D $_3$ та деяких мікроелементів, зокрема, селену в розвитку і прогресуванні АО у хворих на ДТЗ [36, 37].

Проспективне дослідження вмісту селену в крові здійснено в пацієнтів із ДТЗ, у 80% яких діагностовано АО. Цю групу хворих склали особи віком від 33 до 73 років (середній вік становив $48,60 \pm 4,37$ року).

При аналізі стану АО по NOSPECS 2-б клас змін спостерігався в 65% хворих, 3-а та 3-б клас — у 25% і 4-а клас — у 10%.

У групі хворих без АО більшість пацієнтів мали 1-а та 1-б класи змін (по NOSPECS), однак через те, що такі зміни не розцінюються як прояв АО, а є результатом стимулюючої дії надлишку гормонів на симпатичну нервову систему, ці хворі не були включені до групи пацієнтів з АО.

При аналізі вмісту селену в крові обстежених хворих за нормальні значення приймалися

Прикладні дослідження

рівні в межах діапазону 75-120 мкг/л, помірним дефіцитом ми вважали значення в межах 50-75 мкг/л, а рівень <50 мкг/л відповідав вираженому селенодефіциту.

Отримані результати вмісту селену в крові пацієнтів із ДТЗ та АО продемонстрували, що середній рівень селену (у цілому по групі) був значно меншим за нормальні рівні. При цьому, значення, що відповідали вираженому селенодефіциту, спостерігались у 50,0% пацієнтів, помірному – у 14,3%, а нормальні рівні селену виявлені в 35,7%.

При дослідженні вмісту селену в крові хворих із ДТЗ без АО виявлено, що середній рівень не відрізнявся від показників контрольної групи. Нормальний рівень селену мав місце в 26,7% пацієнтів, помірний селенодефіцит не спостерігався у цих хворих, а виражений дефіцит селену визначався в 73,3%.

Таким чином, у більшості пацієнтів із ДТЗ (незалежно від наявності АО) спостерігається виражений селенодефіцит, що потребує призначення селеновмісних препаратів. Однак, враховуючи той факт, що в третини хворих дефіцит цього мікроелементу не визначається, призначення таких препаратів не може бути рекомендовано всім пацієнтам із ДТЗ та АО без контролю індивідуального рівня в кожному пацієнта.

Хворі з помірним і вираженим селенодефіцитом, ймовірно, потребують різних схем призначення селеновмісних препаратів із різною тривалістю лікування. В останні роки, селеновмісні препарати стали загальнодоступним та популярним варіантом лікування легких форм АО й аутоімунних захворювань ЩЗ [38]. За відсутності надійних доказів на підтримку оптимальної тривалості споживання препаратів селену клініцисти призначають схеми їх застосування, спираючись на власні уподобання, а не за універсальним загально-визнаним протоколом. Найбільш популярною стала схема призначення препаратів селену в добовій дозі 200 мкг упродовж 3-х місяців.

Спираючись на клінічні дослідження, у 2016 році Європейська тиреоїдна асоціація (European Thyroid Association, ETA)/EUGOGO прийняли клінічні настанови по включенню такої схеми в лікування АО [39]. Серед різноманітних рекомендацій, експерти пропонують призначення препаратів селену на

6 місяців хворим із легкою АО, оскільки це покращує протікання хвороби і якість життя та запобігає прогресуванню до тяжких форм. Наразі така схема спирається на дані про еталонну дозу – це загальна кількість селену для безпечного приймання дорослою людиною, яка нормально харчується і додатково вживає 200 мкг селену на день у вигляді харчової добавки [40].

Частіше рівень селену в індивідуума не досліджується до- або протягом періоду вживання харчових добавок із селеном. Існує мала кількість повідомлень, які ґрунтуються на невеликій кількості проведених досліджень. Так, нещодавно досліджувалась біокінетика селенметіоніну у формі м'яких селенових капсул у 6 хворих із гострою ХГ і низькими рівнями селену ($61,3 \pm 12,9$ мг/л) [41]. Автори повідомляють, що після 3-місячного комбінованого лікування метимазолом і селенметіоніном (200 мг щоденно) у 4 із 6 пацієнтів рівень селену зріс до $113,3 \pm 46,3$ мг/л, а рівень селену в контрольній групі пацієнтів з еутиреозом становив $82,0 \pm 11,8$ мг/л.

Проведено визначення вітаміну D₃ в крові хворих на ДТЗ із наявною АО та без такої. Встановлено, що недостатність 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) трапляється у всіх хворих на ДТЗ ($47,63 \pm 2,48$ нмоль/л), а в пацієнтів з АО його рівень вірогідно нижчий ніж у пацієнтів без АО ($42,98 \pm 2,82$ нмоль/л проти $58,12 \pm 4,20$ нмоль/л, $p < 0,05$). Виявлено вірогідний зворотний лінійний зв'язок показника АТрТТГ з рівнем 25(OH)D у групі хворих на ДТЗ з АО ($r = -0,53$, $p < 0,05$).

Отримано переконливі дані про зниження сироваткового рівня вітаміну D у хворих на ДТЗ із наявною АО та необхідність лікування таких хворих комплексно з використанням препаратів вітаміну D [35]. Це та низка інших подібних досліджень свідчать про переконливу необхідність включення препаратів вітаміну D до комплексного лікування хворих на ДТЗ.

Досліджено результати хірургічного лікування у хворих на ДТЗ. У всіх хворих були присутні ознаки тиреотоксикозу середнього ступеня важкості. Оцінка структури ЩЗ за даними УЗД продемонструвала, що в 5,20% обстежених був відсутнім зоб, у 53,33% хворих мав місце дифузний зоб, у 25,48% – багатовузловий зоб і в 15,99% – солітарні вузли.

Об'єм ЩЗ перевищував показники контрольної групи ($p < 0,05$), у середньому становив $39,6 \pm 0,5 \text{ см}^3$ та відповідав збільшенню до II ступеня клінічно.

Оцінка передопераційного гормонального статусу хворих засвідчила компенсацію тиреотоксикозу. Рівень ТТГ у хворих у середньому по групі становив $1,2 \pm 0,3 \text{ мОд/л}$, що не відрізнялося від показників контрольної групи. Рівні вільного тироксину ($18,3 \pm 1,2 \text{ пмоль/л}$; норма: $11-23 \text{ пмоль/л}$) і вільного трийодтироніну ($4,1 \pm 1,3 \text{ пмоль/л}$; норма: $3,1-6,5 \text{ пмоль/л}$) також відповідали еутиреоїдному стану хворих перед хірургічним втручанням. Рівень АТрТТГ був підвищеним у всіх пацієнтів, яким надалі було здійснено хірургічне лікування, і становив у середньому $16,8 \pm 0,3 \text{ Од/л}$ (норма: $< 1,5 \text{ Од/л}$). Такі зміни супроводжувалися збільшенням рівня ФНП- α в сироватці крові до $7,12 \pm 1,30 \text{ пг/мл}$ при коливаннях індивідуальних показників від $4,0$ до $9,3 \text{ пг/мл}$. Імовірно, що зміни рівня ФНП- α у хворих на ДТЗ з АО можна розглядати як один з аспектів патогенезу формування змін з боку органу зору.

У передопераційному періоді хворим з АО проводили 3 внутрішньовенні інфузії метилпреднізолону сукцинату в добовому дозуванні 750 мг (довготривала інфузія на 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду $0,9\%$). Введення препарату проводилося один раз на тиждень. Перед введенням метилпреднізолону контролювали структурно-функціональний стан печінки. За цими параметрами відхилень від норми в обстежених хворих не виявлялося. Обов'язковою умовою такого лікування було визначення показників вуглеводного обміну. За відсутності змін починали проведення пульс-терапії метилпреднізолоном.

Слід зазначити, що вже після першої інфузії хворі відмічали значне покращення самопочуття — зменшувалися набряки параорбітальних тканин, прояви хемозу кон'юнктиви та несприятливі відчуття «подразнення» з боку очей. Огляд окуліста свідчив про відсутність несприятливих змін із боку очного дна, зокрема — відсутність набряку диску зорового нерва. Надалі (після третьої інфузії метилпреднізолону) зменшувався об'єм тканин орбіти.

Протягом лікування метилпреднізолоном за схемою пульс-терапії обов'язковим був контроль показників стану печінки. При проведенні обстеження хворих несприятливих змін із боку структурно-функціонального стану печінки та порушень вуглеводного обміну у хворих не виявлялося. Проведення офтальмологічного обстеження хворих показало збільшення рухливості очних яблук, зменшення виразності екзофтальму, зникнення змін із боку кон'юнктиви. У всіх хворих зберігалася адекватна гострота зору.

Проведено лікування хворих з активним прогресивним тяжким перебігом АО препаратом цитостатиків МФК. Оцінена безпечність та ефективність такої схеми лікування. Отримано виразний позитивний ефект у хворих відносно зменшення клінічних проявів активності АО за NOSPECS та шкалою CAS, а також даними УЗД тканин орбіт. Лікування призводило до зменшення імунологічних показників, рівнів АТрТТГ, ФНП- α та С-реактивного білка. Зроблено висновок про можливість включення препарату МФК до алгоритму комбінованого лікування АО важкого перебігу на тлі ДТЗ за індивідуальними показаннями.

Препарати цитостатиків мають тривалу історію використання в лікуванні АО прогресивного перебігу (так званого, «злоякісного» екзофтальму). На заваді широкого використання препаратів цієї групи ставало виникнення в процесі лікування широкого спектра важких ускладнень (від лейкопенії до ниркової недостатності). В останні десятиріччя проведення доказових досліджень засвідчило можливість лікування окремими цитостатиками і, зокрема, МФК. У нашій роботі показано виразний ефект МФК стосовно клінічних проявів АО за шкалою CAS і NOSPECS та запобіганню прогресування АО у хворих у процесі спостереження.

У хворих з активним рецидивуючим тяжким перебігом АО на тлі ДТЗ одним з ефективних радикальних методів лікування розглядають хірургічний. При неможливості досягнення стійкої ремісії тиреотоксикозу, виникненні частих загострень проявів АО, прогресуванні змін із боку органу зору та наявності ускладнень показано проведення хірургічного лікування [42]. Усім хворим було виконано хірургічне втручання в обсязі тиреоїдектомії

Прикладні дослідження

(ТЕ), після якого зафіксовано ранні хірургічні ускладнення: поопераційна кровотеча виникла в 1 пацієнта (1,43%), транзиторний гіпаратиреоз — у 2 (2,86%). Післяопераційне патогістологічне дослідження видалених тканин ЩЗ засвідчило: наявність у більшості хворих дифузного зобу з осередками базедовіфікації; поширеність раку ЩЗ становила 10,54%; злоякісні пухлини ЩЗ у 91,28% хворих були представлені папілярними карциномами, у 6,15% хворих — фолікулярними карциномами і у 2,57% — медулярними карциномами.

Після ТЕ хворим призначали препарати тиреоїдних гормонів (левотироксин) для компенсації поопераційного гіпотиреозу. Через 6, 12 і 24 місяці після хірургічного лікування досліджували рівні ТТГ, тиреоїдних гормонів та АТрТТГ. Через 6 місяців після хірургічного втручання в обсязі ТЕ результати були в межах нормальних значень, що свідчить про адекватну замісну терапію левотироксином. Концентрація АТрТТГ вірогідно зменшувалась вже через 6 місяців після ТЕ, і ця тенденція зберігалась надалі. Проте рівень АТрТТГ досягав показника здорових осіб лише через 24 місяці після ТЕ.

Результати вивчення перебігу АО через 6 і 12 місяців після хірургічного втручання засвідчили, що частково зменшилися клінічні прояви АО. Так, зафіксовано зменшення частки пацієнтів із IV стадією АО у 2,1 раза. Відповідно, збільшилася частка хворих із II стадією АО в 1,8 раза. Подібні результати отримано й щодо перерозподілу пацієнтів за ступенем активності АО: у 14,3% випадків зникли спонтанний ретробульбарний біль, періорбітальний набряк, гіперемія кон'юнктиви та хемоз. За даними екзофтальмометрії в 10 пацієнтів зафіксовано зменшення екзофтальму, але це не вплинуло на загальний результат по групі: вірогідного зменшення середнього показника екзофтальму не зафіксовано ($p > 0,05$).

За результатами УЗД орбіт встановлено, що протягом 12 місяців після ТЕ товщина ХР РБП і товщина ЖК РБП вірогідно не змінювалися.

Отже, отримані дані дозволяють стверджувати, що після ТЕ поступово зменшується активність автоімунного процесу, підтвердженням чого є зменшення концентрації АТрТТГ у крові. Рівень АТрТТГ вірогідно ($p < 0,05$)

знижувався вже через 6 місяців після ТЕ, далі ця тенденція зберігалась протягом 24 місяців. Паралельно зі зниженням рівня АТрТТГ у крові впродовж року після ТЕ значно зменшилися клінічні прояви АО в 14,3% спостережень. У цілому по групі також зменшилась активність АО (за CAS), але не виявлено вірогідних змін розмірів екзофтальму, товщини хоріоретинального комплексу та ЖК РБП.

Післяопераційне спостереження хворих засвідчило позитивну динаміку гормональних показників та метаболізму серцевого м'яза. Таким чином, якість життя хворих значно покращувалась.

Оцінка стану хворих у процесі довготривалого спостереження показала, що після операції зберігався задовільний стан у всіх хворих, які отримували терапію препаратами левотироксину, селену та вітаміну D₃, а залишкові явища АО зберігалися в частини хворих (рівні АТрТТГ незначно перевищували норму, за аналізом індивідуальних показників хворих — ці пацієнти до операції не отримували лікування за допомогою глюкокортикоїдів).

Таким чином, слід зазначити, що своєчасне проведення хворим на ДТЗ з АО хірургічного лікування в об'ємі ТЕ з використанням у передопераційній підготовці терапії глюкокортикоїдами, зокрема, метилпреднізолону за схемою пульс-терапії в комбінації з препаратами селену, дозволяє відновлювати працездатність хворих та запобігати прогресуванню зниження зорової функції та інвалідизації хворих [43].

На підставі отриманих результатів дослідження запропонований алгоритм комбінованого лікування хворих на ДТЗ з АО (рис.). Лікування АО на тлі ДТЗ залишається комплексною мультидисциплінарною проблемою. Дослідження, яке проведено, засвідчило переконливу ефективність комбінованого лікування хворих на АО при ДТЗ із використанням парентерального введення метилпреднізолону в комбінації з призначенням перорально препаратів селену і вітаміну D як передопераційної підготовки хворих на ДТЗ до наступного хірургічного лікування в обсязі ТЕ [44].

Запропонований алгоритм комбінованого лікування хворих на ДТЗ з АО дозволяє ефективно оптимізувати лікування хворих, покрово планувати тактику ведення пацієнтів з

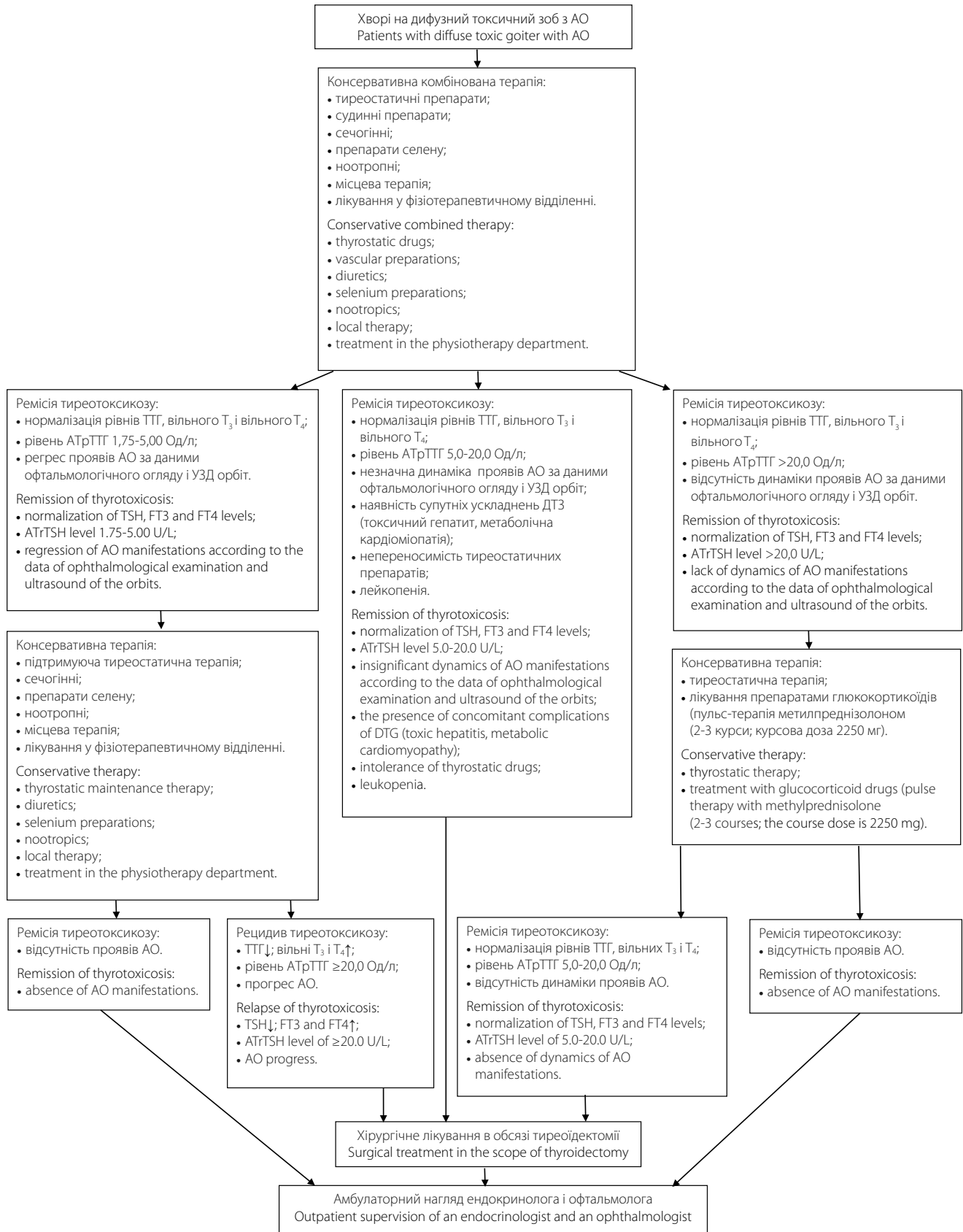


Рис. Алгоритм комбінованого лікування хворих на ДТЗ з АО.

Fig. Algorithm of combined treatment of patients with diffuse toxic goiter with autoimmune ophthalmopathy.

Прикладні дослідження

урахуванням клініко-імунологічних особливостей перебігу [45-48], своєчасно скеровувати їх на хірургічне лікування, зменшити тривалість лікування та кількість ускладнень АО. Особливої уваги при цьому заслуговують хворі на ДТЗ з виявленими при обстеженні вогнищевими утвореннями ЩЗ, які мають обстежуватися згідно зі спеціальним алгоритмом з урахуванням цитологічних особливостей утворень та наявної вірогідності виявлення різних типів пухлин ЩЗ [49-52].

Висновки

1. АО за ДТЗ призводить до значного зниження самооцінки та якості життя хворих, може ставати причиною інвалідизації працездатних людей молодого та середнього віку. Обстеження хворих на АО до лікування засвідчило зниження рівня ТТГ крові на тлі підвищених показників концентрації вільних тироксину та трийодтироніну ($p < 0,05$). У всіх хворих виявлено підвищення рівня антитіл до тиреопероксидази, стимулюючих АТрТТГ, збільшення рівня ФНП- α , а за умов проведення тиреостатичної терапії рівень стимулюючих АТрТТГ вірогідно знижується ($p < 0,05$).
2. Оцінка структури ЩЗ за даними УЗД продемонструвала, що зоб був відсутнім у 5,20% обстежених, у 53,33% хворих мав місце дифузний зоб, у 25,48% виявлено багатовузловий зоб, солітарні вузли були наявними в 15,99% осіб. За даними післяопераційного патогістологічного дослідження поширеність раку ЩЗ у хворих на ДТЗ становила 10,54%. За структурою злоякісні пухлини ЩЗ у 91,28% хворих були представлені папілярними карциномами, фолікулярні карциноми виявлені в 6,15% хворих, медулярні карциноми – у 2,56%.
3. Рівень прозапальних цитокінів ІЛ-1 β вірогідно ($p < 0,05$) зростає в пацієнтів із ДТЗ порівняно з контрольною групою здорових осіб. У хворих на активну стадію АО при ДТЗ концентрація ІЛ-1 β вірогідно перевищує цей показник у групі пацієнтів без АО, що може вказувати на специфічність цього цитокіну як маркера активності запального автоімунного процесу в орбітах. Такі метаболічні зміни супроводжувалися

низкою структурних порушень, згідно з даними УЗД тканин очних орбіт, зокрема: збільшенням об'єму ЖК РБП, набряком хоріоретинального комплексу та міопатією м'язів органу зору. Набряк ЖК РБП спостерігався в 49% пацієнтів, фіброз у 51%, що збігалось з клінічною оцінкою АО та відповідало наявним змінам рівнів АТрТТГ та ФНП- α .

4. Встановлено, що в 54% хворих на ДТЗ (незалежно від наявності АО) спостерігається виразний селенодефіцит. У обстежених хворих з АО селенодефіцит мав місце в 50% хворих. У пацієнтів без АО селенодефіцит спостерігався в 69%. Недостатність вітаміну D трапляється у всіх пацієнтів із ДТЗ, а в пацієнтів з АО його рівень вірогідно нижчий ніж у пацієнтів без АО ($p < 0,05$). Виявлено вірогідний зворотний лінійний зв'язок показника АТрТТГ із рівнем вітаміну D у загальній групі хворих з АО ($r = -0,53$, $p < 0,05$).
5. Проведення хірургічного лікування хворих на ДТЗ з АО в обсязі тиреоїдектомії призводило до покращення клінічного перебігу АО. У 14,3% хворих, відбувалося поступове зменшення рівнів АТрТТГ від 3 до 6 місяців після операції та досягають рівня здорових осіб через 24-36 місяців після хірургічного лікування ($p < 0,05$). Лікування хворих з активним прогресуючим перебігом АО на тлі ДТЗ препаратом цитостатиків МФК засвідчило виразний позитивний ефект відносно зменшення проявів активності АО за шкалою CAS, рівнів АТрТТГ та С-реактивного білка. Запропонований алгоритм комбінованого лікування хворих на ДТЗ з АО дозволяє ефективно зменшити тривалість лікування хворих та кількість ускладнень АО.

Список використаної літератури

1. Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдигіна ЮВ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Раков ОВ та ін. Лікування глюкокортикоїдами автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб. *Ендокринологія*. 2017;22(2):108-14 (Olyinyk VA, Terekhova GM, Buldygina YV, Fedko TV, Klochkova VM, Rakov OV, et al. Treatment of autoimmune ophthalmopathy in patients with diffuse toxic goiter by glucocorticoids. *Endokrynologia*. 2017;22(2):108-14. Ukrainian).
2. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
3. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for

- the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167-86. doi: 10.1159/000490384.
4. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):236-67. doi: 10.1210/er.2018-00066.
 5. Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 12;18(9):1949. doi: 10.3390/ijms18091949.
 6. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Environmental issues in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Mar 20;8:50. doi: 10.3389/fendo.2017.00050.
 7. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Current concepts in graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011 Jun;2(3):135-44. doi: 10.1177/2042018811408488.
 8. Ludgate M. Animal models of Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2000 Jan;142(1):1-8. doi: 10.1530/eje.0.1420001.
 9. Khalilzadeh O, Noshad S, Rashidi A, Amirzargar A. Graves' ophthalmopathy: a review of immunogenetics. *Curr Genomics*. 2011 Dec;12(8):564-75. doi: 10.2174/138920211798120844.
 10. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2000 Oct 26;343(17):1236-48. doi: 10.1056/NEJM200010263431707.
 11. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167-86. doi: 10.1159/000490384.
 12. Булдігіна ЮВ, Страфун ЛС, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Паньків ВІ. Діагностика й лікування тиреотоксикозу під час вагітності й у післяпологовому періоді. Фрагмент матеріалів Клінічних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації щодо діагностики й лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності й у післяпологовому періоді 2017 року. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(2):165-77 (Buldyhina YuV, Strafun LS, Terekhova HM, Shlyakhtych SL, Pankiv VI. Diagnosis and treatment of thyrotoxicosis during pregnancy and in the postpartum period. A fragment of 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(2):165-77. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166111.
 13. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1552-65. doi: 10.1056/NEJMra1510030.
 14. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2019 Feb 1;40(1):236-67. doi: 10.1210/er.2018-00066.
 15. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):142-50. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399.
 16. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
 17. Тронько МД, Большова ОВ, редактори. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2020. 368 с. (Tronko MD, Bolshova OV, editors. *Handbook of clinical endocrinology*. Kyiv, Ukraine: Publishing House Medknyga; 2020. 368 p. Ukrainian).
 18. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Савосько ІІ, Лисова ЗГ. Уміст селену, антитіл до рецептору ТТГ і їх кореляційні зв'язки в пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(5):9-14 (Buldyhina YuV, Terekhova GM, Shlyakhtych SL, Savosko II, Lysova ZH. The content selenium, antibodies to TSH receptor and their correlation in patients with Graves' disease complicated by autoimmune ophthalmopathy. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(5):9-14. doi: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212739.
 19. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital β -cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol*. 2006 Apr;154(4):511-7. doi: 10.1530/eje.1.02119.
 20. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4549-58. doi: 10.1210/jc.2012-2802.
 21. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998 Sep;228(3):320-30. doi: 10.1097/00000658-199809000-00005.
 22. Шляхтич СЛ, Антонів ВР, Вовканич АВ. Критерії визначення обсягу оперативного втручання при дифузному токсичному зобі. Хірургія України. 2015;(1):47-51 (Shlyakhtych SL, Antoniv VR, Vovkanych AV. Criteria for determining the volume of surgical intervention in diffuse toxic goiter. *Surgery of Ukraine*. 2015;(1):47-51. Ukrainian).
 23. Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Jan;84(1):115-20. doi: 10.1111/cen.12688.
 24. Ляшук ПМ, Руснак ОК, Станкова НІ, Білоока ІО, Ляшук РП, Буймістр НІ. Про віддалені результати лікування токсичного зоба. Ендокринологія. 2007;12(додаток):165 (Lyashuk VM, Rusnak OK, Stankova NI, Bilooka IO, Lyashuk RP, Buimistr NI. About long-term results of toxic goiter treatment. *Endokrynologia*. 2007;12(supplement):165. Ukrainian).
 25. Soeters MR, van Zeijl CJ, Boelen A, Kloos R, Saeed P, Vriesendorp TM, et al. Optimal management of Graves orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Neth J Med*. 2011 Jul-Aug;69(7):302-8.
 26. Melville NA. Mycophenolate add-on improves Graves' orbitopathy. *Medscape Medical news*. 2017 Oct 23. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/887447> [Accessed 20th January 2023].
 27. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO); Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol*. 2006 Sep;155(3):387-9. doi: 10.1530/eje.1.02230.
 28. Катеринчук ІІ. Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Частина 2: Ревматологія. Київ: Медкнига, 2018. 176 с. (Katerynchuk IP. Clinical assessment, diagnostic and prognostic value of laboratory test results. Part 2: Rheumatology. Kyiv, Ukraine: Publishing House Medknyga; 2018. 176 p. Ukrainian).
 29. Sterling M. General Health Questionnaire – 28 (GHQ-28). *J Physiother*. 2011;57(4):259. doi: 10.1016/S1836-9553(11)70060-1.
 30. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
 31. Techer MH, Andersen SL, Glod CA. Neuropsychiatric disorders of childhood and adolescent. In: Yudofsky SC, Hales RE, editors. *The American Psychiatric Press Textbook of Neuropsychiatry*; 3rd edition. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.; 1997. 903-40.
 32. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015 Jul;21(7):677-87. doi: 10.1038/nm.3893.
 33. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Apr;6(4):232-41. doi: 10.1038/nrrheum.2010.4.
 34. Fang S, Huang Y, Zhong S, Li Y, Zhang Y, Li Y, et al. Regulation of orbital fibrosis and adipogenesis by pathogenic Th17 cells in Graves orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Nov 1;102(11):4273-83. doi: 10.1210/jc.2017-01349.
 35. de la Vega JR, Vilaplana JC, Biro A, Hammond L, Bottazzo GF, Mirakian R. IL-10 expression in thyroid glands: protective or harmful role against thyroid autoimmunity? *Clin Exp Immunol*. 1998 Jul;113(1):126-35. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00628.x.
 36. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):142-50. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399.
 37. Heisel CJ, Riddering AL, Andrews CA, Kahana A. Serum vitamin D deficiency is an independent risk factor for thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020 Jan/Feb;36(1):17-20. doi: 10.1097/IOP.0000000000001437.

Прикладні дослідження

38. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Шляхтич СЛ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Страфун ЛС. Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією. *Ендокринологія*. 2020;25(1):5-10 (Buldygina YuV, Terekhova GM, Shlachtych SL, Fed'ko TV, Klochkova VM, Strafun LS. The results of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy. *Endokrynologia*. 2020;25(1):5-10. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.5.
39. Buldygina YuV, Terekhova GM, Strafun LS, Savosko II, Lysova ZG, Shlyakhtych SL. Assessing the efficacy of various treatment regimens for patients with endocrine ophthalmopathy associated with Graves' disease. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2022;(1):51-57. doi: 10.31288/oftalmolzh202215157.
40. Тронько МД, Большова ОВ, Ткач СМ, редактори. Мала енциклопедія ендокринології. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2022. 423 с. (Tronko MD, Bolshova OV, Tkach SM, editors. Small encyclopedia of an endocrinologist. Kyiv, Ukraine: Publishing House Medknyga; 2022. 423 p. Ukrainian).
41. Patterson BH, Levander OA. Naturally occurring selenium compounds in cancer chemoprevention trials: a workshop summary. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997 Jan;6(1):63-9.
42. Duntas LH, Boutsiadis A, Tsakris A. Impaired Metabolism of Selenomethionine in Graves' Disease: A Biokinetics Study of Soft Gel Capsule Formulation. *Horm Metab Res*. 2017 Aug;49(8):589-94. doi: 10.1055/s-0043-113573.
43. Nuttall KL. Evaluating selenium poisoning. *Ann Clin Lab Sci*. 2006 Autumn;36(4):409-20.
44. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg*. 2020 Mar;271(3):e21-e93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.
45. Buldygina YuV, Terekhova GM, Shelkova YeA, Fed'ko TV. Orbital US-based characteristics in Graves' disease-associated autoimmune ophthalmopathy. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2020;(4):8-13. doi: 10.31288/oftalmolzh20204813.
46. Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Страфун ЛС, Шляхтич СЛ, Раков ОВ. Білі плями в питаннях селенодефіциту: про місце селеновмісних препаратів у лікуванні патології щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(2):117-23 (Buldygina YuV, Terekhova GM, Strafun LS, Shlyakhtych SL, Rakov OV. White spots in the questions related to selenium deficiency: about the place of selenium-containing drugs in the treatment of thyroid pathology. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(2):117-23. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201296.
47. Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Страфун ОС, Лисова ЗГ, Савосько ІІ. Схема призначення препаратів селену при лікуванні хвороби Грейвса з автоімунною офтальмопатією. Інформаційний лист №264. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 2020. 4 с. (Terekhova GM, Buldygina YuV, Fedko TV, Klochkova VM, Strafun OS, Lysova ZG, Savosko II. Scheme of prescribing selenium drugs in the treatment of Graves' disease with autoimmune ophthalmopathy. Information letter No. 264. Kyiv, Ukraine: SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; 2020. 4 p.).
48. Степура НМ, Замотаєва ГА, Терехова ГМ, Волинець ІП. Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на дифузний токсичний зоб, ускладнений автоімунною офтальмопатією. *Ендокринологія*. 2020;25(4):305-9 (Stepura NN, Zamotayeva GA, Terekhova GN, Volynets IP. Circulating immune complexes content in patients with diffuse toxic goiter complicated with autoimmune ophthalmopathy. *Endokrynologia*. 2020;25(4):305-9. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.305.
49. Тронько МД, Страфун ЛС, Терехова ГМ, Замотаєва ГА, Пастер ІП. Цитологічно підтверджений вузловий зоб у членів Українсько-Американського когортного дослідження: дескриптивний аналіз результатів обстеження за 1998-2015 роки. *Ендокринологія*. 2022;27(1):5-20 (Tronko MD, Strafun LS, Terekhova GM, Zamotayeva HA, Pasteur IP. Cytologically confirmed node goiter in members of the Ukrainian-American cohort research: descriptive analysis of survey results for 1998-2015. *Endokrynologia*. 2022;27(1):5-20. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.5.
50. Булдігіна ЮВ, Зелінська ГВ, Тарашенко ЮМ, Болгов МЮ. Проблеми передопераційної діагностики раку щитоподібної залози при хворобі Грейвса. Проблеми ендокринної патології. 2020;74(4):26-32. (Buldygina YV, Zelinskaya AV, Tarashchenko YN., & Bolgov MY. Problems of the preoperative diagnostics of the thyroid cancer in Graves disease. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020;74(4):26-32. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2020.4.03.
51. Журнаджи ЛЮ, Булдігіна ЮВ, Чернишов СВ, Болгов МЮ, Богданова ТІ. Гістопатологічний аналіз випадкових папілярних тиреоїдних карцином при хворобі Грейвса на тлі дифузного зоба та результати післяопераційного спостереження за пацієнтами. *Ендокринологія*. 2020;25(3):207-14 (Zurnadzy LYU, Buldygina YuV, Chernyshov SV, Bolgov MYu, Bogdanova TI. Histopathological analysis of incidental papillary thyroid carcinomas in Graves' disease with diffuse goiter and results of postoperative follow-up patients *Endokrynologia*. 2020;25(3):207-14. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.207.
52. Buldygina YuV, Zelinskaya AV, Zurnadzy LYU, Tarashchenko YuM, Shlyakhtych SL, Tronko MD. Morphological features of thyroid benign focal neoplasms in Graves' diseases. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(4):213-8. doi: 10.22141/2224-0721.18.4.2022.1174.

Список скорочень:

- АЗЩЗ** — автоімунні захворювання щитоподібної залози
АО — автоімунна офтальмопатія
АТрТТГ — антитіла до рецепторів тиреотропного гормона
ДТЗ — дифузний токсичний зоб
ЖК РБП — жирова клітковина ретробульбарного простору
ІЛ — інтерлейкін
МРТ — магнітно-резонансна томографія
МФК — мофетилмікофенілат
рТТГ — рецептори тиреотропного гормону
ТЕ — тиреоїдектомія
УЗД — ультразвукове дослідження
ФНП — фактор некрозу пухлин
ЩЗ — щитоподібна залоза

Optimization of the treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy based on the analysis of clinical and immunological features of the course of the disease and long-term results of treatment

H.M. Terekhova, Yu.V. Buldygina, T.V. Fedko, V.M. Klochkova, L.S. Strafun, Z.G. Lysova, I.I. Savosko, H.A. Zamotayeva, Ye.A. Shelkova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The material of many years of research on some aspects of pathogenesis, clinical course, treatment, features of long-term observation of patients with autoimmune ophthalmopathy is summarized and analyzes in the article. Autoimmune ophthalmopathy (AO) is an autoimmune disease characterized by complex damage of orbital tissues and is accompanied by changes in the functioning of the organ of vision. The pathogenesis of AO is closely related to

autoimmune thyroid diseases (ATDs): in 90% of cases, autoimmune ophthalmopathy is combined with diffuse toxic goiter (DTG), and in only 10% with Hashimoto's thyroiditis, but it can occur independently of the thyroid pathology. According to various sources, AO occurs with a frequency of 5 to 20 % of all cases of DTG. Women are ill 4 times more often than men, mostly between the ages of 40 and 60. Cytokines are actively involved in the development of autoimmune ophthalmopathy in DTG. For example, overexpression of IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor (TNF), which increases several times in the active stage of AO, was detected. However, questions regarding the specificity of cytokines in AO remain debatable, the pathogenesis of AO, the effectiveness of various methods of treatment of this disease are still insufficiently studied. Selenium and vitamin D₃ are involved in the development of autoimmune diseases, the question of the role of changes in the level of selenium and vitamin D₃ in the blood of patients with AO and their participation in the pathogenesis of changes in the orbital tissues has not been fully elucidated. An urgent problem is the study of the results for AO treatment in DTG and the creation of the latest schemes for prevention and treatment. **The aim** – based on the analysis of clinical and immunological features of the course of the disease and evaluation of long-term results, to optimize the treatment of DTG with AO. **The object of the study:** long-term results of treatment of the patients with diffuse toxic goiter and AO, processes of AO treatment. **Material and methods:** questioning, clinical, MRI, ultrasound of the orbits, hormonal, enzyme immunoassay, biochemical. **Results.** Examination of patients with DTG and AO was carried out. Determination of the functional state of the thyroid gland (TG) showed that euthyroidism occurred in 65% of patients, hyperthyroidism — in 18%, and subclinical hyperthyroidism — in 17%, the rate of stimulating antibodies to the TSH receptor probably exceeded normal values. The level of pro-inflammatory cytokines — IL-1 β significantly ($p < 0.05$) increased in patients with DTG compared to the control group of healthy individuals. In patients with an active stage of AO, the IL-1 β concentration significantly ($p < 0.05$) exceeded this indicator in the group of patients without AO, which may indicate the specificity of this cytokine as a marker of the activity of the inflammatory autoimmune process in the orbital tissue. Most of patients with AO had stage III-IV AO according to NOSPECS and were active according to CAS — 5.2 points (active form of AO). Ultrasound of the orbits revealed that in all patients the structure of the eye muscles was hypoechoic and there was an increase in the level of tumor necrosis factor. When comparing the size of the orbital muscles according to ultrasound and MRI, significant differences were revealed, the thickness of the internal, external, superior and inferior rectus muscles, both of the right and left orbits, were probably greater according to MRI compared to ultrasound ($p < 0.05$). After surgical treatment of DTG with AO, the level of antibodies to TSH receptor and TNF- α probably decreases already after 6 months, and they reached the minimum level after 24 months. In 14.3% of patients, the clinical manifestations of ophthalmopathy significantly

decrease, which was manifested in the disappearance of spontaneous retrobulbar pain, periorbital edema, conjunctival hyperemia and chemosis. Patients with an active progressive course of autoimmune ophthalmopathy against the background of diffuse toxic goiter were treated with the mofetil mycophenylate. A clear positive effect was obtained regarding the reduction in manifestations of AO activity according to the CAS scale, the treatment led to a decrease in the level of antibodies to TSH receptor and the level of C-reactive protein. **Conclusions.** A modern algorithm for the diagnosis and treatment of diffuse toxic goiter with autoimmune ophthalmopathy has been developed, improved and tested, which will allow a personalized approach to planning programs for monitoring and treating patients.

Keywords: autoimmune ophthalmopathy, thyroid-stimulating hormone receptor antibodies, interleukin-1 β , interleukin-10, diffuse toxic goiter, treatment, prevention.

Для цитування: Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Клочкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, Савосько ІІ, Замотаєва ГА, Шовковий ЄА. Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імуннологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування. *Ендокринологія*. 2023;28(2):151-166. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.151.

Адреса для листування: Терехова Галина Миколаївна, thyroid@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Терехова Галина Миколаївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Булдігіна Юлія Валеріївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000000292192737; Федько Тетяна Володимирівна, завідувачка відділення загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-0541-5200; Клочкова Вікторія Миколаївна, науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3153-2144; Страфун Леся Сергіївна, молодший науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0001-9573-0265; Лисова Зоя Григорівна, лікар-ендокринолог відділення загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-3049-661X; Савосько Іван Іванович, лікар-ендокринолог відділення загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-0746-4241; Замотаєва Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Шовковий Євген Анатолійович, лікар ультразвукової діагностики відділення функціональної діагностики, ORCID: 0000-0001-7839-8868.

Особистий внесок: Терехова Г.М. — концепція та дизайн дослідження, аналіз результатів, підготовка та написання статті; Булдігіна Ю.В. — написання, редагування статті; Федько Т.В. — збір даних літератури, аналіз та інтерпретація; Клочкова В.М. — вивчення літератури за темою, аналіз та обробка матеріалу; Страфун Л.С. — проведення досліджень, формування досліджуваних груп, аналіз результатів; Лисова З.Г. — проведення досліджень, аналіз результатів; Савосько І.І. — проведення досліджень, аналіз результатів; Замотаєва Г.А. — проведення досліджень, аналіз результатів

Прикладні дослідження

досліджень та даних літератури, написання фрагмента статті; Шовковий Є.А. — проведення ультразвукових досліджень щитоподібної залози, тканин орбіт, здійснення пункційної біопсії вогнищевих утворень, аналіз отриманих результатів.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з аутоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100642).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 20.02.2023 р.; перероблена 22.03.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

For citation: Terekhova HM, Buldyhina YuV, Fedko TV, Klochkova VM, Strafun LS, Lysova ZG, Savosko II, Zamotayeva HA, Shelkovoy YeA. Optimization of the treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy based on the analysis of clinical and immunological features of the course of the disease and long-term results of treatment. *Endokrynologia*. 2023;28(2):151-166. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.151.

Correspondence address: Terekhova Halyna Mykolayivna, thyroid@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Terekhova Halyna Mykolayivna, Cand. Sci (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Buldyhina Yuliya Valeriivna, Cand. Sci (Medicine), senior of science collaborator, Leading Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000000292192737; Fedko Tetiana Volodymyrivna, Head of the Division of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-0541-5200; Klochkova Viktoriya Mykolayivna,

Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3153-2144; Strafun Lesya Serhyivna, Junior Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0001-9573-0265; Lysova Zoya Hryhorivna, Endocrinologist of the Division of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-3049-661X; Savosko Ivan Ivanovych, Endocrinologist of the Division of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-0746-4241; Zamotayeva Halyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Shelkovoy Yevhen Anatoliyovych, Ultrasound Specialist of the Department of Functional Diagnostics, ORCID: 0000-0001-7839-8868.

Personal contribution: Terekhova H.M. — research concept and design, analysis of results, preparation and writing of the article; Buldyhina Yu.V. — writing, editing an article; Fedko T.V. — collection of literature data, analysis and interpretation; Klochkova V.M. — study of the literature on the topic, analysis and processing of the material; Strafun L.S. — conducting research, formation of research groups, analysis of results; Lysova Z.G. — conducting research, analysis of results; Savosko I.I. — conducting research, analysis of results; Zamotayeva H.A. — conducting research, analyzing research results and literature data, writing a fragment of an article; Shelkovoy Ye.A. — conducting ultrasound examinations of the thyroid gland, tissues of the orbits, performing a puncture biopsy of focal formations, analysis of the obtained results.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Optimization of the treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy based on the analysis of clinical and immunological features of the course of the disease and long-term results of treatment» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100642).

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received February 20, 2023; revised March 22, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.167

Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози та інциденталом надниркових залоз*

Ю.М. Таращенко¹,
О.В. Омельчук¹,
А.Є. Коваленко²,
М.В. Остафійчук¹,
І.Р. Янчій¹,
М.Ю. Болгов¹

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

² Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Резюме. У статті узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений вивченню результатів діагностики та лікування вузлової патології щитоподібної залози (ЩЗ) та надниркових залоз (НЗ). **Мета дослідження** — вивчення молекулярних і біохімічних маркерів у доброякісних утвореннях і високодиференційованих злоякісних пухлинах, а також у нормальній тканині ЩЗ; аналіз результатів проведення молекулярно-генетичних досліджень; роль йодо- та селенодефіциту в патогенезі зобної трансформації ЩЗ; визначення оптимальних протоколів ведення інциденталом НЗ. **Об'єкт дослідження** — пацієнти з доброякісними утвореннями та злоякісними високодиференційованими карциномами ЩЗ, а також пухлинами НЗ. **Матеріал та методи:** клініко-епідеміологічні, біохімічні, морфологічні, ультразвукові та статистичні. **Результати.** У пацієнтів із доброякісною патологією ЩЗ виявлено йододефіцит у 43,6% випадків, оптимальне йодне забезпечення — у 38,5% випадків, високий рівень йодної екскреції — у 17,9% випадків. Значно знижений рівень селену в крові виявлено в 76,5% пацієнтів, субоптимальний вміст у 13,6% пацієнтів і оптимальна концентрація — лише в 9,9% пацієнтів. У пацієнтів із вузловою патологією ЩЗ, автоімунних тиреопатіях та їх поєднанні, відзначався дефіцит селену порівняно з ехографічно незміненою ЩЗ. За отриманими даними *BRAF*-мутації вірогідно частіше

* Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100647)

© Ю.М. Таращенко, О.В. Омельчук, А.Є. Коваленко, М.В. Остафійчук, І.Р. Янчій, М.Ю. Болгов

Прикладні дослідження

($p < 0,001$) були виявлені в пацієнтів із класичним та оксифільноклітинними варіантами папілярної карциноми (ПК, 60% і 100% відповідно), порівняно з фолікулярним варіантом ПК ЩЗ (6,7%). Серед локально інвазивних ПК ЩЗ вірогідно частіше переважали *BRAF*-негативні випадки ($p < 0,05$) над неінвазивними ПК. Усі випадки фолікулярного варіанта ПК мали ознаки інвазії та вірогідно частіше відмічались порівняно з класичним та оксифільноклітинними варіантами ($p < 0,01$). Мутація *BRAF*^{V600E} відмічалась як у пухлинах із метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли шиї (55%), так і в пухлинах без метастазів (37,5%). Проведено порівняльну оцінку адреналектомій (і адреналрезекцій) із лапароскопічного та люмботомічного доступів за низкою критеріїв. Так, зокрема, середній час від початку операції до кліпування центральної вени НЗ менше при лапароскопічних операціях у цілому по групі (включаючи менш досвідчених операторів). Інтраопераційна крововтрата при виконанні ендоскопічної операції становила в середньому $100,0 \pm 26,4$ мл, а при торакофренолюмботомії — $250,0 \pm 74,3$ мл.

Висновки. 1. Наявність мутації гена *BRAF*^{V600E} є діагностичним маркером ПК ЩЗ, його виявлення підтверджує наявність злоякісності та може бути використано як додатковий метод доопераційної діагностики ПК ЩЗ. Негативні по *BRAF* цитологічно невизначені вузли ЩЗ не виключають злоякісності й таким пацієнтам може бути рекомендоване хірургічне лікування чи ретельне спостереження. 2. Розширення кількості молекулярно-генетичних маркерів у доопераційній діагностиці раку ЩЗ (РЩЗ) та розробка специфічної генетичної панелі може значно покращити якість діагностики та, відповідно, хірургічного лікування. 3. Ендоскопічні операції є золотим стандартом у лікуванні пацієнтів із пухлинами НЗ через меншу інтраопераційну крововтрату, меншу кількість інтра- та післяопераційних ускладнень та ранню реабілітацію, порівняно з відкритими операціями. 4. Відкриті оперативні втручання (люмботомія та торакофренотомія) можуть бути показані при утвореннях НЗ діаметром > 8 см та місцевопоширених формах адренокортикального раку та злоякісних феохромоцитом з ознаками інвазії в сусідні органи.

Ключові слова: щитоподібна залоза, надниркові залози, патологія, діагностика, хірургічне лікування, прогнозування.

Огляд літератури

Останнім часом відзначається збільшення числа хворих із вузловими утвореннями ЩЗ, які виявляють у 5-70% населення. Актуальність проблеми диференційної діагностики вперше виявлених тиреоїдних вузлів полягає в тому, що до 13% із них є злоякісними. При цьому за останні 20 років захворюваність високодиференційованим РЩЗ збільшується у всьому світі при 5-річній безрецидивній виживаності понад 95% [1].

З метою диференційної діагностики тиреоїдних вузлів використовується тонкоігольова аспіраційна біопсія з наступним цитологічним дослідженням біоптату. Американська тиреоїдна асоціація (American Thyroid Association, ATA) 2015 р. рекомендує класифікувати вперше виявлені тиреоїдні вузли та проводити їх біопсію в залежності від сонографічних критеріїв, що визначають ризик злоякісності [2].

На сьогодні у світі загальновизнаним стандартом класифікації результатів

цитологічного дослідження є використання системи Bethesda [3], згідно з якою: VI — неінформативне дослідження, VII — доброякісність, VIII — атипія невизначеного значення/фолікулярна пухлина невизначеного значення, IV — фолікулярне новоутворення/підозра на фолікулярне новоутворення, V — підозра на злоякісність і VI — злоякісність.

Треба зауважити, що якісно виконане цитологічне дослідження дозволяє в переважній більшості поставити правильний діагноз. Так, при метааналізі збіг цитологічно та гістологічно оцінюваних вузлів (після їх видалення), виявлення злоякісності в доброякісних за Bethesda новоутвореннях складає менше 4%, водночас підтвердження злоякісності відбувається в 99%.

Однак цитологічний метод має ряд обмежень. Зокрема, група IV за Bethesda включає в себе так звану «сіру зону», що пов'язано з відсутністю точних цитологічних критеріїв для диференційної діагностики фолікулярних новоутворень ЩЗ. Частка таких висновків досить

висока та становить у середньому 25-30%. Приблизно 20-25% результатів біопсій відповідають вимогам однієї з категорій VIII або VII з діапазоном злоякісності 5-75% [3].

Таким чином, неможливість на доопераційному етапі наявними методами виключити пухлинну природу тиреоїдного вузла є показом до виконання діагностичної операції. При хірургічному втручанні в 15-20% невизначених результатів цитологічного дослідження виявляють злоякісний процес [4, 5]. До теперішнього часу остаточний діагноз може бути встановлений тільки в результаті гістологічного дослідження.

Пошук нових методів доопераційної диференційної діагностики вузлів ЩЗ є однією з актуальних проблем сучасної тиреоїдології, вирішення якої дозволить поліпшити діагностику карцином ЩЗ та зменшити кількість діагностичних операцій.

На сьогодні дослідження подій молекулярного рівня займає провідне місце у визначенні патогенезу різних форм РЩЗ та, відповідно, може бути застосоване в діагностичних цілях. Молекулярне тестування з'явилося як доповнення до цитологічно невизначеного дослідження, що дозволяє більш точно оцінити ймовірність малігнізації та передопераційне прогнозування агресивності злоякісності [6, 7].

Основою молекулярного тестування є виявлення генетичних змін, пов'язаних з онкогенезом раку ЩЗ. Більшість мутацій генів, пов'язаних із РЩЗ, є драйверами шляхів, які активуються мітоген-активованою протеїнкіназою (МАРК) та фосфатидилінозитол-3-кіназа-Акт (PI3K-AKT), включаючи рецептори клітинної мембрани тирозинкінази, внутрішньоклітинні сигнальні білки і ядерні рецептори, які кодуються генами *BRAF*, *RAS*, *RET* і *PPARg*, а також регуляторними генами, такими як *PTEN* і *PAX8* [8].

Одним із часто досліджуваних молекулярних маркерів при РЩЗ є активуюча точкова мутація гена *BRAF^{V600E}*. Ця мутація є специфічним, найбільш часто ідентифікованим генетичним маркером для ПК ЩЗ, включаючи класичний та висококлітинний підтип та виявляється в 40-80% від загальної кількості спостережень. Наявність мутації *BRAF^{V600E}* веде до дестабілізації в RAF-кіназному гені, що в кінцевому підсумку призводить до активації

МАР-кіназного шляху і підвищення мітотичної та проліферативної активності клітини. При дослідженні гістологічного матеріалу хворих, прооперованих із приводу РЩЗ, наявність *BRAF^{V600E}*-мутації визначають із частотою 38-69% [9, 10].

Визначено, що *BRAF^{V600E}*-позитивні ПК ЩЗ мають вищий ризик розвитку локального рецидиву, регіонарного метастазування, нечутливості до радіоактивного йоду та несприятливого прогнозу [11, 12].

За даними Zhao С.К., et al. виявлення мутації *BRAF^{V600E}* у передопераційних цитологічних біоптатах прогнозувало поганий клініко-патологічний результат ПК ЩЗ та було предиктором метастазування в лімфатичні вузли. Автори рекомендують передопераційну оцінку *BRAF^{V600E}* у цитологічних зразках пунктів для стратифікації ризику та визначення хірургічної та терапевтичної тактики в пацієнтів із ПК ЩЗ [13].

В умовах дефіциту йоду знижуються синтез і секреція тиреоїдних гормонів (вільні тироксин і трийодтиронін), для яких йод є субстратом, що за принципом зворотного зв'язку призводить до підвищення секреції тиреотропного гормону гіпофізом.

На початку ХХ століття американський патолог David Marin уперше обґрунтував зв'язок між йодним дефіцитом та гіперпластичними процесами в ЩЗ. Він першим виявив залежність між об'ємом ЩЗ та вмістом у ній йоду, а також описав гістологічні зміни, характерні для ендемічного зоба [14].

Після виснаження функціональних компенсаторних механізмів під впливом тиреотропного гормону розвиваються прояви явного або субклінічного гіпотиреозу, з'являється морфологічна патологія — гіпертрофія (збільшення в розмірах) і гіперплазія (збільшення кількості фолікулярних клітин) ЩЗ, пізніше функціональна автономія та злоякісність [15, 16].

Захворювання, що виникають внаслідок нестачі йоду в організмі, окрім зоба, включають гіпотиреозидизм, безплідність, викидні, мертвонароджуваність, вроджені аномалії, підвищену перинатальну та дитячу смертність, кретинізм, затримку фізичного та розумового розвитку, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, зниження працездатності та підвищену чутливість до іонізуючого опромінення [17-21].

Прикладні дослідження

Ендемічний зоб є найпоширенішим захворюванням ЩЗ в зонах зниженого споживання йоду (при споживанні йоду <50 мкг на добу). У регіонах із вираженим дефіцитом йоду (споживання йоду <20 мкг на добу) 25-30% населення мають ту чи іншу патологію ЩЗ. Другим за частотою виникнення йододефіцитних захворювань серед дорослого населення є вузловий зоб – нерівномірна, вузлова гіперплазія ЩЗ. В ендемічних по зобу регіонах вузлові форми досягають 50-70% від всієї тиреоїдної патології [22].

Ключовим моментом успішного лікування диференційованого РЩЗ та його метастазів є використання радіоїодтерапії – методу лікування, заснованого на унікальній здатності клітин ЩЗ до накопичення радіоїоду [23]. Але, у 4-20% випадків у пацієнтів із диференційованою тиреоїдною карциномою на тлі проведеної тиреоїдектомії та радіоїодтерапії розвиваються радіоїодрезистентні метастази (РЙРМ), клітини яких втрачають здатність до акумуляції радіоїоду та радіоїодтерапія для них стає неефективною [24-25]. П'ятирічне безрецидивне виживання хворих із радіоїодрезистентною хворобою становить 66%, а 10-річне – не перевищує 10%. За результатами різних досліджень, середня тривалість життя пацієнтів із радіоїодрезистентним РЩЗ знижується і становить 2,5-3,5 року з моменту встановлення діагнозу [26]. При пізньому виявленні метастазів показники виживання хворих на РЩЗ суттєво погіршуються.

Терапія радіоїодом (^{131}I) є методом вибору в лікуванні метастатичного високодиференційованого РЩЗ та обумовлена здатністю пухлинних клітин до захоплення та вибіркового накопичення ізотопу. Позитивний ефект лікування може бути досягнутий у 60-70% пацієнтів із невеликими метастатичними вогнищами та високим ступенем накопичення радіофармпрепаратів.

Необхідно також відзначити, що в більшості випадків йодрезистентні пухлини безсимптомні та пацієнти не потребують екстреної терапії. Уважне та регулярне спостереження за пацієнтом після радикального лікування дозволяє в більшості спостережень рано діагностувати локальні РЙРМ у ділянці шиї та видалити їх хірургічним шляхом, не впливаючи на показники виживаності. Однак, не завжди процес може бути операбельним.

До теперішнього часу невирішеними залишаються важливі дискусійні клінічні питання профілактики розвитку, ранньої діагностики, оптимізації стратегії комбінованого хірургічного та системного лікування пацієнтів із доведеною РЙРМ високодиференційованого папілярного РЩЗ, що вимагало дослідження результатів лікування цієї групи хворих.

Тому актуальними залишаються питання прогнозування, своєчасної діагностики та лікування РЙРМ папілярного РЩЗ. На усіх етапах лікування пацієнтів із високодиференційованим РЩЗ необхідно враховувати вірогідність розвитку резистентності до радіоїодтерапії з метою вчасної корекції терапевтичної програми. Крім того, за останнє десятиріччя значно розширились покази до органозберігаючих операцій при стадіях T1-2N0M0 папілярного РЩЗ, тому раннє прогнозування радіоїодрезистентності пухлин може вплинути на тактику оперативного втручання [25].

Важливо проводити прогнозування радіоїодрезистентності вже на передопераційному етапі за допомогою цитоморфологічних методів. Існують суперечливі літературні дані щодо кореляції деяких морфологічних показників із радіоїодрезистентністю.

Результати власних досліджень

Молекулярно-генетичний аналіз у цитоморфологічній діагностиці тиреоїдних вузлів проводився шляхом визначення мутації *BRAF*^{V600E} у пацієнтів із тиреоїдними вузлами.

Визначення *BRAF*-статусу було проведено в 65 пацієнтів із вперше виявленими тиреоїдними вузлами. Досліджували новоутворення з невизначеним цитологічним діагнозом (категорії ВІІІ і ВІV) та вузли категорії ВV і ВVІ з метою стратифікації ризику карцином. Серед всіх цитологічних заключень кількість *BRAF*-позитивних випадків становила 30,8% (20 пацієнтів).

У групах ВІІІ та ВІV дослідження *BRAF*-мутацій не мало особливого прогностичного значення: в обох групах мутації були виявлені тільки по одному випадку (відповідно 25% і 4,5%).

Остаточне морфологічне дослідження видалених вузлів показало відсутність *BRAF*-мутацій серед 22 доброякісних вузлів. Серед патогістологічно підтверджених 43 випадків ПК ЩЗ *BRAF*-позитивними були 20 (46,5%).

У групі Bethesda VI, коли діагноз злоякісності був підтверджений до операції, позитивний *BRAF*-статус був відзначений у 16 спостереженнях із 28 карцином (57,1%). Слід відзначити, що кількість *BRAF*-позитивних випадів у групах збільшується зі збільшенням ймовірності діагностики карцином, починаючи з Bethesda IV, і є вірогідно більшою ($p < 0,001$) в групі Bethesda VI порівняно з BIV.

Аналіз остаточних морфологічних діагнозів показав, що вузлові форми зоба, фолікулярні аденоми, пухлини невизначеного потенціалу малігнізації та неінвазивні фолікулярні пухлини були всі *BRAF*-негативні в доопераційній діагностиці.

При аналізі наявності генетичних мутацій у залежності від підтипів ПК ЩЗ виявлено, що *BRAF*-мутації вірогідно частіше ($p < 0,001$) були виявлені в пацієнтів із класичним та оксифільноклітинними варіантами ПК ЩЗ (60% і 100% відповідно) порівняно з фолікулярним варіантом ПК ЩЗ (6,7%).

Аналіз агресивності ПК ЩЗ проводили шляхом аналізу наявності ознак інвазії пухлини, як макроскопічної під час інтраопераційної ревізії пухлини, так і по наявності патогістологічних даних за періневральну інвазію, інвазію в кровеносні та лімфатичні судини. Також, окремо оцінювалося метастазування в регіонарні лімфатичні вузли серединного та яремних колекторів шиї, які були підтверджені морфологічно.

Слід відзначити, що загалом серед локально інвазивних ПК ЩЗ вірогідно частіше переважали *BRAF*-негативні випадки ($p < 0,05$) над неінвазивними ПК і становили 75,0% і 37,5% відповідно. Водночас, не виявлено вірогідної відмінності частоти метастазування ПК ЩЗ у регіонарні лімфатичні вузли шиї і *BRAF*-статусу та становило 55,0% випадків із метастазуванням і 37,5% випадків без метастазів.

Але при аналізі інвазивності пухлини в залежності від її морфологічного варіанта виявлено, що всі випадки фолікулярного варіанта ПК ЩЗ мали ознаки інвазії та вірогідно частіше ($p < 0,01$) спостерігалися порівняно з класичним та оксифільноклітинними варіантами.

Проведений аналіз із виявлення мутації гена *BRAF*^{V600E} на доопераційному етапі вказує на недостатньо високу чутливість ізольованого використання цього показника (46,5%) як маркера

ПК ЩЗ та ймовірно потребує розширення молекулярно-генетичної панелі з визначенням інших генетичних мутацій гена *RAS* та генетичних перебудов, таких як *RET/PTC1*, *RET/PTC3* та *PAX8/PPAR γ* [2]. Але, навіть враховуючи відносно невисоку чутливість цього маркера, наявність мутації *BRAF*^{V600E} вказує на високу (100%) специфічність саме до ПК ЩЗ [27].

Більша кількість *BRAF*-позитивних випадів у групі Bethesda III порівняно з Bethesda IV може свідчити про більший відсоток ПК ЩЗ у групі Bethesda III, що підтверджує наш попередній аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів із невизначеними цитологічними висновками [28] та дані літератури [29], але невелика кількість пацієнтів у групах потребує подальшого вивчення та уточнення.

Враховуючи вірогідну відмінність виявлення *BRAF*^{V600E} в залежності від морфологічних варіантів, можна припустити, що її відсутність вказує на наявність фолікулярного варіанта ПК, якому частіше характерний інвазивний ріст порівняно з іншими варіантами ПК. Тому, при персоніфікації лікування пацієнтів, у таких випадках можна віддавати перевагу більш радикальній терапії.

Сучасний підхід до динамічного ведення пацієнтів, оперованих із приводу ПК ЩЗ, передбачає проведення стратифікації ризику розвитку рецидивів у віддаленому післяопераційному періоді та розподіл пацієнтів на групи низького, проміжного та високого ризику з відповідними лікувально-діагностичними рекомендаціями. Слід зазначити, що при розподілі на групи, окрім радикальності операції, наявності метастазування та інвазивності, також враховується *BRAF*-статус [2], але для аналізу потрібно значно розширювати вибірку пацієнтів і молекулярно-генетичну панель.

Перспективи подальших досліджень полягають як у розширенні вибірки пацієнтів, так і у визначенні ролі інших молекулярно-генетичних маркерів у пухлинах ЩЗ із метою покращення доопераційної діагностики РЩЗ, індивідуалізації терапевтичної тактики, стратифікації та ведення пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді.

Одним із очікуваних та бажаних результатів подальших досліджень може бути створення молекулярно-генетичної панелі ранньої діагностики РЩЗ.

Прикладні дослідження

Виконано клінічне ретроспективне когортне дослідження 164 пацієнтів із високодиференційованими карциномами ЩЗ, які проявили радіоїодрезистентність після проведеного радикального лікування (тиреоїдектомія, радіоїодтерапія та супресивна гормонотерапія) і перенесли повторну операцію в об'ємі видалення регіонарних лімфатичних вузлів.

Пацієнти, у яких було виявлено радіоїодрезистентне рецидивування злоякісного процесу, становили групу з більш агресивними та розповсюдженими пухлинами. Аналіз первинних характеристик високодиференційованих карцином ЩЗ показав, що в половині спостережень (47,0%) пухлина виходила за межі капсули (pT3, pT4a і pT4b) а в 63,4% спостережень були присутні метастази в лімфатичні вузли ший. У 135 пацієнтів (82,3%) злоякісність була підтверджена цитологічним дослідженням лімфовузла, а у 29 пацієнтів (17,7%) проведення біопсії було технічно ускладнено і діагноз підтверджувався непрямими ехографічними ознаками злоякісності.

Наявність лімфогенних локальних РЙРМ високодиференційованих карцином ЩЗ, що рецидивують, є неповною відповіддю на попередню терапію та показує особливості біології раку. Ретельний аналіз більшої кількості факторів, пов'язаних із захворюванням, може знизити ризики повторної операції з приводу локальних РЙРМ. Вищу ефективність повторних дисекцій ший щодо радіоїодрезистентних рецидивів високодиференційованих карцином ЩЗ показав системний компартментальний підхід порівняно з операціями локального характеру типу «berry picking».

Операції локального селективного характеру типу «berry picking» виправдані в технічно складних випадках, коли тканини ший деформовані рубцево-злуковим процесом внаслідок раніше перенесеного втручання та ідентифікація невеликих метастазів може бути ускладненою. У цих випадках виправдано проведення передопераційного ультразвукового дослідження з поміткою на шкірі маркером локалізації уражених лімфовузлів. Такі селективні операції типу «berry picking» виконані нами в 67 пацієнтів (40,9%).

Широкі радикальні операції (повноцінна серединна та бокова дисекції ший) мали вірогідно кращу відповідь на лікування при

оцінці у віддалений період. Повторні оперативні втручання на органах ший загрожують підвищеним ризиком хірургічних ускладнень: у наших спостереженнях ларингеальний парез відзначений у 5 випадках (3,0%), перманентна гіпокальціємія – у 1 випадку (0,6%).

Результат після виконання повторної операції щодо регіонарних РЙРМ оцінено в 150 пацієнтів. Своєчасне виконання радикальної дисекції ший з приводу рецидивних метастазів дозволило отримати позитивний результат у 108 пацієнтів (72%), а також вірогідно знизити кількість біохімічно (із 55,4% до 24,6%) та структурно (із 78,0% до 13,3%) неповних відповідей [30-34].

Питання про необхідність проведення хірургічного лікування вузлового зоба під час вагітності виникає при значних розмірах ЩЗ із вираженою шийно-загрудинною локалізацією, компресією, дев'яцією органів ший та середостіння. У цих випадках, щоб уникнути небезпеки розладів дихання в період родової діяльності, особливо в літотомічній позиції, складності екстреної інтубації трахеї для розродження та гіпоксії плода доцільне виконання планового хірургічного втручання з видаленням зоба у вагітної в спеціалізованій клініці.

Хірургічну тактику змінює цитологічно підтверджена злоякісність пухлини ЩЗ. Виявлені в I та II триместрі карциноми ЩЗ підлягають хірургічному лікуванню до 26-го тижня вагітності, щоб мінімізувати ризик її переривання до того, як плід стане життєздатним. Вагітність при цьому ні в якому разі не повинна перериватися. Наявність регіонарних метастазів диференційованого РЩЗ також не є показанням для переривання вагітності.

Термін вагітності від 14 до 26 тижнів є оптимальним для проведення оперативного втручання, оскільки в цьому періоді зменшується ризик тератогенної дії багатьох засобів, що використовуються для анестезії. При виборі анестезіологічної допомоги необхідно враховувати інтереси матері та дитини (небезпека гіпоксії та тератогенність лікарських препаратів).

За матеріалами відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за період із 1996 по 2021 роки

проведено хірургічне лікування 69 пацієток із ПК ЩЗ і 4 пацієток із вузловими формами зоба в період вагітності. Оперативні втручання проводилися в термін від 14 до 26 тижнів вагітності ($18,0 \pm 0,2$ тижня). Привертає до себе увагу збільшення кількості оперативних втручань у вагітних жінок із карциномою ЩЗ у 2007-2010 роках. Це свідчить про те, що постраждали «діти Чорнобиля» увійшли в активний фертильний вік. Із 69 пацієток із ПК ЩЗ 53 (76,8%) проживали в північних областях України, які найбільш постраждали в результаті аварії на Чорнобильській АЕС.

Після тотальної тиреоїдектомії пацієнткам відразу показана повна замісна терапія L-тироксином у дозі 2,3 мкг/кг/день.

При наявності невизначеного цитологічного висновку «фолікулярна неоплазія», невеликій ПК ЩЗ, відсутності даних за прогресування процесу та враховуючи бажання хворої відкласти лікування до післяпологового періоду, від оперативного втручання під час вагітності можна утриматися. Доведено, що процес гестації не впливає суттєво на еволюцію карциноми ЩЗ і перенесення операції на післяпологовий період вірогідно не змінює прогноз захворювання, особливо, якщо діагноз встановлюється після 22 тижнів вагітності.

Лікування радіоїодом можливо тільки в післяпологовому періоді, оскільки він здатний проникати через структури плацентарного бар'єра і призводити до незворотних змін у ЩЗ плода. Перед проведенням радіоїодтерапії необхідно виключити наявність вагітності раннього терміну в жінок активного фертильного віку, особливо у тих, які не використовували методи контрацепції з високим рівнем ефективності. Променева терапія протипоказана годуючим матерям, тому в більшості випадків жінкам, у яких оперативне лікування карциноми ЩЗ проводилося в II триместрі вагітності, у післяпологовому періоді рекомендується блокування лактації з подальшим раннім лікуванням радіоїодом.

Зараз, завдяки проведенню ефективних методик лікування папілярного РЩЗ, стала можливою не тільки реалізація репродуктивної функції в таких жінок, а й проведення прекоцепційної профілактики та прегравідарної підготовки. Найбільш сприятливим часом для настання вагітності слід вважати 1 рік після

операції та терапії радіоїодом, при доведеній відсутності рецидивів захворювання і не менше ніж через рік після опромінення в дозах до $9,25 \times 10^9$ Бк.

У 2005 р. співробітники ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України» повідомили про успішне завершення вагітності в 160 жінок після комбінованого лікування високодиференційованого РЩЗ. Застосування розробленої спільно з хірургами-ендокринологами системи антенатальної охорони плоду для таких жінок дозволило досягти значних результатів: не спостерігали вроджений гіпотиреоз, наявність вад розвитку в плода і перинатальна смертність; народження дітей у стані середньої та важкої гіпоксії (нижче 6 балів за Апгар) фіксували у 2,5% випадків, частота оперативного розродження становила 7,5%; абдомінальне розродження виконували переважно за акушерськими показаннями.

Ускладненнями, що найчастіше зустрічаються в період гестації, пологів і ранньої неонатальної адаптації, були: загроза переривання вагітності, дискоординація родової діяльності, дистрес плода, жовтяниця новонародженого, сухість шкіри новонародженого та ризик розвитку кальцієво-фосфорних порушень. Необхідно відзначити, що при вагітності в організмі жінки значно підвищується потреба в кальції й компенсовані прояви паратиреоїдної недостатності після тиреоїдектомії можуть набути клінічної значущості. У зв'язку з цим вагітні, які перенесли тиреоїдектомію, потребують додаткової корекції кальцієвого балансу організму [35].

Вивчення йодо- та селенодефіциту в патогенезі зобної трансформації ЩЗ проводили в пацієнтів із доброякісними вузловими утвореннями та автоімунними тиреопатіями. Так, серед усіх обстежених пацієнтів ($n=81$) у більшості з них (62 випадки, 76,5%) виявлено значно знижений рівень селену в крові. У 11 осіб (13,6%) відзначена субоптимальна концентрація селену, і тільки у 8 осіб (9,9%) рівень селену був оптимальний.

При всіх клініко-патологічних формах зобної трансформації, колоїдному проліферуючому зобі, автоімунних тиреопатіях та їх поєднанні відзначали дефіцит селену порівняно з ехографічно незміненою ЩЗ, що підтверджує доцільність проведення терапії препаратами

Прикладні дослідження

селену, як при терапевтичному, так і при хірургічному лікуванні.

Визначення вмісту йоду в сечі при захворюваннях ЩЗ проведено у 78 пацієнтів. Усі пацієнти протягом 1-3 років спостерігаються в лікаря-ендокринолога з приводу доброякісної вузлової патології ЩЗ та хронічного аутоімунного тиреоїдиту та відповідно мали рекомендації щодо необхідності проведення профілактики йододефіциту харчовими продуктами та препаратами йоду.

Практично в половині спостережень (34 випадки, 43,6%) при різних видах зобної трансформації відзначений низький рівень йодної екскреції (<100 мкг/л). У 38,5% пацієнтів виявлено стабільно оптимальне йодне забезпечення (100-150 мкг/) і в 17,9% – стабільно високий рівень йодної екскреції (>150 мкг/л).

Достатньо високий показник йододефіциту (45,8%) в пацієнтів із доброякісною вузловою патологією ЩЗ свідчить про необхідність не тільки проведення йодопрофілактики, але й періодичного контролю екскреції йоду та корекції лікування препаратами йоду та селену [36].

Топічну та гормональну діагностику, а також лікувальну тактику при пухлинах НЗ проводили згідно з клінічними рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів/Американської асоціації ендокринних хірургів (American Association of Clinical Endocrinologists/American Association of Endocrine Surgeons, AACE/AAES) 2009 року. Ключовими питаннями діагностики пухлин НЗ, що визначають характер моніторингу та лікування, були оцінка автономної функції пухлини та її тканинне походження. У всіх випадках оцінювався рентгенологічний фенотип пухлини, що відображав ризик злоякісності та прогноз поведінки пухлини з часом.

На першому етапі використовувалися скринінгові тести високої чутливості та прогностичної цінності. При позитивних скринінгових тестах на другому етапі верифікували автономну пухлинну активність тестами високої специфічності. Після оцінки характеру гормональної активності та плануванні хірургічного втручання проводилася додаткова поглиблена топічна діагностика поширеності та інвазивності пухлинного процесу.

Гормональноактивні пухлини НЗ найчастіше характеризуються секрецією глюко-

кортикоїдів. У наших спостереженнях пухлини НЗ, що секретують глюкокортикоїди, були відзначені в 38,6% пацієнтів. У 4,3% пацієнтів клінічний перебіг адренкортикального раку супроводжувався проявами гіперкортицизму. На першому етапі захворювання манифестувало «кушингоїдним» диспластичним ожирінням у 86,7% пацієнтів, наявністю фіолетових смуг розтягування шкіри на верхніх, нижніх кінцівках, передній черевній стінці – у 96,1%, гірсутизму – у 71,6%, остеопорозу – у 74,2%, стероїдного діабету – у 43,1%. У 91,4% жінок з ендегенним гіперкортицизмом порушувався менструальний цикл. У 58,8% пацієнтів відзначалися м'які, стерті форми пре-Конн синдрому.

В останні роки, враховуючи впровадження мінімально інвазивних відеоасистуючих технологій, ми частіше приймали рішення на користь їхнього хірургічного видалення. Пухлини мозкового шару було діагностовано у 462 пацієнтів. У 25 з них (1,6%) феохромоцитома була складовою спадкових синдромів. Первинний альдостеронізм діагностували в 134 пацієнтів (8,4%). У 2,8% випадків відзначалася виражена клінічна картина гіперальдостеронізму: наявність нейром'язових симптомів (слабкість, парестезії, судоми) – у 24,5%, гіпокаліємія у – 39,2%. Симптоми ураження нирок відзначалися у 20,5% випадків і проявлялися полідипсією, поліурією, ніктурією, помірною альбумінурією та лужною реакцією сечі.

Показанням для хірургічного лікування були: пухлини НЗ >4 см у діаметрі та пухлини з високим ризиком злоякісності за даними рентгенологічного дослідження, а також пухлини, що проявляли гормональну активність або субклінічну гіперсекрецію.

До 2012 року пухлини НЗ видаляли лише відкритим способом, використовуючи торакофренолюмботомічний доступ. Зараз успішно застосовуються як бічний трансабдомінальний, так і позаочеревинний ретроперитонеальний лапароскопічні доступи. Метод операції вибирали, виходячи, насамперед із розмірів, морфологічної структури та анатомічних особливостей пухлини. Наявність ознак інвазії навколишніх органів та метастатичного ураження розглядалися як підстави для відкритого втручання. Наявність

злукового процесу в черевній порожнині (внаслідок перенесених раніше відкритих втручань на органах черевної порожнини) була основним показом до використання ретроперитонеального ендоскопічного підходу.

Середня тривалість операції при її виконанні лапароскопічним доступом менша порівняно з відкритою операцією навіть з урахуванням того, що період аналізу включав поетапне освоєння нової методики. Впровадження нових методологічних та технічних підходів під час проведення лапароскопічних операцій прогресивно зменшували тривалість втручання.

Так, за період 2019-2021 рр. середня тривалість видалення пухлин <4 см у діаметрі в досвідчених хірургів (що виконали понад 100 ендоскопічних втручань) становила вже 64 хв; при пухлинах 4,1-6,0 см — 86,7 хв і при пухлинах >6 см — 83,8 хв. Слід також зауважити, що середня тривалість від початку операції до кліпування центральної вени НЗ менша при лапароскопічних операціях навіть у цілому по групі (включаючи менш досвідчених хірургів).

Інтраопераційна крововтрата при виконанні ендоскопічної операції становила в середньому $100,0 \pm 26,4$ мл, а при торакофренолюмботомії — $250,0 \pm 74,3$ мл. Усі хворі, які перенесли лапароскопічне видалення пухлини НЗ, на другу добу були активними, а через кілька днів поверталися до звичайного життя. При відкритих операціях пацієнти мають обмеження рухливості щонайменше протягом кількох діб і найчастіше повністю відновлюються майже через один місяць. Після ендоскопічних операцій лише в 3 хворих (0,6%) відмічено скарги, пов'язані з дисфункцією кишківника.

Тривалість післяопераційного перебування в стаціонарі в обох групах була різною: після торакофренолюмботомії пацієнти перебували в стаціонарі 7-12 діб, після лапароскопічної операції — 2-4 доби. Розсічення великого масиву тканин при торакофренолюмботомії підвищувало ймовірність нагноєння післяопераційної рани (у 39 пацієнтів, 3,6%) та формування післяопераційних вентральних гриж (у 21 пацієнта, 1,9%).

Летальних результатів після ендоскопічних операцій на НЗ не відмічено. Після відкритої адреналектомії померло 2 пацієнти (0,2%) від

серцево-судинних ускладнень та тромбоемболії в ранньому післяопераційному періоді. Операції виконувались щодо поширеного адреналектоміального раку [37].

Висновки

1. Однією з основних проблем у хірургії ЩЗ та НЗ є своєчасність та точність диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин. Враховуючи неможливість у переважній більшості випадків встановити діагноз щодо фолікулярної карциноми ЩЗ та відсутність надійних морфологічних методів діагностики пухлин НЗ, доопераційна діагностика та оптимізація показань до хірургічного лікування вимагають подальшого удосконалення, зокрема з використанням молекулярно-генетичних і біохімічних методів.
2. Наявність мутації гена *BRAF^{V600E}* є діагностичним маркером ПК ЩЗ, його виявлення підтверджує наявність злоякісності. *BRAF*-позитивні карциноми відзначені в 46,5% спостережень.
3. Виявлення мутації гена *BRAF^{V600E}* може бути використано як додатковий метод доопераційної діагностики ПК ЩЗ, але чіткої залежності позитивного *BRAF*-статусу й агресивності злоякісного процесу не виявлено.
4. Відсутність мутації гена *BRAF^{V600E}* в поєднанні з цитологічними висновками груп V та VI по Bethesda може свідчити про наявність фолікулярного варіанта ПК ЩЗ.
5. Негативні по *BRAF* цитологічно невизначені вузли ЩЗ (III та IV груп по Bethesda) повністю не виключають злоякісності й таким пацієнтам може бути рекомендовано хірургічне лікування чи ретельне спостереження.
6. Розширення кількості молекулярно-генетичних маркерів у доопераційній діагностиці РЩЗ та розробка специфічної генетичної панелі може значно покращити якість діагностики та, відповідно, хірургічного лікування.
7. Йодо- та селенодефіцит займають вагоме місце в патогенезі зобної трансформації ЩЗ та аутоімунних тиреопатій, стимулюючи проліферативну активність тироцитів,

Прикладні дослідження

- досить часто призводячи до клінічних патологічних форм, які потребують хірургічного лікування. У процесі тривалого спостереження за цією групою пацієнтів виправдано проведення терапії препаратами йоду та селену під контролем їх вмісту.
8. Ефективність ендоскопічних операцій за всіма основними параметрами вирішальною мірою залежить від досвіду операційної бригади. Зазвичай хірургу потрібно виконати щонайменше 100 операцій, щоб отримати достатні навички для швидкого та безпечного виконання таких втручань.
 9. Ендоскопічні операції є золотим стандартом у лікуванні пацієнтів із пухлинами НЗ через меншу інтраопераційну крововтрату, меншу кількість інтра- та післяопераційних ускладнень та ранню реабілітацію, порівняно з відкритими операціями.
 10. Відкриті оперативні втручання (люмботомія та торакофренотомія) можуть бути показані при утвореннях НЗ діаметром >8 см та місцевопоширених формах адренокортикального раку та злоякісних феохромоцитом з ознаками інвазії в сусідні органи.

Список використаної літератури

1. Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, Jemal A, Siegel DA, Feuer EJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, featuring cancer in men and women age 20-49 years. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Dec 1;111(12):1279-97. doi: 10.1093/jnci/djz106.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
3. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009 Nov;132(5):658-65. doi: 10.1309/AJCPHLM13J4LA.
4. Chen X, Zhou Q, Wang F, Zhang F, Du H, Zhang Q, et al. Value of BRAF^{V600E} in high-risk thyroid nodules with benign cytology results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 Dec;39(12):2360-5. doi: 10.3174/ajnr.A5898.
5. Jinih M, Foley N, Osho O, Houlihan L, Toor AA, Khan JZ, et al. BRAF^{V600E} mutation as a predictor of thyroid malignancy in indeterminate nodules: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Jul;43(7):1219-27. doi: 10.1016/j.ejso.2016.11.003.
6. Nikiforov YE. Role of molecular markers in thyroid nodule management: then and now. *Endocr Pract.* 2017 Aug;23(8):979-88. doi: 10.4158/EP171805.RA.
7. Muzza M, Colombo C, Pogliaghi G, Karapanou O, Fugazzola L. Molecular markers for the classification of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Endocrinol Invest.* 2020 Jun;43(6):703-16. doi: 10.1007/s40618-019-01164-w.
8. Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, Jarzab B, Musholt TJ, Sobrinho Simoes M. European Thyroid Association guidelines regarding thyroid nodule molecular fine-needle aspiration cytology diagnostics. *Eur Thyroid J.* 2017 Jul;6(3):115-29. doi: 10.1159/000468519.
9. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, et al. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas. *Gland Surg.* 2018 Aug;7(Suppl 1):S19-S29. doi: 10.21037/gs.2017.11.07.
10. Puztaszeri MP, Krane JF, Faquin WC. BRAF testing and thyroid FNA. *Cancer Cytopathol.* 2015 Dec;123(12):689-95. doi: 10.1002/cncy.21614.
11. Beiša A, Kvietkauskas M, Beiša V, Stoškus M, Ostanevičiūtė E, Jasiūnas E, et al. The utility of the Bethesda category and its association with BRAF mutation in the prediction of papillary thyroid cancer stage. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Mar;402(2):227-34. doi: 10.1007/s00423-017-1560-2.
12. Sohn SY, Park WY, Shin HT, Bae JS, Ki CS, Oh YL, et al. Highly concordant key genetic alterations in primary tumors and matched distant metastases in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016 May;26(5):672-82. doi: 10.1089/thy.2015.0527.
13. Zhao CK, Zheng JY, Sun LP, Xu RY, Wei Q, Xu HX. BRAF^{V600E} mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for diagnosis of thyroid nodules: The influence of false-positive and false-negative results. *Cancer Med.* 2019 Sep;8(12):5577-89. doi: 10.1002/cam4.2478.
14. Marine D. Iodine and goiter. *The Endocrinologist.* 1996;6(6):423-426.
15. Derwahl M, Studer H. Nodular goiter and goiter nodules: Where iodine deficiency falls short of explaining the facts. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(5):250-60. doi: 10.1055/s-2001-16344.
16. Kotwal A, Priya R, Qadeer I. Goiter and other iodine deficiency disorders: A systematic review of epidemiological studies to deconstruct the complex web. *Arch Med Res.* 2007 Jan;38(1):1-14. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.08.006.
17. Тронько МД, Кравченко ВІ, Турчин ВІ, Суоніо Е, Боярська ОЯ, Белінгіо ТО, та ін. Йодний дефіцит і стан щитовидної залози у дітей північних регіонів Київської області, що постраждали внаслідок Чорнобильської аварії. *Ендокринологія.* 1999;4(1):4-10 (Tronko MD, Kravchenko VI, Turchin VI, Suonio E, Boyarskaya OYa, Belingio TA, et al. Iodine deficiency and thyroid status in children from northern areas of Kyiv region affected as a consequences of the Chernobyl accident. *Endokrynologia.* 1999;4(1):4-10. Ukrainian).
18. Halpern JP, Boyages SC, Maberly GF, Collins JK, Eastman CJ, Morris JG. The neurology of endemic cretinism. A study of two endemias. *Brain.* 1991 Apr;114 (Pt 2):825-41. doi: 10.1093/brain/114.2.825.
19. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. World Health Organization; 2007. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781> [Accessed 07th June 2023].
20. Bravermann LI, editor. Diseases of the thyroid gland. Moscow: Medicine, 2000. 432 p. Russian.
21. Кравченко ВІ, Миронюк НІ, Турчин ВІ, Лузанчук ІА, Ткачук ЛА. Динаміка йодного статусу в північних областях України, що були забруднені внаслідок Чорнобильської аварії. *Ендокринологія.* 2006;11(1):124-133 (Kravchenko VI, Myronyuk NI, Turchyn VI, Luzanchuk IA, Tkachuk LA. Dynamics of iodine status in the northern regions of Ukraine, which were contaminated as a result of the Chernobyl accident. *Endokrynologia.* 2006;11(1):124-133. Ukrainian).
22. Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, Polumbryk MO, Tarashchenko YM. Association between thyroid hormone status and trace elements in serum of patients with nodular goiter. *Biol Trace Elem Res.* 2020 Aug;196(2):393-9. doi: 10.1007/s12011-019-01943-9.
23. Van Nostrand D. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: time to update the classifications. *Thyroid.* 2018 Sep;28(9):1083-93. doi: 10.1089/thy.2018.0048.
24. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clin Transl Oncol.* 2017 Mar;19(3):279-87. doi: 10.1007/s12094-016-1554-5.
25. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2019 Oct;8(5):227-45. doi: 10.1159/000502229.
26. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic literature review. *Thyroid.* 2013 Apr;23(4):392-407. doi: 10.1089/thy.2012.0520.

27. Тарашченко ЮМ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Некрасов КА. BRAF-статус у цитоморфологічній діагностиці тиреоїдних вузлів. Патологія. 2020;17(2):178-83 (Tarashchenko YuM, Kovalenko AYe, Ostafiychuk MV, Nekrasov KA. BRAF status in cyto-morphological diagnosis of thyroid nodules. Pathologia. 2020;17(2):178-83. Ukrainian). doi: 10.14739/2310-1237.2020.2.212783.
28. Тарашченко ЮМ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Янчій ІР, Мельник МД, Зелінська ГВ, та ін. Хірургічне лікування тиреоїдних вузлів невизначеної цитологічної структури. Клінічна хірургія. 2019;86(5):59-63 (Tarashchenko YuM, Kovalenko AE, Ostafiychuk MV, Yanchii IR, Melnyk MD, Zelinskaya GV, et al. Surgical treatment of the thyroid nodes of uncertain cytological structure. Klinichna khirurgiia. 2019;86(5):59-63. Ukrainian). doi: 10.26779/2522-1396.2019.05.59.
29. Chirayath SR, Pavithran PV, Abraham N, Nair V, Bhavani N, Kumar H, et al. Prospective study of Bethesda categories III and IV thyroid nodules: outcomes and predictive value of BRAF^{V600E} mutation. Indian J Endocrinol Metab. 2019 May-Jun;23(3):278-81. doi: 10.4103/ijem.IJEM_635_18.
30. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ. Стратегії хірургічного лікування рецидивних радіоїодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли ший. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 2021. 16 с. (Ostafiychuk MV, Kovalenko AE. Strategies for surgical treatment of recurrent radioiodine-resistant metastases of differentiated thyroid carcinoma in neck lymph nodes. Kyiv: V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine; 2021. 16 p. Ukrainian).
31. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Тарашченко ЮМ. Radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid cancer, analysis of tumor characteristics and primary surgical intervention. Zaporozhye Medical Journal. 2021;23(5):670-6. doi: 10.14739/2310-1210.2021.5.225575.
32. Зелінська ГВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко АЯ, Кулініченко ГМ, та ін. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіоїодорезистентності. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021;29(3):76-88 (Zelinskaya GV, Kovalenko AE, Ostafiychuk MV, Kvachenyuk AM, Ustyomenko GYa, Kulynychenko GM, et al. Cytomorphological features of papillary thyroid carcinomas with the development of radioiodine-resistance. Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2021;29(3):76-88). doi: 10.46879/ukroj.3.2021.76-88.
33. Коваленко АЄ, Остафійчук МВ. Дисекції ший при метастазах високодиференційованого раку щитоподібної залози. Ендокринологія. 2022;27(1):67-79 (Kovalenko AYe, Ostafiychuk MV. Neck dissections for metastasis of well-differentiated thyroid cancer. Endokrynologia. 2022;27(1):67-79. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.67.
34. Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Зелінська ГВ, Тарашченко ЮМ. Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли ший. Ендокринологія. 2022;27(2):114-23 (Ostafiychuk MV, Kovalenko AYe, Zelinska HV, Tarashchenko YuM. Surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma in the lymph nodes of the neck. Endokrynologia. 2022;27(2):114-23. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114.
35. Коваленко АЄ, Медведь ВІ, Остафійчук МВ. Хірургічне лікування захворювань щитоподібної залози у вагітних. Ендокринологія. 2021;26(2):188-99 (Kovalenko AYe, Medved VI, Ostafiychuk MV. Surgical treatment of thyroid diseases in pregnant women. Endokrynologia. 2021;26(2):188-99. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.26-2.188.
36. Luzanchuk IA, Kravchenko VI, Polumbryk MO, Tarashchenko YuM. Thyroid status, major and trace elements content in patients with autoimmune thyroiditis living in Chernobyl-affected areas of Zhytomyr region. Problems of Endocrine Pathology. 2020;73(3):54-61. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.07.
37. Тронько МД, Болгов МЮ, Омельчук ОВ. Сучасний стан та перспективи розвитку пріоритетних напрямків ендокринної хірургії в Україні. Ендокринологія. 2022;27(3):195-202 (Tronko MD, Bolhov Myu, Omelchuk OV. Current status and development prospects of priority directions of endocrine surgery in Ukraine. Endokrynologia. 2022;27(3):195-202. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.195.

Список скорочень

НЗ — надниркові залози

ПК — папілярна карцинома

РЩЗ — рак щитоподібної залози

ЩЗ — щитоподібна залоза

Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of the course of thyroid tumors and adrenal incidentalomas

Yu.M. Tarashchenko¹, O.V. Omelchuk¹, A.Ye. Kovalenko², M.V. Ostafiychuk¹, I.R. Yanchiy¹, M.Yu. Bolgov¹

¹ State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Abstract. The article summarizes and analyzes the material devoted to studying the results of diagnosis and treatment of nodular pathology of the thyroid and adrenal glands. **The aim** is to study molecular and biochemical factors in benign formations and well differentiated malignant tumors, as well as in normal thyroid tissue; analysis of the results of molecular genetic researches; a role of iodine and selenium deficiency in the pathogenesis of goiter transformation of the thyroid gland; determination of optimal protocols for management of adrenal incidentalomas. The object of the study is patients with benign formations and malignant well differentiated thyroid carcinomas, and adrenal tumors. **Material and methods:** clinical-epidemiological, biochemical, morphological, ultrasound, and statistical. **Results.** In patients with benign thyroid pathology, iodine deficiency was detected in 43.6% of patients, optimal iodine supply — in 38.5% of patients, and a high level of iodine excretion — in 17.9% of patients. A significantly reduced level of blood selenium was found in 76.5% of patients, suboptimal content — in 13.6% of patients, and an optimal concentration — only in 9.9% of patients. Selenium deficiency was noted in patients with nodular thyroid pathology, autoimmune thyropathies and their combination, in comparison with echographically unchanged thyroid gland. According to the received data, *BRAF* mutations were found significantly more often ($p < 0.001$) in patients with classical and oxyphil cell variants of papillary carcinoma (PC) (60% and 100%, respectively), compared to the follicular variant of papillary thyroid carcinoma (6.7%). Among locally invasive papillary thyroid carcinomas, *BRAF*-negative cases significantly more often prevailed ($p < 0.05$) over non-invasive PC. All cases of the follicular variant of PC had signs of invasion and were noted significantly more often compared to the classical and oxyphil cell variants ($p < 0.01$). *BRAF*^{V600E} mutation was found both in tumors with metastases to the regional lymph nodes of the neck (55%) and in tumors without metastases (37.5%). A comparative evaluation of adrenalectomies (and adrenal resections) by laparoscopic and lumbotomic accesses was carried out according to a number of criteria. Thus, in particular, the average time from the beginning of the operation to the clipping of the central vein of the adrenal gland is less during laparoscopic operations in the in the whole group (including less experienced surgeons). Intraoperative blood loss during

Прикладні дослідження

endoscopic surgery averaged (100.0±26.4) ml, and during thoracophrenolombotomy — (250.0±74.3) ml. **Conclusions.** 1. The *BRAF^{V600E}* gene mutation is a diagnostic marker of papillary thyroid carcinoma, its detection confirms the malignancy and can be used as an additional method for preoperative diagnosis of papillary thyroid cancer. *BRAF*-negative, cytologically indeterminate thyroid nodules do not exclude malignancy, and such patients may be recommended surgical treatment or careful observation. 2. Expansion of the number of molecular genetic markers in the preoperative diagnosis of thyroid cancer and the development of a specific genetic panel can significantly improve the quality of diagnosis and, accordingly, surgical treatment. 3. Endoscopic surgery is the gold standard in the treatment of patients with adrenal tumors due to less intraoperative blood loss, fewer intra- and postoperative complications, and early recovery compared to open surgery. 4. Open surgical interventions (lumbotomy, thoracophrenotomy) may be indicated for adrenal formations with a diameter of >8 cm and locally advanced forms of adrenocortical cancer and malignant pheochromocytomas with signs of invasion into neighboring organs.

Keywords: thyroid gland, adrenal glands, pathology, diagnosis, surgical treatment, prognosis.

Для цитування: Тарашченко ЮМ, Омельчук ОВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Янчій ІР, Болгов МЮ. Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози та інциденталом надниркових залоз. *Ендокринологія*. 2023;28(2):167-178. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.167.

Адреса для листування: Тарашченко Юрій Миколайович, yutar0380@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тарашченко Юрій Миколайович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-4787-359X; Омельчук Олексій Вікторович, канд. мед. наук, завідувач хірургічного відділення відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-8993-9513; Коваленко Андрій Євгенович, д-р мед. наук, професор кафедри хірургії та трансплантології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ORCID: 0000-0003-0326-6421; Остафійчук Мар'ян Васильович, науковий співробітник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-0446-051X; Янчій Іван Романович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0600-5833; Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., керівник відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-9011-9982.

Особистий внесок: Тарашченко Ю.М. — концепція та дизайн дослідження, аналіз результатів, підготовка та написання статті; Омельчук О.В. — написання, редагування статті; Коваленко А.Є. — проведення досліджень, аналіз результатів досліджень та даних літератури, написання статті; Остафійчук М.В. — збір даних літератури, аналіз та обробка матеріалу, інтерпретація даних; Янчій І.Р. — проведення досліджень; Болгов М.Ю. — аналіз результатів досліджень та даних літератури.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100647).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 09.06.2023 р.; перероблена 13.06.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

For citation: Tarashchenko YuM, Omelchuk OV, Kovalenko AYe, Ostafiychuk MV, Yanchiy IR, Bolgov MYu. Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of the course of thyroid tumors and adrenal incidentalomas. *Endokrynologia*. 2023;28(2):167-178. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.167.

Correspondence address: Tarashchenko Yuriy Mykolayovych, yutar0380@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tarashchenko Yuriy Mykolayovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Endocrine Gland Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-4787-359X; Omelchuk Olexiy Viktorovych, Cand. of Sci. (Medicine). Head of the surgical department of the Department of Endocrine Gland Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-8993-9513; Kovalenko Andriy Yevhenovych, Dr. Sci. (Medicine), Professor of Department of Surgery and Transplantology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, ORCID: 0000-0003-0326-6421; Ostafiychuk Maryan Vasyliovych, researcher of the scientific and practical department of orphan endocrine diseases and endocrine surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-0446-051X; Yanchiy Ivan Romanovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Resercher of the Department of Endocrine Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0600-5833; Bolgov Mychailo Yuriyovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-9011-9982.

Personal contribution: Tarashchenko Yu.M. — research concept and design, analysis of results, preparation and writing of the article, Omelchuk O.V. — writing, editing an article; Kovalenko A.Ye. — conducting research, analyzing research results and literature data, writing an article; Ostafiychuk M.V. — collection of literature data, analysis, processing and interpretation of results; Yanchiy I.R. — conducting research; Bolgov M.Yu. — analyzing research results and literature data.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of the course of thyroid tumors, incidental adrenal glands and parathyroid adenomas» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100647).

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received June 09, 2023; revised June 13, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.179

Історія, сучасний стан та перспективи розвитку відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

М.Ю. Болгов,
О.В. Омельчук,
І.І. Комісаренко,
М.В. Остафійчук,
Л.О. Щупачинська,
І.Р. Янчій,
Ю.М. Тарашенко,
С.Й. Рибаків

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Відділ хірургії ендокринних залоз (Відділ) ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. акад. В.П. Комісаренка НАМН України» (Інститут) на сьогодні налічує більш як 55 років від початку свого заснування. До 50-х років минулого століття ендокринна хірургія була представлена в основному операціями на щитоподібній залозі (ЩЗ), переважно більшість яких виконували в загальнохірургічних відділеннях. У 1965 році з ініціативи академіка АМН та НАН України В.П. Комісаренка в м. Києві було створено Науково-дослідний інститут ендокринології та обміну речовин МОЗ УРСР. Саме так Інститут називався на час створення і впродовж ще довгих років. З перших днів роботи Інституту в його складі розпочало функціонувати хірургічне відділення, яке очолив 32-річний кандидат медичних наук, асистент кафедри загальної хірургії Київського медичного інституту І.В. Комісаренко. Діяльність клініки з перших днів характеризувалася високою хірургічною активністю та широким діапазоном втручань. З самого початку у Відділі виконувалися всі види операцій із приводу захворювань ЩЗ, але вже через кілька місяців була виконана перша тотальна двобічна адреналектомія з приводу хвороби Іценка-Кушинга, адреналектомії з приводу пухлин кіркової речовини надниркових залоз (ННЗ) і феохромоцитом (ФХ). Оперували хворих із приводу гіперпаратиреозу, полікістозу яєчників, гормонально активних пухлин підшлункової залози та аномалій статевого розвитку. У 1977 році було завершено будівництво клінічного корпусу, у розпорядження Відділу було надано відділення на 40 ліжок. Останніми роками у Відділі виконують майже 1500 оперативних втручань щорічно. В клініці Інституту створено оригінальну сучасну комп'ютерну систему отримання, опрацювання та зберігання медичної інформації «ThegDer». Завдяки власним розробкам і досвіду колектив Відділу впровадив у практику охорони здоров'я України велику кількість нових методів діагностики та лікування різних захворювань

© М.Ю. Болгов, О.В. Омельчук, І.І. Комісаренко, М.В. Остафійчук,
Л.О. Щупачинська, І.Р. Янчій, Ю.М. Тарашенко, С.Й. Рибаків

Лекції

залоз внутрішньої секреції. Пріоритет цих розробок підтверджено більш ніж 900 опублікованими науковими роботами, 38 патентами та 7 монографіями. Одним із перспективних напрямків в ендокринній хірургії, якими займається Відділ сьогодні, є розробка та впровадження в практику мінімальноінвазивних методів лікування захворювань ЩЗ, ННЗ та прищитоподібних залоз (ПЩЗ), а також впровадження генетичного тестування.

Ключові слова: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ хірургії ендокринних залоз, патологія ендокринних залоз, хірургічне лікування.

Відділ Інституту на сьогодні налічує понад 55 років від початку свого існування. Треба зазначити, що етапи його становлення та розвитку вже були предметом розгляду, зокрема на сторінках цього журналу та в межах інших статей та монографій, присвячених як окремим діячам, так і цілим напрямкам і школам ендокринної хірургії в Україні, невіддільною частиною яких є Відділ [1-3]. Цей нарис має на меті не тільки узагальнити наявні історичні свідчення, але й висвітлити сьогодення з поглядом у майбутнє.

Історія створення та розвитку Відділу

До 50-х років минулого сторіччя ендокринна хірургія була представлена в основному операціями на ЩЗ, переважно більшість яких виконували в загальнохірургічних відділеннях. Пізніше було створено дві спеціалізовані хірургічні клініки ендокринологічного профілю, які працювали у складі відповідних науково-дослідних інститутів у Харкові та Москві. Причому перша з них займалася винятково проблемами хірургії ЩЗ, діапазон втручань у другій був дещо ширшим — ЩЗ, ННЗ і ПЩЗ. За кордоном операції з приводу захворювань ендокринних залоз також виконували переважно в загальнохірургічних, урологічних і отоларингологічних клініках.

Окрім згаданої харківської клініки, очолюваної професорами М.М. Шевандіним, М.Р. Вебером, А.К. Горчаковим, після другої світової війни було створено ще одне хірургічне відділення ендокринологічного профілю на базі кафедри факультетської хірургії Львівського медичного інституту, керованої професором Г.Г. Каравановим.

Водночас у Києві працювала група відомих українських хірургів загального профілю, які успішно займалися хірургічним лікуванням захворювань ЩЗ. Серед них слід назвати

професорів М.П. Черенька, Д.Ф. Скрипніченка, М.І. Коломійченка, І.Г. Турівця, І.І. Кальченка і В.Д. Братуся. Особливо слід наголосити на діяльності професора А.К. Горчакова, який переїхав до Києва з Харкова. Будучи видатним хірургом, талановитим вченим і великим організатором охорони здоров'я, він зробив значний внесок в організацію боротьби в Україні з ендемічним зобом, у розвиток та вдосконалення системи надання хірургічної допомоги хворим із тиреоїдною патологією.

Таким чином, започаткування Відділу проходило в період формування ендокринної хірургії як самостійного клінічного та наукового напрямку на межі двох окремих спеціальностей: ендокринології та хірургії. У 1965 році з ініціативи академіка В.П. Комісаренка в Києві було створено Інститут ендокринології та обміну речовин МОЗ УРСР. Саме так Інститут називався на час створення і ще довгі роки.

З перших днів роботи Інституту в його складі розпочало функціонувати хірургічне відділення, яке очолив 32-річний кандидат медичних наук, асистент кафедри загальної хірургії Київського медичного інституту І.В. Комісаренко. Відділення працювало на базі цієї кафедри, яка розміщувалася в 1-му хірургічному відділенні Жовтневої (нині Олександрівської) лікарні.

Слід особливо наголосити на ролі видатного хірурга, завідувача кафедри загальної хірургії, професора Михайла Ісидоровича Коломійченка в долі Відділу. Будучи талановитим та різнобічним хірургом, він також досить широко займався хірургією ЩЗ. Його постійна та ненав'язлива підтримка, мудрі поради, а також безпосередня практична допомога відіграли велику роль у становленні та розвитку клініки ендокринної хірургії. До цього слід додати, що І.В. Комісаренко та перші співробітники клініки були учнями М.І. Коломійченка.

Діяльність Відділу розгорталася на базі палати на 15 ліжок та ще 5 місць в інших палатах 1-го хірургічного відділення згаданої лікарні, де склалася досить своєрідна ситуація. На базі одного лікарняного відділення функціонували три різні підрозділи, завдання, профіль і обсяг діяльності, а також підпорядкування яких певною мірою розрізнялися. Лікарняне відділення працювало в плановому лікувальному та скоропомічному (4 рази на тиждень) режимах, надаючи хірургічну допомогу населенню. Кафедра загальної хірургії Київського медінституту виконувала великий обсяг педагогічної, наукової та лікувально-консультативної роботи. Нова ендокринологічна клініка мала на меті створення специфічного комплексного науково-практичного підрозділу для надання хірургічної допомоги хворим з ендокринною патологією, що фактично слід розглядати як формування нового напрямку клінічної хірургії — ендокринної хірургії.

Діяльність Відділу з перших днів характеризувалася високою хірургічною активністю та широким діапазоном втручань. Виконувалися всі види операцій із приводу захворювань ЩЗ, які потребують хірургічного лікування (вузлові форми зоба, тиреотоксикоз, хронічний тиреоїдит і пухлини). Вже через кілька місяців була проведена перша тотальна двобічна адреналектомія з приводу хвороби Іценка-Кушинга, адреналектомії з приводу пухлин кіркової речовини наднирника і ФХ. Оперували хворих із приводу гіперпаратиреозу, полікістозу яєчників, гормонально активних пухлин підшлункової залози та аномалій статевого розвитку.

Специфіка ендокринної хірургії передбачає наявність додаткових служб для виконання з діагностичною метою гормональних досліджень і процедур для візуалізації ендокринних залоз. У зв'язку з цим з ініціативи І.В. Комісаренка на базі лабораторії кафедри було організовано гормональну лабораторію з метою виконання діагностичних процедур і проведення наукових досліджень. У цій лабораторії, зокрема, вперше в Україні було започатковано визначення гормонів ННЗ сучасними методами. Паралельно співробітники клініки освоїли передові на той час рентгеноконтрастні та пневморентгенографічні методи топічної діагностики захворювань ендокринних залоз.

Відділ із перших місяців існування активно включився в реалізацію комплексних науково-практичних програм, що їх виконував Інститут. Головною була проблема діагностики та хірургічного лікування захворювань ННЗ та пов'язані з нею питання створення, вивчення та впровадження в клінічну практику інгібіторів функції кори ННЗ із метою лікування хвороби Іценка-Кушинга та пухлин кори ННЗ.

В експериментальних лабораторіях Інституту під керівництвом академіка В.П. Комісаренка було здійснено синтез першого вітчизняного інгібітора адренокортикальної секреції та цитостатика — орто-пара-прим-ізомеру дихлордифеніл-дихлоретану (о,п'ДДД), який отримав найменування «хлодитан». У грудні 1968 року після всебічного вивчення та апробації препарат було передано до клініки та вперше в СРСР застосовано для лікування хвороби Іценка-Кушинга та пухлин кори ННЗ.

З цього часу проблема вивчення захворювань ННЗ стала провідною в науково-практичній діяльності клініки протягом багатьох років. Співробітниками Інституту було детально вивчено патогенез та клінічні прояви різних форм адреналової патології, розроблено та впроваджено в клінічну практику нові методики діагностики, хірургічного, медикаментозного та комбінованого лікування захворювань ННЗ. Зокрема, було запропоновано комплексні схеми лікування хвороби Іценка-Кушинга та пухлин кори ННЗ, що включають оперативні втручання на ННЗ, застосування хлодитану, променевої та медикаментозних методів терапії, які впливають на основні ланки патогенезу захворювання. Було визначено показання для застосування хлодитану, розроблено оптимальні дозування та схеми приймання препарату, урахування результатів лікування та заходи профілактики можливих ускладнень. Паралельно вивчався вплив хлодитану на функціональний стан залоз внутрішньої секреції, інших систем та органів. З усіх цих та інших питань було опубліковано численні статті, тези та методичні документи, а співробітники Відділу виступали з доповідями та повідомленнями на різних нарадах, конференціях і з'їздах, зокрема на всесоюзних та міжнародних.

Із часом клініка Інституту стала одним із провідних центрів лікування захворювань

Лекції

ННЗ. Сюди їхали хворі з усієї країни. Багато лікарів приїжджали для ознайомлення з досвідом роботи клініки та для стажування. Важливим підсумковим документом за результатами проведених досліджень стала докторська дисертація І.В. Комісаренка «Лікування хвороби та синдрому Іценка-Кушинга хірургічним методом та із застосуванням інгібітора функції кори надниркових залоз хлодитану», захищена в 1977 році. Роком раніше група співробітників Інституту, включаючи І.В. Комісаренка, була відзначена Державною премією в галузі науки та техніки за дослідження та результати клінічного застосування хлодитану для лікування захворювань ННЗ [4-6].

Надзвичайно важливою подією в історії Інституту стало завершення будівництва та відкриття в 1977 році клінічного корпусу. У розпорядження Відділу було надано відділення на 40 ліжок, оснащене за сучасними стандартами, із чудовим операційним блоком, перев'язковими, просторими палатами, холами та необхідними допоміжними приміщеннями. Тоді ж у складі Відділу було відкрито відділення реанімації та інтенсивної терапії з відповідними штатами та обладнанням.

Створення такого підрозділу стало прогресивним нововведенням з огляду на особливості ендокринної хірургічної патології та специфіку надання невідкладної допомоги та інтенсивної терапії цій категорії хворих. Об'єднання всього колективу та лабораторій Інституту стало важливим фактором, який позитивно вплинув на зміцнення науково-практичних зв'язків з іншими підрозділами. У результаті значно зросла інтенсивність наукових досліджень та паралельно — хірургічна активність. Якщо в період роботи на базі міської лікарні виконувалося 220-230 операцій на рік, то протягом уже перших п'яти років роботи в новій клініці щорічно проводилося 600-650 оперативних втручань, а надалі ці цифри продовжували наростати. В останній час вони досягли більш як 1500 на рік та тільки епідемія COVID-19 і війна зменшили планову хірургічну активність, але вона все одно залишається на рівні понад 1000 операцій на рік. Поряд із продовженням інтенсивних досліджень у галузі адреналової та тиреоїдної хірургії з'явилися та успішно розвивалися нові напрямки — трансплантологія, ендovasкулярна

хірургія, методи знеболювання, інтенсивна терапія та реанімація в ендокринній хірургії.

На початку 80-х років актуальною проблемою, що потребувала невідкладного вирішення, була розробка та впровадження досконалих методів візуалізації (топічної діагностики) ННЗ та інших ендокринних залоз. Наявні тоді методики оглядової, контрастної та газоконтрастної рентгенографії не могли забезпечити раннє виявлення патології (особливо пухлинної), тонких характеристик і особливостей об'єктів, які вивчаються, що має надзвичайно важливе значення для встановлення правильного діагнозу та визначення лікувальної тактики. Спільно з рентгенорадіологічною службою були успішно впроваджені та значно вдосконалені (фактично вперше в СРСР) методики ангиографічних досліджень ННЗ та інших ендокринних залоз. Було визначено показання для ангиографії, вивчено семіотику різних форм патології, розроблено оптимальні схеми виконання діагностичних процедур та заходи профілактики ускладнень.

У результаті різко зросла ефективність діагностики. За допомогою ангиографії з'явилася можливість виявлення утворень ННЗ до 5-6 мм, вивчення їх внутрішньої структури та особливостей кровообігу. Усього було виконано понад 1200 діагностичних ангиографічних досліджень ННЗ. Паралельно було розроблено оригінальний метод ендovasкулярної деструкції ННЗ із метою придушення їх функціональної активності, який позитивно зарекомендував себе в лікуванні хвороби Іценка-Кушинга. У цей же період вперше в Україні розпочали використовувати ультразвукові методи діагностики захворювань ННЗ і статевих залоз. Надалі в роботі Відділу знайшли застосування такі високоефективні методики, як сцинтиграфія, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія.

Новим напрямом науково-практичних досліджень стала розробка трансплантаційних методів лікування цукрового діабету та різних форм ендокринної недостатності. Під керівництвом академіка В.П. Комісаренка та професора І.С. Турчина в лабораторії тканинних культур Інституту були запропоновані методи вирощування життєздатних гормон-продукуючих органних та клітинних культур різних ендокринних залоз плодів людини та

новонароджених поросят. Експериментальне вивчення та клінічна апробація підтвердили ефективність цих методів для компенсації різних форм ендокринної недостатності.

З початку 80-х років у Відділі було розпочато лікування цукрового діабету, хвороби Аддісона та інших форм недостатності ННЗ, гіпогонадізму, гіпопаратиреозу та гіпотиреозу методом трансплантації клітинних та органних культур відповідних залоз плодів людини й новонароджених поросят. Також цей метод отримав застосування в лікуванні бронхіальної астми й хронічного поліартриту. Подібні дослідження стали пріоритетними не лише у вітчизняній, а й у світовій практиці.

У Відділі було проведено ретельне вивчення та підтверджено ефективність та безпеку трансплантаційних методів лікування різних форм ендокринної недостатності. Було розроблено методики пересадки різних видів культур, визначено показання для застосування методу, здійснено комплексну оцінку впливу трансплантації протягом основного захворювання (зокрема, на показники метаболізму і функціональний стан інших ендокринних залоз).

Загалом у Відділі виконано понад 1600 трансплантацій культур хворим на цукровий діабет, недостатність ННЗ, гіпотиреоз, гіпопаратиреоз і гіпогонадізм. Метод набув поширення в низці лікувальних закладів України. Паралельно у Відділі розроблялися та застосовувалися методи лікування надниркової недостатності шляхом трансплантації фрагментів та цілих залоз із відновленням судинних зв'язків [7, 8].

Важливою складовою діяльності Відділу протягом усього часу були питання хірургічного лікування ендокринної патології дитячого віку. З урахуванням специфіки дитячого організму та особливостей перебігу ендокринної патології розробляли методи діагностики та хірургічного лікування, знеболювання та інтенсивної терапії хворих із різними формами патології ЩЗ і ННЗ. Спільно з відділенням дитячої ендокринології Інституту протягом кількох років вивчалися питання хірургічної корекції аномалій статевого розвитку за різних захворювань. Було розроблено оптимальні тактико-технічні підходи до лікування різних видів порушень, визначено показання для операцій, удосконалено та запропоновано

низку нових технічних прийомів. Було виконано понад 600 подібних операцій. Приділялася серйозна увага окремим питанням репродуктивної ендокринології, зокрема, хірургічному лікуванню полікістозу яєчників (синдром Штейна-Левенталя), з приводу якого проведено понад 730 оперативних втручань. У 1988 році Відділ було відзначено другою Державною премією України в галузі науки та техніки за успіхи в розвитку ендокринної хірургії.

Глобальна ядерна катастрофа на Чорнобильській АЕС у квітні 1986 р. внесла істотні корективи в роботу клініки Інституту. Низка співробітників Інституту брали безпосередню участь у ліквідації наслідків аварії, в обстеженні та наданні допомоги населенню районів, які зазнали радіаційного забруднення. У передбаченні можливості несприятливого впливу радіації на здоров'я осіб, які постраждали внаслідок опромінення (зокрема ризику зростання кількості захворювань ЩЗ), зростала увага та інтенсифікувалися дослідження в цьому напрямку.

Починаючи з 1989-1990 років, відмічено зростання числа випадків РЩЗ у дітей і підлітків, які зазнали радіаційного впливу. Якщо в попередні роки з приводу цього захворювання в клініці виконувалися лічені операції, то з 1991 року їх кількість почала прогресивно збільшуватися, досягаючи 45-48 випадків на рік. При сумарній оцінці за п'ятирічними періодами динаміки випадків РЩЗ у дітей та підлітків, оперованих у клініці, також спостерігалось різке зростання кількості оперативних втручань. Так, протягом 1980-1985 років, що передували аварії, було виконано 10 операцій з приводу РЩЗ у дітей та підлітків, у 1986-1990 – 39, у 1991-1995 – 174, у 1996-2000 – 193, 2001-2005 – 154, 2006-2010 – 91, 2011-2015 – 106 і в 2016-2020 – 76. Таким чином, після помірного зростання числа оперованих хворих протягом перших п'яти років після аварії, що можна було б частково пов'язати зі «скринінг-ефектом», спостерігалось різке збільшення кількості випадків РЩЗ у дітей та підлітків. Кількість первинних хворих збільшувалася в зазначені відрізки часу порівняно з до чорнобильським періодом у 3,3, 14,5, 16,1 і 12,8 разів відповідно порівняно з першою післячорнобильською п'ятирічкою, потім

Лекції

почалося зниження кількості цієї категорії пацієнтів. Загалом протягом 1980-2022 років у клініці Інституту були оперовані з приводу РЩЗ 878 хворих (діти до 14 років та підлітки 15-18 років).

Подана динаміка дозволяє припускати, що більшість випадків РЩЗ у дітей і підлітків є радіаційно індукованими з латентним періодом у 3-4 роки, за винятком «до- та післячорнобильських» (після 2004 року), які розглядаються як спорадичні. Аналогічне зростання захворюваності в Україні спостерігалось за даними Українського клініко-морфологічного реєстру РЩЗ у дітей та підлітків України, створеного в Інституті, а також в областях Білорусії та Росії, які постраждали внаслідок радіаційного впливу.

20 січня 1992 року було видано Наказ № 12 Міністерства охорони здоров'я України «Про поліпшення ендокринологічної допомоги дітям та дорослим із захворюваннями ЩЗ», в якому, зокрема, Відділ затверджувався як головний підрозділ із надання хірургічної допомоги підліткам, хворим на РЩЗ. У цих умовах з урахуванням зростання захворюваності на РЩЗ не тільки дітей та підлітків, а й дорослого населення, були переглянуті основні положення, діагностичні та тактико-технічні підходи до цієї патології. Фактично було розроблено нову концепцію діагностики та лікування РЩЗ.

До недавнього часу кращими вважалися органозбережні операції, існувало стримане ставлення до широких лімфодисекцій, досить широко застосовувалася дистанційна променева терапія та порівняно рідко — радіоактивний йод та супресивна гормональна терапія. По мірі накопичення власного досвіду діагностики та лікування радіаційно індукованого РЩЗ у дітей та підлітків та знайомства зі світовими досягненнями в цій галузі в клініці було сформовано та впроваджено сучасні принципи діагностики, комбінованого лікування та реабілітації хворих на РЩЗ [9-11].

Спільно з відділом функціональної діагностики Інституту були розроблені комплексні схеми діагностики та диференціальної діагностики осередкової тиреоїдної патології в дітей та підлітків. Широке застосування отримали методи ультразвукового дослідження та тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії з

цитологічним дослідженням пунктату. Завдяки цьому було створено можливість ефективної селекції хворих, які підлягають оперативному лікуванню. Було забезпечено практично 100% доопераційну діагностику РЩЗ та інших форм тиреоїдної патології в дітей та підлітків, що дозволило попередньо планувати вибір обсягу оперативного втручання, виду знеболювання та заходи профілактики можливих ускладнень.

Докорінно було переглянуто тактико-технічні принципи виконання оперативних втручань щодо РЩЗ. Операцією вибору була визнана тиреоїдектомія, що виконується за екстрафасціальною методикою, в яку було внесено низку удосконалень, закріплених авторськими свідченнями та патентами на винаходи. Зокрема, були запропоновані методики прецизійної тиреоїдектомії, що забезпечують радикальність операції в поєднанні зі збереженням цілості поворотних нервів та ПЩЗ, способи визначення обсягу лімфодисекції, інтраопераційного контролю васкуляризації та оцінки життєздатності ПЩЗ. Широко ставилися показання для профілактичної та лікувальної лімфодисекції з урахуванням проведення експрес-гістологічного дослідження. Були суттєво вдосконалені методики знеболювання та ведення післяопераційного періоду.

Створення в Інституті відділення радіонуклідної діагностики та терапії радіофармацевтичними препаратами для терапії РЩЗ радіоактивним йодом сприяло значному поліпшенню результатів лікування, а додаткове впровадження медикаментозної супресивної терапії тиреоїдними гормонами завершило створення комплексної системи лікування радіаційно індукованого РЩЗ. Практичне використання зазначених схем лікування забезпечило 5- і 10-річне виживання оперованих хворих у групах низького ризику на рівні 98-100% та високого ризику на рівні 95,1-98,9%, а також зниження частоти специфічних ускладнень до 2,9%. Практично всі елементи цієї схеми знайшли застосування в лікуванні дорослих хворих, кількість яких різко зросла за минулі роки.

Значною складовою науково-практичної діяльності Відділу протягом усіх років були питання онкоендокринології як дітей, так і дорослих. РЩЗ до Чорнобильської катастрофи

зустрічався відносно нечасто, і його оперативне лікування здійснювалося здебільшого на підставі установок 60-70-х років. За результатами аналізу матеріалів Відділу динаміка числа оперованих дорослих хворих протягом п'ятирічки до та п'ятирічки після аварії суттєво не змінилася; у середньому виконувалося 32,0 та 38,4 операції на рік відповідно. Приріст кількості спостережень розпочався з 1991 року і протягом наступної п'ятирічки (до 1995 року включно) проводилося в середньому 69,6 втручання на рік.

Подальші роки ознаменувалися різким збільшенням кількості випадків РЩЗ у дорослих, оперованих у клініці. Протягом 1996-2000 років щорічно в середньому здійснювалось 134,8 операції, 2001-2005 – 264,2, 2006-2010 – 379,4 і 2011-2014 – 506,2 операції. Порівнюючи отримані дані, можна констатувати значне підвищення хірургічної активності щодо РЩЗ у дорослих порівняно з дота першими післячорнобильськими роками. Найпростіший підрахунок показує, що вона збільшилася в 15,8-13,2 раза. Фактично спостерігалася картина, аналогічна динаміці РЩЗ у дітей та підлітків. Усього протягом 1980-2022 років у клініці було виконано 11 826 оперативних втручань щодо РЩЗ у дорослих.

Різке зростання частоти тиреоїдної онкопатології може бути пояснено низкою факторів. У світі внаслідок погіршення екологічної ситуації та посилення несприятливих впливів техногенних процесів на людський організм (хімізація виробництв, природні та виробничі радіаційні впливи, електромагнітні технології тощо) спостерігається загальна тенденція зростання онкопатології. Слід врахувати, що певна частина оперованих хворих у Відділі та в Україні були дітьми чи підлітками на момент аварії на Чорнобильській АЕС, у віці, коли залоза особливо чутлива до радіаційного впливу, а реалізація радіаційного ефекту настала в них у дорослому віці. Розвиток раку в частини подібних осіб у дорослому віці стало додатковою складовою загального пулу тиреоїдної патології. Встановленим є факт приросту захворюваності на РЩЗ у ліквідаторів, переселених із зони аварії осіб, мешканців територій, що зазнали радіаційного забруднення. І, нарешті, привернення уваги до цієї проблеми, впровадження в клінічну практику методів

ультразвукового дослідження та пункційної біопсії сприяло більш частому виявленню доклінічних та ранніх випадків РЩЗ.

Вивчення та вдосконалення методів діагностики та лікування РЩЗ у дорослих йшло паралельно з розробкою цих проблем у дітей та підлітків. Створені тактико-технічні діагностичні та лікувальні схеми були приблизно ідентичними, з урахуванням деяких фізіологічних особливостей дитячого та дорослого організмів. Визначальним був комплексний метод лікування, що включає екстрафасціальну тиреоїдектомію з дисекцією лімфовузлів за показаннями, застосування в післяопераційний період радіоактивного йоду та супресивної терапії тиреоїдними гормонами. В останні роки додатково обговорюються можливості виконання органозбережних операцій за певними показаннями, доцільність профілактичних лімфодисекцій та необхідність застосування радіоактивного йоду в частини хворих.

За минулі роки в клініці Інституту накопичено великий досвід діагностики та хірургічного лікування пухлин кори ННЗ та хроматинної тканини. Поряд із суто прикладними питаннями вивчалися патогенетичні аспекти окремих форм гіперкортицизму, що супроводжують різні види адренкортикальних новоутворень, а також порушень із боку серцево-судинної системи та гемодинаміки при ФХ. На основі поглибленого вивчення клінічної картини різного виду пухлин у поєднанні з використанням сучасних методів лабораторної та інструментальної діагностики було створено ефективні схеми діагностики. Паралельно радикально було вдосконалено методики виконання оперативних втручань на ННЗ із приводу пухлинних та гіперпластичних (хвороба Іценка-Кушинга) захворювань. Сюди відносяться вибір та здійснення доступу, техніки видалення пухлин з урахуванням функціональної активності та стану хворого, профілактика ускладнень, питання знеболювання, ведення інтра- та післяопераційного періодів, схеми медикаментозної компенсації гіпокортицизму та інше.

Також треба зазначити, що використання хлориду дозволило значно покращити результати лікування глюкостером. Значна увага приділялася вивченню взаємовідносин і зрушень функціонального стану інших

Лекції

ендокринних залоз, а також морфологічних характеристик пухлин. У сумарному обчисленні було виконано понад 2000 оперативних втручань із приводу пухлин кіркової речовини (кортикостером), мозкової речовини (ФХ) та хвороби Іценка-Кушинга (у попередні роки, до впровадження метода видалення аденом гіпофіза нейрохірургами). Подібний унікальний досвід адреналової хірургії є одним із найбільших у світовій практиці.

Як свідчить світовий досвід, сучасні науково-практичні досягнення є плодом спільних зусиль цілих колективів. Успіхи Відділу були б неможливими без тісного кооперування та співпраці з іншими лабораторіями та відділами Інституту. Тому хотілося б згадати та принести щире подяку за багаторічну допомогу, підтримку та співпрацю колективам відділів та лабораторій Інституту, керованих академіками В.П. Комісаренком, А.Г. Резніковим, Н.Д. Троньком, чл.-кор. НАМН України О.В. Епштейном, професорами В.Я. Кононенком, І.С. Турчиним, К.П. Заком, В.М. Гордієнком, В.М. Славновим, Є.А. Бениковою, Т.І. Богдановою, С.Т. Зубковою, О.Г. Югриновим, Т.П. Безверхою, Я.Г. Бальйоном, Ю.М. Зурнаджі, Д.Ф. Чоботаревим і В.В. Марковим.

У повідомленнях, подібних до представленого, прийнято при описі тих чи інших досягнень і результатів досліджень вказувати прізвища виконавців, відзначати їх роль та внесок у діяльність колективу. У Відділі протягом 50 років працювали десятки співробітників, кожен з яких із повною віддачею вніс свою частку зусиль, інтелекту, праці у виконання завдань та розв'язання проблем, що стоять перед колективом. Всі вони в міру сил і здібностей брали участь у лікуванні хворих та проведенні наукових досліджень. Багато хто захистив дисертації, стали кандидатами та докторами наук, талановитими вченими, кваліфікованими хірургами, співавторами численних статей, монографій, посібників. Тому було б не зовсім коректно зараз диференційовано займатися оцінкою діяльності кожного окремо. Буде справедливо назвати їх поіменно і принести всім глибоку вдячність за їхню працю та зусилля, які для багатьох стали справою всього життя.

Ось ці імена в порядку їх зачислення до Відділу: І.В. Комісаренко, Г.В. Светлова,

Л.А. Перепуст, С.Й. Рібаков, О.В. Мілка, А.І. Шептуха, В.М. Секун, Ю.Г. Бондаренко, О.М. Гридько, О.С. Умрихін, А.К. Чебан, Т.В. Шумова, М.П. Демченко, Ю.В. Померанцев, О.Г. Лисенко, Н.Б. Волжева, О.Г. Коллюх, В.Г. Костянтиновський, В.П. Сорока, І.М. Кебуладзе, Ю.О. Дольницький, С.А. Орлик, Р.М. Січінава, О.С. Ларін, Ю.В. Антоненко, Г.Л. Завірний, М.Ю. Болгов, Ю.Г. Швець, А.Є. Коваленко, М.Д. Мельник, А.М. Кваченко, В.А. Паламарчук, М.П. Леліченко, Б.Б. Гуда, В.П. Паламарчук, О.В. Люткевич, С.В. Чернишов, О.В. Омельчук, Л.О. Щупачинська, І.В. Плохій, І.Р. Янчій, К.В. Негрієнко, Ю.М. Таращенко, П.П. Зінич, Л.В. Таран, І.С. Супрун, І.В. Глоба, А.І. Сербул, А.Г. Кашка, Н.Я. Кобринська, І.І. Комісаренко, М.В. Остафійчук.

Слід висловити глибоку подяку всім сестрам, санітаркам і лаборантам, чия невтомна, сумлінна праця сприяла підвищенню якості лікування хворих, забезпечувала ефективну роботу та зміцнення високого авторитету Відділу.

Сучасний стан та майбутнє Відділу

Співробітники Відділу активно працюють у складних умовах сьогодення. Епідемія COVID-19, військовий стан та бойові дії навіть поблизу Києва вочевидь ускладнюють будь-яку наукову діяльність та ставлять нові завдання. Відділ проводить роботу в напрямку готовності до надання допомоги постраждалим у разі необхідності. Для цього проводиться вдосконалення хірургів у наданні екстреної допомоги, запрошуються експерти, які проводять лекції та семінари, вивчається наявний досвід. Водночас продовжується надання планової високоспеціалізованої допомоги хворим із профільною ендокринною патологією в повному обсязі, включаючи виконання оперативних втручань підвищеної складності, зокрема ендоскопічних.

У складні часи великої кількості пацієнтів із COVID-19 співробітники Відділу брали безпосередню участь у наданні допомоги цим хворим протягом всього часу перебування в клініці Інституту, чергували в складі спеціалізованих бригад. Треба зауважити, що за весь період існування відділення хворих із COVID-19 у клініці Інституту не було жодного летального випадку.

З метою подальшого розвитку наукових досліджень, зокрема таких, що пов'язані з рідкісною патологією, на базі Відділу було створено окремий підрозділ, а саме відділ орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії. Серед патологій ендокринної системи орфанні захворювання займають свою достатньо важливу частку.

Зокрема до таких відносяться [12]:

- синдром множинної ендокринної неоплазії типу 1 (MEN-1);
- синдром MEN-2 (клінічні варіанти MEN2A і MEN2B);
- синдром MEN4, який має проміжні ознаки між MEN1 і MEN2 за наявності новоутворень як мінімум у двох ендокринних залозах (пухлини ПЩЗ, аденогіпофіза, наднирників і ЩЗ);
- синдром первинного гіперпаратиреозу з пухлиною нижньої щелепи (ПГПТ-ІТ) – аденоми ПЩЗ, ФХ одночасно з пухлинами нирок і фіброзно-кістковими пухлинами щелепи;
- синдром фон Гіпсель-Ліндау, який включає поряд із ФХ низку злоякісних пухлин центральної нервової системи, нирок, пухлину ендокринної частини підшлункової залози та інші;
- синдром DICER1 – злоякісні пухлини яєчників і легень асоціюється з патологією ЩЗ (багатовузловий зоб і, рідше, диференційований рак);
- синдром Коудена при повноцінному розвитку захворювання включає формування гамартом різної локалізації, зокрема і в ЩЗ, порушення з боку центральної нервової системи, інші порушення, а також карциноми ЩЗ;
- синдром Банаяна-Райлі-Рувалькаби (розглядають як варіант синдрому Коудена) – поряд із розвитком у хворих мезодермальних гамартом і карцином різної локалізації, спостерігають також патологію ЩЗ (багатовузловий зоб, аденома, сімейний немедулярний рак ЩЗ);
- комплекс Карнея (Корні) – рідкісний MEN, що асоціюється з міксомами серця, шкіри та інших органів, а також множинними неендокринними та ендокринними пухлинами (аденоми аденогіпофіза, що продукують СТГ, гіперплазію

і аденоми, які незалежні від соматоліберину, багатовузловий зоб та диференційовані карциноми ЩЗ, синдром Кушинга як наслідок первинної пігментної вузликової гіперплазії наднирників);

- нейрофіброматоз типу 1 – поряд із нейрофібромами різної локалізації у хворих діагностують злоякісні ФХ та парагангліоми; парагангліоми типу 1 чи 3 – парагангліоми наднирників, голови та шиї, ФХ, а також аденоми гіпофіза (парагангліоми типу 1);
- синдром Лі-Фраумені (1, 2, 3) – карцинома наднирників сполучається в різних комбінаціях зі злоякісними пухлинами іншої локалізації (молочні залози, ЩЗ, легені, підшлункова залоза, саркоми та остеосаркоми, інші);
- синдром МакКьюна-Олбрайта – складне генетичне захворювання, що вражає шкіру, кісткову й ендокринну системи (автономна ендокринна гіперфункція, що викликана наявністю гормонально активних аденом гіпофіза і може включати гіпертиреоз, акромегалію, синдром Кушинга, гіперпролактинемію, первинний гіперпаратиреоз).

Безумовно, будь-яка хірургічна діяльність неможлива без якісної діагностики та професійного визначення показань до операції. Зараз продовжується набір матеріалу та аналіз даних щодо використання генетичних маркерів у матеріалі пункційних біопсій новоутворень ЩЗ, а саме мутацій *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *AX8/PPAR γ* , *BRAF V600E*, *KRAS* (кодони 12, 13, 61), *NRAS* (кодони 12, 13, 61), *HRAS* (кодони 12, 13, 61). На цей час вже виконано понад 140 таких досліджень, попереду ґрунтовний аналіз результатів, зокрема віддалених, які можуть стати основою для розробки сучасних рекомендацій щодо визначення оптимальної тактики ведення хворих із новоутвореннями ЩЗ.

Зрозуміло, що на перших позиціях уваги Відділу є саме обсяги та техніка виконання оперативних втручань. У цьому напрямку ведеться постійна робота. Так, зокрема, постійно вдосконалюються підходи до хірургічного лікування доброякісних та злоякісних захворювань ЩЗ (вузлові форми зоба, аденоми, дифузний токсичний зоб і пухлини) стандартним,

Лекції

ендоскопічним та мінімальноінвазивним доступами.

Одним із наших надбань є розроблена у Відділі безлігатурна методика втручання на ЩЗ за допомогою вітчизняного зварювального електрокоагулятора Патонмед ЕКВЗ-300. Треба зазначити, що ЩЗ є органом, який має дуже активне кровопостачання. За показником обсягу крові, який проходить через одиницю тканини за одиницю часу вона займає перше місце, навіть порівняно з тканиною мозку. Тому зазвичай операція на ЩЗ супроводжується накладанням щонайменше десятків лігатур на дрібні судини. За безлігатурною методикою після операції не залишається жодної лігатури, скорочується час операції та покращується анатомічне орієнтування в рані, що, своєю чергою, дозволяє також знизити відсоток специфічних ускладнень (травмування гортанних нервів та ПЩЗ). Безумовно ця методика значною мірою базується на власному хірургічному досвіді оператора, знаннях нормальної та патологічної анатомії, досконалому володінні всіма технічними прийомами, зокрема використання апарату Патонмед ЕКВЗ-300. Наші хірурги опанували все це і готові надавати консультативну допомогу колегам.

Також важливим напрямком сьогодні є впровадження в клінічній практиці компартмент орієнтованих операцій, зокрема в пацієнтів із високим ризиком розвитку радіодрезистентних метастазів високодиференційованих карцином ЩЗ [13, 14]. Серед пріоритетів також перебуває розробка підходів до хірургічного лікування при низькодиференційованих типах карцином ЩЗ.

Не залишається поза нашою увагою також вдосконалення діагностики та оперативного лікування первинного, вторинного та третинного гіперпаратиреозу. Таких пацієнтів не багато, але вони є й у Відділі їм надається кваліфікована допомога.

Значну увагу у Відділі приділяють хірургічному лікуванню хромафінних пухлин надниркової та позанадниркової локалізації. Сумісно з ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України» розроблено методику рентгеноендоваскулярної оклюзії судин наднирника як метод профілактики ускладнень при лапароскопічній адреналектомії з приводу ФХ [15, 16].

Як і раніше, розробляються оптимальні шляхи лікування ендогенного гіперкортицизму (діагностика, хірургічне та комбіноване лікування різних варіантів синдрому Іценка-Кушинга); розробляються та вдосконалюються діагностичні алгоритми при виявленні інциденталом ННЗ (диференціальна діагностика і показання до хірургічного лікування); хірургічне лікування кортикостером, альдостером, гормонально-неактивних доброякісних і злоякісних пухлин ННЗ ендоскопічним (стандартним та заочеревинним) і відкритим доступами.

Окремим напрямком роботи Відділу є коригувальні операції в дітей, що мають патологію статевого розвитку: кліторектомії, формування промежини по жіночому типу, гонадектомії (зокрема ендоскопічні). Слід зазначити, що ця патологія загалом є рідкісною, але здебільшого такі пацієнти зі всієї України оперуються саме в нашому Відділі.

Виконуючи великий обсяг хірургічної роботи, значна увага також приділяється періопераційному веденню хворих та знеболюванню, чому присвячено окремий підрозділ у цій публікації.

Окремо треба зупинитись на створенні електронного реєстру пацієнтів, який було започатковано (створено) саме співробітниками Відділу. На сьогодні цей електронний реєстр налічує клінічні дані більш ніж 350 000 пацієнтів із максимальним терміном спостереження понад 35 років. На основі цих даних проводяться наукові дослідження, зокрема й із міжнародною участю, та формуються звіти про клінічну діяльність. Також цей реєстр використовується в практичній роботі лікарів і надає змогу швидко та зручно отримувати дані, роздруковувати медичні документи та проводити аналіз накопиченої інформації. Робота з реєстром ведеться за допомогою медичної інформаційної системи TherDer, яка розроблена співробітниками Відділу та використовується також у деяких інших медичних закладах України [17].

Головний сенс впровадження такого електронного реєстру полягає в тому, що він постійно поповнюється в режимі реального часу і в майбутньому дозволить проводити все більш і більш масштабні дослідження за великі проміжки часу. Уже сьогодні за даними реєстру

можна прослідкувати зниження кількості операцій із приводу високодиференційованих карцином ЩЗ у дітей та підлітків, яка суттєво зросла після Чорнобильської катастрофи. Ці показники госпітального реєстру фактично відображають і захворюваність, що підтверджується офіційною статистикою. На сьогодні в цьому електронному реєстрі зберігається медична інформація щодо пацієнтів у часи максимального сплеску епідемії COVID-19 та в період після цього. Також у майбутньому стане можливим аналізувати вплив військової агресії на ті чи інші прояви ендокринної патології, та навіть не тільки ендокринної.

Велика захворюваність у світі на вузлову патологію ЩЗ стимулює пошук різноманітних методів її лікування. Одним із них є використання мінімальноінвазивних методів, таких як радіочастотна абляція, лазерна абляція, мікрохвильова абляція та ультразвук високої інтенсивності. Ці методи мають переваги перед хірургічним втручанням у контексті мінімальноінвазивної процедури та збереження функції ЩЗ. Зазвичай ці процедури проводяться при доброякісних захворюваннях ЩЗ, але вже вивчають можливість використання цих методик при злоякісних новоутвореннях.

Натепер першою ланкою лікування диференційованого РЩЗ є хірургічне втручання. Однак для пацієнтів із високим ризиком та тих, хто відмовляється від повторної операції, можливе використання альтернативних методів. За даними літератури в кількох рандомізованих дослідженнях була доведена ефективність радіочастотної абляції при лікуванні карцином ЩЗ [18]. Регресія вузлів у ЩЗ триває протягом 12 місяців і в деяких випадках потребує кількох процедур для досягнення адекватного результату.

Одним із перспективних та сучасних напрямків в ендокринній хірургії є розвиток мінімальноінвазивних хірургічних втручань на ЩЗ і ПЩЗ [19-21]. До цих методів відносяться відеоендоскопічна тиреоїдектомія, відеоасистована тиреоїдектомія та паратиреоїдектомія. Загалом у Відділі вже виконано понад 500 ендоскопічних операцій, переважно на наднирниках, але також кілька і на ЩЗ аксиллярно-мамарним доступом. Також у Відділі вперше в Україні було виконано трансоральну операцію на ЩЗ з приводу вузлового

зоба — операція пройшла успішно, пацієнтка залишилась задоволеною.

Перспективним напрямком в ендокринній хірургії є розробка та впровадження в практику генотипування хворих, зокрема на ФХ. Відомо, що до 30% ФХ є спадково обумовленими, що зумовлює необхідність обов'язкового генетичного тестування цих пацієнтів. Однак у рутинній практиці в Україні подібне тестування не проводиться. За літературними даними, найчастіше зустрічається синдром фон Гіппель-Ліндау (мутації *VHL*), MEN (мутації *RET*), нейрофіброматоз 1-го типу (мутації *NF1*) та сімейні парагангліоми (мутації *SDHB/D*) [22, 23]. Крім цих трьох синдромів було б також корисним виявлення дефіциту *SDHB*. Усі ці дослідження дозволять оцінити генетичну структуру української популяції пацієнтів із ФХ, вивчити взаємозв'язок генетичних факторів із клінічними показниками, обґрунтувати необхідність та обсяг генетичного обстеження цієї групи пацієнтів. Генетичні дослідження мають значення не тільки для пацієнтів із ФХ, але ще й для родичів, які теж можуть бути носіями зародкової мутації. Таким чином, треба проводити генетичний скринінг на ту саму мутацію всім членам родини, що мають ризик наявності мутації. Ґрунтуючись на огляді літератури пропонується мінімальний вік пацієнта для початку генетичного тестування — 5 років.

Таким чином, можна підсумувати, що упродовж багатьох років у Відділі упроваджуються нові наукомісткі високоефективні діагностичні та лікувальні технології. Розробки співробітників Відділу дали нові уявлення щодо патогенезу складних розладів під час різних захворювань ННЗ, аденом гіпофіза, синдрому Іценка-Кушинга, ЩЗ та ПЩЗ, дозволили розробити та впровадити в клінічну практику алгоритмізовані діагностичні й лікувальні комплекси, найдоцільніші та найбільш щадні операційні досупи й нові хірургічні технології.

Завдяки власним розробкам і досвіду колектив Відділу впровадив у практику охорони здоров'я України велику кількість нових методів діагностики та лікування різних захворювань залоз внутрішньої секреції. Пріоритет цих розробок підтверджено більш ніж 900 опублікованими науковими роботами, 38 патентами та 7 монографіями. Співробітники Відділу

Лекції

беруть активну участь у роботі конференцій та з'їздів, а також публікаціях монографій методичного напрямку з ендокринології [24, 25].

Відділ є науково-методичним центром спеціалізації та підготовки хірургів-ендокринологів з усіх регіонів України, підтримує науково-практичні зв'язки з авторитетними клініками Франції, Німеччини та Японії. Співробітники Відділу є дійсними членами Асоціації ендокринологів України, Європейської асоціації ендокринних хірургів (European Society of Endocrine surgeons, ESES) та Асоціації хірургів України.

На сьогодні фахівцями Відділу набуто великий досвід у діагностуванні та хірургічному лікуванні захворювань ендокринної системи. Співробітники Відділу постійно надають висококваліфіковану допомогу хворим із патологією залоз внутрішньої секреції з усіх регіонів України.

Історія та сучасність анестезіологічної служби Відділу

Із перших днів створення Відділу анестезіологічна служба була невіддільною його частиною. Відділення анестезіології було відкрито в 1977 році, як окремий підрозділ у новому клінічному корпусі Інституту. До 90-х років переважна більшість оперативних втручань проводилась під поєднаною анестезією: місцева анестезія + в/в аналгоседація. Нетривалий час використовувались ефір та фторотан для проведення загальної анестезії в дітей при болючих діагностичних та лікувальних маніпуляціях. На той час складність діагностики, недостатній рівень кваліфікації лікарів-ендокринологів (особливо у віддалених регіонах країни), відсутність алгоритмів лікування пацієнтів з ендокринною патологією та дефіцит лікарських засобів призводили до надходження в клініку Інституту вкрай складних та декомпенсованих пацієнтів. Анестезіологі-реаніматологи активно брали участь у діагностичних пошуках та лікуванні таких пацієнтів.

З 1976 року за службу анестезіології та реанімації був відповідальним на громадських засадах Ю.В. Померанцев, канд. мед. наук, старший науковий співробітник Відділу. Він брав участь у розробці наукової проблеми імунопатології при хворобі Іценка-Кушинга, а також у розробці низки пошукових тем, направлених

на підвищення безпеки оперативних втручань і післяопераційного періоду при захворюваннях ендокринних залоз. Також він займався пошуком нових ефективних методів профілактики та лікування пацієнтів з ендокринною патологією.

Першими лікарями анестезіологами-реаніматологами відділення реанімації були: О.С. Умрихін, О.Г. Коллюх, канд. мед. наук О.В. Мілка і В.П. Сорока. Першим завідувачем відділення був О.С. Умрихін. Надалі цю посаду займали: С.А. Орлик – з 1982 по 1983 роки, О.С. Умрихін – з 1983 по 1985 роки, О.Г. Коллюх – з 1985 по 1988 роки, Ю.В. Померанцев – з 1988 по 1995 роки. Останні 27 років (з 1995 по 2022 роки) відділенням анестезіології та інтенсивної терапії (з 01.01.1999 року відділення перейменовано) керував О.Г. Коллюх.

На теперішній час відділення анестезіології та інтенсивної терапії на 6 ліжок є складовою частиною клініки Інституту і функціонує на правах його структурного підрозділу. Лікарі відділення надають висококваліфіковану медичну допомогу пацієнтам з ендокринною патологією всіх вікових груп, яка охоплює передопераційну підготовку; анестезіологічну допомогу при оперативних втручаннях та болючих лікувально-діагностичних маніпуляціях; при необхідності, проведення інтенсивної терапії та невідкладної медичної допомоги важким контингентам хворих хірургічного та терапевтичного профілів.

Сучасний колектив відділення нараховує 6 лікарів-анестезіологів: Л.О. Щупачинська (в.о. завідувача відділення), М.П. Леліченко, Л.В. Таран, А.І. Сербул (дитячий анестезіолог), А.Г. Кашка і О.П. Донець.

Функціонування відділення анестезіології та інтенсивної терапії дозволило принципово змінити і розширити покази до хірургічного лікування хворих:

- 99,9% оперативних втручань проводяться під тотальною в/в анестезією з релаксацією, інтубацією трахеї та штучною вентиляцією легень;
- переглянуті підходи до ведення хворих із важким тиреотоксикозом та гіперпаратиреозом;
- у практичну роботу у хворих із важкою інтубацією впроваджено застосування відеоларингоскопу, а також ларингоскопу з рухливим клинком;

- розроблені нові принципи компенсації гострої надниркової недостатності, пангіпопітуїтаризму, гіпопаратиреозу;
- покращено принципи лікування мікседематозних станів, гіперпаратиреодних кризів, гіперосмолярних коматозних станів тощо;
- значно кращі результати анестезіологічного забезпечення при хірургічному лікуванні ФХ, альдостерони та змішаних пухлинах ННЗ;
- введено використання дозаторів лікарських речовин при проведенні анестезіологічного забезпечення.

Для покращення надання анестезіологічної допомоги заплановано:

- проведення комбінованої анестезії з використанням інгаляційних анестетиків після дооснащення матеріально-технічної бази апаратами штучної вентиляції легенів середнього та високого класу та мультигазовими моніторами;
- удосконалення анестезіологічних протоколів ведення пацієнтів, що потребують малоінвазивних оперативних втручань та тих, у кого прогнозовано «складна» інтубація;
- доопрацювання з подальшим використанням «Передопераційної анкети пацієнта»;
- підвищення кваліфікаційного рівня співробітників на тематичних курсах удосконалення за фаховою спеціальністю;
- участь лікарів-анестезіологів у наукових конференціях, з'їздах і симпозиумах для підняття рівня самоосвіти та наближення до рівня світових стандартів.

Висновок

Багаторічна історія Відділу свідчить про значний внесок його співробітників у становлення ендокринної хірургії як окремого напрямку в Україні. В умовах сучасності Відділ продовжує закладені традиції, намагається відповідати високому професійному рівню надання медичної допомоги та проведення наукових досліджень. Багато уваги приділяється сучасним технологіям та пошуку нових підходів до діагностики та лікування хірургічних захворювань ендокринної системи.

Список використаної літератури

1. Rybakov SI. About the history of the surgical clinic of the Kyiv Institute of Endocrinology and Metabolism. *Endokrynologia*. 2015;20(2):479-85. Russian.
2. Rybakov SI. Endocrine surgery: personalities, events, directions. Kharkiv: Human rights; 2019. 485 p. Russian.
3. Tronko ND, Kovalenko AE, Komissarenko Igor Vasilyevich — 55 years in endocrine surgery of Ukraine. *Endokrynologia*. 2013;18(3):93-5. Russian.
4. Komissarenko VP, Reznikov AG. Inhibitors of adrenal cortex function. Kyiv: Zdorov'ya»; 1972. 373 p. Russian.
5. Komissarenko IV, Rybakov SI. Pharmacotherapy of tumors of the adrenal cortex. *Pharmacol. visnik*. 2000;1:50-3. Russian.
6. Тронько МД, Комісаренко ІВ, Бальон ЯГ та ін. Інгібітори гормонотворення в надниркових залозах та їх застосування у клінічній практиці. *Журн. АМН України*. 2010;16(2):271-87 (Tronko MD, Komisarenko IV, Balon YG, et al. Inhibitors of hormone formation in the adrenal glands and their use in clinical practice. *Journal of the AMS of Ukraine*. 2010;16(2):271-87. Ukrainian).
7. Rybakov SY, Sychynava RM. Transplantation methods of treatment of adrenal cortex insufficiency. Kharkiv: Human Rights; 2017. 184 p. Russian.
8. Рибаків СЙ, Комісаренко ІВ, Січинава РМ, Турчин ІС, Потіха ОП, Сидоренко ЛМ. Показники гормонального забезпечення хворих з постадреналектомічним гіпокортицизмом після трансплантації органної культури кори надниркових залоз новонароджених поросят. *Ендокринологія*. 1998; 3(1):4-12 (Rybakov SY, Komisarenko IV, Sichinava RM, Turchin IS, Potikha OP, Sidorenko LM. Hormonal maintenance in patients with adrenal insufficiency after transplantation of organ culture of the adrenal cortex from newborn pigs. *Endokrynologia*. 1998;3(1):4-12. Ukrainian).
9. Komissarenko IV, Rybakov SI, Kovalenko AE. Surgical treatment of thyroid cancer. *Klin Khir* (1962). 1993;(12):40-3. Russian.
10. Тронько МД, Богданова ТІ. Рак щитовидної залози у дітей та підлітків України після аварії на Чорнобильській АЕС (епідеміологія, клінічні, патоморфологічні та молекулярно-генетичні аспекти). *Журнал НАМН України*. 2011;17(2):139-43 (Tronko MD, Bohdanova TI. Thyroid cancer in children and adolescents of Ukraine after the Chernobyl NPP accident (epidemiology, clinical, pathomorphological and molecular genetic aspects). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2011;17(2):139-43. Ukrainian).
11. Tronko M, Bogdanova T, Voskoboyuk L, Zurnadzhy L, Shpak V, Gulak L. Radiation induced thyroid cancer: fundamental and applied aspects. *Exp Oncol*. 2010 Sep;32(3):200-4.
12. Тронько МД, Гуда ББ. Орфанні ендокринні захворювання: сучасні тенденції хірургічного лікування в Україні. *Ендокринологія*. 2022;27(4):287-301 (Tronko MD, Huda BV. Orphan endocrine diseases: current trends in surgical treatment in Ukraine. *Endokrynologia*. 2022;27(4):287-301. Ukrainian.) doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.287.
13. Randle RW, Pitt SC. The role of node dissection for thyroid cancer. *Adv Surg*. 2021 Sep;55:131-45. doi: 10.1016/j.yasu.2021.05.010.
14. Зелінська ГВ, Коваленко АЕ, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко АЯ, Кулініченко ГМ, та ін. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіоїодорезистентності. *Український радіологічний і онкологічний журнал*. 2021;29(3):76-88 (Zelinskaya GV, Kovalenko AE, Ostafichuk MV, Kvachenyuk AM, Ustyomenko GYA, Kulynychenko GM, et al. Cytomorphological features of papillary thyroid carcinomas with the development of radioiodine-resistance. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2021;29(3):76-88. Ukrainian). doi: 10.46879/ukroj.3.2021.76-88.
15. Скумс АВ, Коваленко АЕ, Болгов МЮ, Гулько ОМ, Кондратюк ВА, Симонов ОМ. Рентгенендоваскулярна оклюзія судин наднирника як метод профілактики ускладнень при лапароскопічній адреналектомії з приводу феохромоцитомі. *Клінічна хірургія*. 2019;86(4):16-20 (Skums AV, Kovalenko AE, Bolgov MYu, Gulko OM, Kondratyuk VA, Simonov OM. X-ray endovascular occlusion of adrenal vessels as a method of

Лекції

- preventing complications during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Klinicheskaia Khirurgiia*. 2019;86(4):16-20. Ukrainian). doi: 10.26779/2522-1396.2019.04.16.
16. Скумс АВ, Коваленко АЄ, Болгов МЮ, Гулько ОМ., Кондратюк ВА, Симонов ОМ, та ін. Вплив рентгеноваскулярної селективної електрокоагуляційної оклюзії судин надниркових залоз на періопераційні зміни гемодинаміки в пацієнтів, які перенесли лапароскопічну адrenaлектомію з приводу феохромоцитом та інших адренальних пухлин. *Ендокринологія*. 2019;24(2):125-31 (Skums AV, Kovalenko AY, Bolgov MU, Gulko OM, Kondratyuk VA, Symonov OM, et al. Effect of X-ray endovascular selective electrocoagulation occlusion of the adrenal vessels on perioperative hemodynamic changes in patients, who undergo laparoscopic adrenalectomy due to pheochromocytoma and other adrenal tumors. *Endokrynologia*. 2019;24(2):125-31. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.125.
 17. Bolgov MY. Automation of medical facilities (TherDep5 user guide). Kyiv: Kupriyanova; 2006. 464 p. Russian.
 18. Orloff LA, Noel JE, Stack BC Jr, Russell MD, Angelos P, Baek JH, et al. Radiofrequency ablation and related ultrasound-guided ablation technologies for treatment of benign and malignant thyroid disease: An international multidisciplinary consensus statement of the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section with the Asia Pacific Society of Thyroid Surgery, Associazione Medici Endocrinologi, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, European Thyroid Association, Italian Society of Endocrine Surgery Units, Korean Society of Thyroid Radiology, Latin American Thyroid Society, and Thyroid Nodules Therapies Association. *Head Neck*. 2022 Mar;44(3):633-60. doi: 10.1002/hed.26960.
 19. de Vries LH, Aykan D, Lodewijk L, Damen JAA, Borel Rinkes IHM, Vriens MR. Outcomes of minimally invasive thyroid surgery — a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 12;12:719397. doi: 10.3389/fendo.2021.719397.
 20. Saito Y, Ikeda Y, Takami H, Nakao A, Ho K, Tokuda T, et al. Combined thoracoscopic and axillary subcutaneous endoscopic thyroidectomy: a novel approach for cervicomedistinal goiters. *Langenbecks Arch Surg*. 2022 Aug;407(5):2169-75. doi: 10.1007/s00423-022-02579-5.
 21. Hu B, Ding H. Evolution of endoscopic thyroidectomy: will a novel single channel flexible endoscopic approach change the treatment paradigm? *Int J Gen Med*. 2022 Mar 10;15:2795-8. doi: 10.2147/IJGM.S360138.
 22. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev*. 2022 Mar 9;43(2):199-239. doi: 10.1210/edrv/bnab019.
 23. Wachtel H, Fishbein L. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021 Jun 1;28(3):283-90. doi: 10.1097/MED.0000000000000634.
 24. Коваленко АЄ, Тронько МД. Керівництво з ендокринної хірургії. ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Київ: 2019. 272 с. (Kovalenko AE, Tronko MD. Manual of Endocrine Surgery. SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine». Kyiv: 2019. 272 p. Ukrainian).
 25. Тронько МД, Большова ОВ, Ткач СМ. Мала енциклопедія ендокринолога. Основні нозології та синдроми. Київ: Медкнига; 2022. 424 с. (Tronko MD, Bolshova OV, Tkach SM. Small encyclopedia of an endocrinologist. Basic nosologies and syndromes. Kyiv: Medknyga; 2022. 424 p. Ukrainian).

Список скорочень:

Відділ — відділ хірургії ендокринних залоз (із моменту заснування по теперішній час)

Інститут — ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (із моменту заснування по теперішній час)

ННЗ — надниркові залози

ПЩЗ — прищитоподібні залози

РЩЗ — рак щитоподібної залози

ФХ — феохромоцитома

ЩЗ — щитоподібна залоза

MEN — синдром множинної ендокринної неоплазії

Hystory, current state and development prospects of the Department of Endocrine Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

M.Yu. Bolgov, O.V. Omelchuk, I.I. Komisarenko, M.V. Ostafiichuk, L.O. Shchupachynska, I.R. Yanchiy, Yu.M. Tarashchenko, S.Yo. Rybakov

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Department of Endocrine Surgery (Department) of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Institute) today has more than 55 years since the beginning of its existence. Until the 50s of the last century, endocrine surgery was represented mainly by operations on the thyroid gland, the vast majority of which were performed in Departments of General Surgery. In 1965, on the initiative of Academician V.P. Komisarenko, the Institute of Endocrinology and Metabolism of the Ministry of Health of the Ukrainian SSR was established in Kyiv. This is how the Institute was called at the time of its creation and for many years to come. From the first days of the Institute's work, a Department of Surgery began to function in its structure, which was headed by a 32-year-old candidate of medical sciences, assistant of the Department of General Surgery of the Kyiv Medical Institute I.V. Komisarenko. The activity of the clinic from the first days was characterized by high surgical activity and a wide range of interventions. From the very beginning, the Department performed all types of operations for thyroid diseases, but a few months later, the first total bilateral adrenalectomy for Itsenko-Cushing's disease, adrenalectomy for tumors of the adrenal cortex, pheochromocytoma were performed. Patients were operated on for hyperparathyroidism, polycystic ovaries, hormonally active tumors of the pancreas, abnormalities of sexual development. In 1977, the construction of the clinical building was completed, and a 40-bed unit was provided to the Department. In recent years, the Department has performed almost 1.500 surgical interventions annually. The Institute's clinic has created an original modern computer system for collecting, processing and storing medical information — TherDep. Thanks to its own developments and experience, the staff of the Department introduced a large number of new methods for diagnosis and treatment of various diseases of the endocrine glands into the practice of healthcare in Ukraine. The priority of these developments is confirmed by more than 900 published scientific works, 38 patents, and 7 monographs. One of the promising directions in endocrine surgery, which the De-

partment deals with today, is the development and implementation into practice of minimally invasive methods for treating diseases of the thyroid gland, adrenal glands, and parathyroid glands, as well as the introduction of genetic testing.

Keywords: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Endocrine Surgery, endocrine gland pathology, surgical treatment.

Для цитування: Болгов МЮ, Омельчук ОВ, Комісаренко ІІ, Остафійчук МВ, Щупачинська ЛО, Янчій ІР, Таращенко ЮН, Рибаків СІ. Історія, сучасний стан та перспективи розвитку відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Ендокринологія. 2023;28(2):179-193. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.179.

Адреса для листування: Болгов Михайло Юрійович, mikebolgov@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., керівник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Омельчук Олександр Вікторович, завідувач відділення хірургії, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Комісаренко Ігор Ігорович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Остафійчук Мар'ян Васильович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-0446-051X; Щупачинська Лілія Олегівна, виконуюча обов'язки завідувача відділення анестезіології та інтенсивної терапії, ORCID: 0000-0003-3966-6304; Янчій Іван Романович, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-0600-5833; Таращенко Юрій Миколайович, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-4787-359X; Рибаків Станіслав Йосипович, д-р мед. наук, проф., ORCID: 0000-0001-8670-5260.

Особистий внесок: Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Комісаренко І.І., Остафійчук М.В., Щупачинська Л.О., Янчій І.Р., Таращенко Ю.Н., Рибаків С.І. — аналіз літературних джерел, написання, оформлення, редагування статті та переклад резюм.

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».

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту

інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 01.02.2023 р.; перероблена 26.02.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

For citation: Bolgov MYu, Omelchuk OV, Komisarenko II, Ostafii-chuk MV, Shchupachynska LO, Yanchiy IR, Tarashchenko YuM, Rybakov SYo. History, current state and development prospects of the Department of Endocrine Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Endokrynologia. 2023;28(2):179-193. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.179.

Correspondence address: Bolgov Mychailo Yuriyovich, mikebolgov@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bolgov Mychailo Yuriyovich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Omelchuk Oleksii Viktorovich, Cand. Sci. (Medicine), Chief of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Komisarenko Ihor Ihorovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Ostafii-chuk Mar'yan Vasylyovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-0446-051X; Shchupachynska Liliya Olehivna, Acting Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, ORCID: 0000-0003-3966-6304; Yanchiy Ivan Romanovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Resercher of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0003-0600-5833; Tarashchenko Yuriy Mykolayovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Resercher of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0003-4787-359X; Rybakov Stanislav Yosypovych Dr. Sci. (Medicine), Prof., ORCID: 0000-0001-8670-5260.

Personal contribution: Bolgov M.Yu., Omelchuk O.V., Komisarenko I.I., Ostafiychuk M.V., Shchupachynska L.O., Yanchiy I.R., Tarashchenko Yu.M., Rybakov S.Yo. — analysis of literature sources, writing, design, editing of the article and abstract translation.

Funding: the article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine».

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received February 01, 2023; revised February 26, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.

Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2022 рік

М.Д. Тронько,
О.І. Ковзун,
Н.В. Сологуб,
І.В. Гончар,
І.П. Пастер

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (далі — Інститут) є **консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям з ендокринною патологією.** Також Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації. **Мета** — аналіз результатів роботи Інституту за 2022 р. **Матеріал та методи.** Об'єктом дослідження став звіт Інституту за 2022 р., а предметом дослідження — наукові звіти за темами та проектами, статистичні дані по науці й клініці. Методи дослідження — відбір, групування та аналіз наукових звітів і статистичних даних. **Результати.** У 2022 р. в Інституті продовжено виконання 5 фундаментальних досліджень у сфері теоретичної та клінічної медицини, 9 прикладних і науково-технічних розробок і 1 міжнародної наукової програми. Створено 1 нову технологію, впроваджено в практику 16 власних нововведень, з яких 5 нововведень із методів діагностики та 11 — із методів лікування. Опубліковано 113 праць, у т.ч. 20 — за кордоном. 18 статей опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Видано монографію, 2 розділи в книзі та довідник, а також 4 планових номери науково-практичного медичного журналу «Ендокринологія/Endokrynologia». У стаціонарі проліковано 3 038 хворих і проведено 1 046 операцій, у поліклініці прийнято 32 076 хворих. За результатами державної атестації Інститут віднесено до I кваліфікаційної групи та внесено до Державного реєстру наукових установ, яким надається підтримка держави. У складі Інституту працюють 2 академіки Національної академії медичних наук (НАМН) України та член-кореспонденти Національної академії наук (НАН) України, 1 член-кореспондент НАМН України, 8 професорів, 20 докторів наук і 36 кандидатів наук, 6 заслужених діячів науки й техніки України і 4 заслужених лікарів України. **Висновок.** Інститут займає провідні позиції серед наукових установ НАМН України.

Ключові слова: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», наука, клініка, кадри.

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка створено згідно з постановою КМ України №1244 від 19.12.1964 р. (наказ Міністерства охорони здоров'я України №40 від 18.01.1965 р.). Відповідно до постанови КМ України №211 від 22.03.1993 р. Інститут передано в підпорядкування Академії медичних наук України. Відповідно до постанови КМ України №732 від 13.07.2011 р. «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 18 жовтня 1999 року №1913 «Про затвердження Статуту Академії медичних наук України» внесено такі зміни до найменування установи: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (постанова Президії НАМН України №19/8 від 6.10.2011 р.).

На сьогодні Інститут є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям з ендокринною патологією.

Також Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформатії.

Після аварії на Чорнобильській АЕС Інститут є базовим закладом в Україні з питань дослідження її впливу на стан щитоподібної залози. Протягом багатьох років провідним напрямом наукової діяльності Інституту є вивчення етіології, патогенезу, клініки цукрового діабету, удосконалення діагностики, лікування та профілактики цього захворювання. Доволі тривалий час Інститут вивчає проблему йодного дефіциту в Україні. Більш детальну інформацію про досягнення Інституту за останній період можна прочитати в попередніх публікаціях [1-4].

Інститут має Сертифікат на систему управління якістю стосовно надання послуг із діяльності лікарняних закладів, послуг у сфері загальної та спеціалізованої лікарської практики, послуг у сфері охорони здоров'я, із досліджень й експериментальних розробок у сфері біотехнологій, інших природничих і технічних наук, послуг у сфері вищої освіти, що відповідає вимогам ДСТУ ISO 9001:2015 «Система управління якістю. Вимоги» (ISO 9001:2015, IDT), який чинний до 21.11.2024 р.

Відповідно до Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність», Порядку проведення державної атестації наукових установ, затвердженого постановою КМ України від 19 липня 2017 р. №540 і Наказу Міністерства освіти і науки (МОН) України від 17.09.2018 р. №1008 «Деякі питання державної атестації наукових установ» у 2020 році проведена державна атестація Інституту. Експертною комісією з проведення державної атестації наукових установ була визначена атестаційна оцінка Інституту (3,18/3,96) і установа була віднесена до I кваліфікаційної групи (згідно з Протоколом №04-ЕК/2020 від 29.05.2020 року і Наказу МОН України від 17.06.2020 року №817).

У 2020 р. Інститут внесено до Державного реєстру наукових установ, яким надається підтримка держави (підстава: Свідоцтво МОН України №02816, серія ДР від 04.09.2020 р., яке чинне до 04.09.2023 р.).

Інститут виконує широке коло фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт (НДР), результати яких високо цінуються науковими співробітниками та лікарями, що практикують.

У 2022 р. в Інституті завершено виконання 3 НДР, що фінансувалися з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Фундаментальні дослідження у сфері теоретичної та клінічної медицини», із термінами виконання 2020-2022 рр.:

- «Вивчення активності сигнального каскаду РІЗК/Акт у мононуклеарах периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2 типу» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.) [5];
- «Експериментальне дослідження репродуктивних, адаптивних та поведінкових ефектів пренатальної дії ендокринних дизрапторів» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Резніков О.Г.) [6];
- «Клініко-імунологічне дослідження механізму дії та особливостей застосування холекальциферолу у дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1 типу» (наукові керівники: д-р мед. наук Попова В.В., д-р мед. наук, проф. Зак К.П.) [7].

Також в Інституті завершено виконання 5 НДР, що фінансувалися з бюджету НАМН

Актуальна інформація

України за КПКВ 6561040 «Прикладні та науково-технічні розробки», із термінами виконання 2020-2022 рр.:

- «Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., д-р мед. наук, проф. Кваченюк А.М.) [8];
- «Розробити та дослідити ефективність нових засобів профілактики захворювань ендокринної системи з метою їх впровадження в клінічну практику» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф. Кравченко В.І.) [9];
- «Удосконалити методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання» (науковий керівник: д-р мед. наук Орленко В.Л.) [10];
- «Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування» (науковий керівник: канд. мед. наук, старш. наук. співроб. Терехова Г.М.) [11];
- «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., членкор. НАМН України Коваленко А.Є.) [12].

У рамках міжнародних наукових програм продовжується виконання спільного Українсько-Американського дослідження «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.), складовою якого став міжнародний проект «Чорнобильський банк тканин» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., д-р біол. наук, проф. Богданова Т.І.).

СПІВРОБІТНИЦТВО З НАУКОВИМИ УСТАНОВАМИ

Упродовж 2022 р. Інститут продовжив широке міжнародне співробітництво з питань,

пов'язаних із вивченням впливу аварії на Чорнобильській АЕС на структуру та функцію щитоподібної залози. Проекти виконуються в рамках Всесвітньої організації охорони здоров'я, Комісії Європейського Союзу, Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй, з установами США (Національний інститут раку, Колумбійський та Каліфорнійський університети), Великобританії (Кембридзький і Уельський університети, Імперіал-коледж, м. Лондон), Німеччини (Науково-дослідний центр екології та здоров'я, м. Нойєрберг, Університет м. Вюрсбург, Університет ім. Гумбольдта, м. Берлін), Японії (Медичний університет, м. Нагасаки, Фонд «Сасакава»), Італії (Навчальний університет, м. Неаполь, Університет м. Мілан, Університет м. Піза), Франції (Університет м. Реймс), Канади (Університет м. Торонто) і Бельгії (Вільний Брюссельський університет).

Також здійснюється наукове співробітництво з Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України, ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», ДУ «Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» та ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України».

УЧАСТЬ У МІЖНАРОДНИХ НАУКОВИХ ОРГАНІЗАЦІЯХ

Наукові співробітники Інституту є членами й беруть участь у роботі міжнародних наукових організацій і комітетів: Експертної групи проекту «Моніторинг щитоподібної залози після ядерних аварій (ТМ-NUC)» — 1, Європейської асоціації ендокринологів — 10, Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету — 6, Європейської тиреоїдної асоціації — 2, Нью-Йоркської академії наук — 2, Міжнародної федерації нейроендокринологів — 1, Болгарської асоціації андрологів — 1, Американської діабетичної асоціації — 1, Інтернаціональної академії патології — 1 та Європейської групи з надання первинної допомоги хворим на цукровий діабет — 1.

ІННОВАЦІЇ

Патенти

У 2021 р. заявки на видачу охоронних документів на об'єкти права інтелектуальної власності не подавались згідно із положенням

Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо реформи патентного законодавства» від 21.07.2020 р. №816-IX.

Нововведення

За 2022 рік створено 1 нову технологію:

- спосіб безлігатурної операції на щитоподібній та прищитоподібних залозах із використанням апарату «Патонмед» ЕКВЗ-300 (№ держреєстрації 0622U000124).

За результатами НДР впроваджено в практику 16 власних нововведень, з яких 5 нововведень із методів діагностики та 11 — із методів лікування:

- комплексне лікування автоімунної офтальмопатії за хвороби Грейвса із використанням передопераційної діагностичної ТАПБ, визначення рівня загального вітаміну D₃ та селену в крові;
- методика прогнозування клінічного перебігу та ефективності лікування автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб;
- діагностика автоімунної офтальмопатії з використанням УЗД та МРТ орбіт;
- оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб;
- особливості обміну вітаміну D у дітей з ідіопатичною низькорослістю;
- взаємозв'язок системи гормон/інсуліно-подібний чинник росту-1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю;
- спосіб комбінованого лікування низькорослості в осіб препубертатного віку з затримкою внутрішньоутробного розвитку;
- застосування цитологічних методів у передопераційному прогнозуванні радіоїодрезистентності метастазів папілярного раку щитоподібної залози;
- застосування методів передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності папілярних раків щитоподібної залози;
- лікування хронічної судинної патології головного мозку в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу;
- антиаритмічна терапія в пацієнтів із патологією щитоподібної залози;
- спосіб радіонуклідної діагностики діабетасоційованих остеоартритів у пацієнтів із цукровим діабетом;

- раціональний обсяг лімфодисекції при високо диференційованих тиреоїдних карциномах;
- стратегії хірургічного лікування рецидивних радіоїодрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли ший;
- застосування вітаміну D у комплексному лікуванні хвороби Грейвса;
- спосіб використання комбінації пробіотикотерапії та інкретиноміметиків з урахуванням концентрації ендogenous ГПП-1 та фенотипових особливостей хворих на цукровий діабет 2-го типу як можливий чинник позитивного впливу на нормалізацію стану кишкової мікробіоти та секрецію ендogenous інкретинів.

Впровадження всіх нововведень підтверджено 19 актами.

Видання

У 2022 р. видано монографію «Клініко-фармакологічні аспекти застосування аналогів інсуліну» (Зінич О.В., Тронько М.Д. Київ: Саміт-книга; 2022. 116 с.), розділ «Effects of letrozole on reproductive organs of male rats of different ages» (автори: Reznikov A.G., Sachynska O.V., Polyakova L.I., Faliush O.A., Yanishevskiy A.V.) в книзі «Issues and Developments in Medicine and Medical Research» (Dr. Suprakash Chaudhury, editor. Book Publisher International, 2022. 190 p.), розділ «Study of the effects of gold and cerium dioxide nanoparticles on normal and cancer cells and tissues» (автори: Reznikov A.G., Faliush O.A., Nosenko N.D., Sachynska O.V., Polyakova L.I., Limareva A.A., Perchyk I.G.) в книзі «Issues and Developments in Medicine and Medical Research» (Dr. Suprakash Chaudhury, editor. Book Publisher International, 2022. 190 p.) і довідник «Мала енциклопедія ендокринолога. Бібліотечка практикуючого лікаря» (Тронько М.Д., редактор. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2022. 424 с.).

Також видано 4 планових номери науково-практичного медичного журналу «Ендокринологія/Endokrynologia», який внесений до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus Journal Master List і бази даних повнотекстових наукових журналів Open Academic Journal Index. Наказами МОН України від 02.07.2020 р. №886 і від 24.09.2020 р. №1188 журнал внесено до Переліку наукових

Актуальна інформація

фахових видань України (медичні й біологічні науки відповідно).

Наукові співробітники Інституту опублікували 113 праць, у т.ч. 20 — за кордоном. До них входять: 96 статей у періодичних наукових журналах (із них 13 — за кордоном), 14 тез у наукових збірниках (із них 7 — за кордоном), 18 статей опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Крім цього, співробітники Інституту оформили 1 автореферат дисертації.

Резніков О.Г. є членом редколегії іноземного періодичного видання «Neurophysiology» Q4, що входять до наукометричної бази Scopus.

Вчена рада

Вчена рада Інституту працювала згідно із Законом України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26.11.2015 року №848-VIII, Законом України «Про внесення змін до Закону «Про наукову та науково-технічну діяльність» від 03.09.2020 року №870-IX, Типовим положенням про Вчену раду науководослідної установи НАМН України, затвердженим Постановою Бюро Президії НАМН від 22.12.2017 року №25/3, Положенням про Вчену раду Інституту та іншими нормативно-правовими актами, що регламентують діяльність науководослідних установ.

Відповідно до п. 6 Типового Положення про Вчену раду наукової установи було обрано новий склад вченої ради, який затверджено постановою Бюро Президії НАМН України від 08.04.2021 року №9/4. Серед членів вченої ради 2 академіки НАМН України та члена-кореспондента НАН України, 1 член-кореспондент НАМН України, 12 докторів і 6 кандидатів наук. Очолює вчену раду директор Інституту, д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д.

2022 р. відбулося 12 засідань вченої ради, на яких розглянуто 42 питання. Серед них 82% стосувалися наукової, 5% — організаційно-методичної, 8% — лікувальної та 5% — господарчої діяльності установи.

Спеціалізована вчена рада

Наказом МОН України №894 від 10.10.2022 р. утворено спеціалізовану вчену раду Д 26.558.01 із правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня

доктора (кандидата) терміном на 3 роки за фахом 14.01.14 — «ендокринологія» (медичні науки).

На підставі рішення Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки України від 6 червня 2022 р. присуджено науковий ступінь доктора медичних наук завідувачці клініко-діагностичним відділенням Інституту Черській Марії Сергіївні (науковий консультант: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.); дисертаційна робота «Кардіocereбральні порушення у хворих на цукровий діабет з церебральним атеросклерозом: особливості взаємозв'язків, чинники прогресування, діагностика та шляхи корекції» була захищена 17 грудня 2021 р. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д26.558.01 при Інституті за спеціальністю 14.01.14 «ендокринологія».

Підготовка кадрів

Рішенням Атестаційної колегії МОН України від 02.11.1999 р., протокол №4/9-2/4, затверджено постійну докторантуру зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» в Інституті, яку перереєстровано рішенням Атестаційної колегії МОН України від 27.12.2002 р., протокол №759.

В Інституті постійно здійснюється робота, спрямована на підготовку кадрів вищої кваліфікації — кандидатів і докторів наук, через аспірантуру зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» та підготовку дисертацій здобувачами. На кінець 2022 р. на базі Інституту здобувачами виконувалися 7 докторських і 7 кандидатських дисертацій.

Відповідно до пункту 1 частини другої статті 6 Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» та на підставі рішень Ліцензійної комісії МОН України (протокол №56/2 від 15.06.2017 р.) Інституту видано ліцензію на впровадження освітньої діяльності у сфері вищої освіти: підготовка докторів філософії на третьому (освітньо-науковому) рівні вищої освіти в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація «ендокринологія») з ліцензійним обсягом освітньої послуги — 10 осіб. (Підстава: Наказ МОН України №123-л від 16.06.2017 р.). У звітному році Інститут звернувся до Національного агентства із забезпечення якості вищої освіти з проханням про ухвалення рішення про

умовну (відкладену) акредитацію відповідно до п.2 Постанови КМУ №295 від 16 березня 2022 р. Документи акредитаційної експертизи освітньо-наукової програми подані до Національного агентства із забезпечення якості вищої освіти 26 травня 2023 р.

Станом на 01.01.2022 р. в аспірантурі зі спеціалізації 14.01.14 – «ендокринологія» навчалися: без відриву від виробництва на умовах контракту – 3 особи та з відривом від виробництва державним коштом – 3 особи.

Протягом року до аспірантури з відривом від виробництва державним коштом зараховано 1 лікаря. 1 особа перебуває в академічній відпустці по догляду за дитиною.

Станом на 01.01.2023 р. в аспірантурі зі спеціалізації 14.01.14 – «ендокринологія» навчаються 6 аспірантів: в аспірантурі з відривом від виробництва коштом державного бюджету – 4 особи та в аспірантурі без відриву від виробництва на умовах контракту – 2 особи.

Поза аспірантурою виконують дисертаційні роботи на здобуття ступеня доктора філософії 7 осіб.

Докторант Інституту (випуск 2022 р.) Булдигіна Юлія Валеріївна (науковий консультант: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.) подала дисертаційну роботу до спеціалізованої ради 27.10.2022 р.

З метою підвищення фахової кваліфікації лікарів-ендокринологів України по системі *on line* проведено 5 науково-практичних конференцій «Школа ендокринолога» з питань сучасної теоретичної та клінічної ендокринології, а також виїзний науково-практичний семінар «Проблеми розбудови сучасної цитологічної діагностики на Україні».

Лікувально-профілактична робота

Клініка Інституту є науково-практичним структурним підрозділом, на базі якого надається високоспеціалізована медична допомога профільним хворим, проводиться апробація нових методів діагностики та лікування, фармпрепаратів і медичної техніки. Клініка є базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів і підвищення кваліфікації лікарів. Структура спеціалізованих відділень клініки відповідає науковій тематиці Інституту.

Ліжковий фонд складається зі 182 ліжок і розподіляється по відділеннях наступним чином:

відділення дитячої ендокринної патології – 30 ліжок, відділення діабетології – 40 ліжок, відділення загальної ендокринної патології – 40 ліжок, хірургічне відділення і відділення анестезіології та інтенсивної терапії – 40 ліжок, відділення радіонуклідної діагностики та терапії радіо-фармацевтичними препаратами – 10 ліжок, відділення клінічної фармакології – 14 ліжок і відділення офтальмо-ендокринної патології – 8 ліжок, а також окремо відділення денного стаціонару – 14 ліжок.

Аналіз ефективності роботи клініки Інституту свідчить, що планові показники її роботи істотно не відрізняються від показників інших клінік: проліковано хворих у стаціонарі – 3 038, проведено ліжко-днів – 27 418, середнє число зайнятості ліжок – 150,65, середній обіг ліжка – 16,69, середня тривалість перебування хворого на ліжку – 9,03 дня, що є оптимальним на цьому етапі з урахуванням санітарно-епідеміологічної ситуації в країні та світі (план ліжко-днів виконано на 46,8% через складну санітарно-епідеміологічну ситуацію в країні).

У стаціонарі проліковано 1,10% хворих I категорії складності, 1,30% – II, 41,88% – III, 29,63% – IV і 26,09% – V категорії складності, тобто в клініку Інституту госпіталізують хворих зі складною ендокринною патологією (летальність – 0,03%). Проведено 1 046 операцій (післяопераційна летальність – 0,0%). За звітний період госпіталізовано 2 550 тематичних хворих (83,93%).

У консультативній поліклініці Інституту прийнято 32 076 хворих, у т.ч. 30 012 дорослих і 2 064 дітей, 15 865 киян і 16 211 осіб з інших населених пунктів (зокрема, 5 574 мешканців сільської місцевості).

Головною акредитаційною комісією при МОЗ України 2018 р. клініці Інституту присвоєно вищу категорію.

У звітному році Інститут був визначений госпітальною базою для приймання хворих та осіб із підозрою на COVID-19 відповідно до Розпорядження Керівника робіт із ліквідації наслідків надзвичайної ситуації від 27.10.2021 р. №21.

Штат співробітників

Станом на 31.12.2022 р. в Інституті працює 427 співробітників, у т.ч. за розділом «клініка» – 323 (49 лікарів, 3 доктори наук і

Актуальна інформація

7 кандидатів наук) і за розділом «наука» — 104 (64 наукових співробітника, 17 докторів наук і 29 кандидатів наук).

У складі вчених Інституту працюють: акад. НАМН України й чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., акад. НАМН України й чл.-кор. НАН України Резніков О.Г., чл.-кор. НАМН України Ковзун О.І., а також 8 професорів, 6 заслужених діячів науки й техніки України та 4 заслужених лікарів України. Провідні вчені Інституту є членами та експертами міжнародних організацій — Організації Об'єднаних Націй, Всесвітньої організації охорони здоров'я, членами іноземних академій наук і наукових товариств.

Дипломом Президії НАМН України відзначено як кращу НДР «Дослідження частоти BRAF^{V600E} мутації в радіогенних і спорадичних папілярних тиреоїдних карциномах залежно від віку хворих на час операції» (наукові керівники: акад. НАМН України й чл.-кор. НАН України Тронько М.Д. і д-р біол. наук, проф. Богданова Т.І., строки виконання: 2019-2021 рр.), яка була виконана за держбюджетом НАМН України за КПКВ 6561040 «Прикладні наукові та науково-технічні розробки».

Канд. біол. наук Фалюш О.А. отримувала стипендію Кабінету Міністрів України для молодих учених (підстава: Рішення президії Комітету з Державних премій України від 06.11.2020 р. №6, від 29.04.2021 р. №1 і від 26.10.2021 р. №5 та Наказу Комітету з державних премій України в галузі науки і техніки від 26 квітня 2022 року №12/01-11).

Список використаної літератури

- Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Гончар ІВ, Пастер ІІ. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2018 році. *Ендокринологія*. 2019;24(1):81-92. (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Gonchar IV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2018. *Endokrynologia*. 2019;24(1):81-92. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.81.
- Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІІ. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2019 рік. *Ендокринологія*. 2020;25(2):184-194. (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2019. *Endokrynologia*. 2020;25(2):184-194. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.184.
- Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІІ. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2020 рік. *Ендокринологія*. 2021;26(2):205-220. (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2020. *Endokrynologia*. 2021;26(2):205-220. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.205.
- Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІІ. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2021 рік. *Ендокринологія*. 2022;27(2):158-186. (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2021. *Endokrynologia*. 2022;27(2):158-186. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.158.
- Тронько МД, Ковзун ОІ, Левчук НІ, Пушкарєв ВВ, Лукашеня ОС, Пушкарєв ВМ. Активність сигнального каскаду P13K/Акт у плазмі та мононуклеарах периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Ендокринологія*. 2023;28(1):5-20. (Tronko MD, Kovzun OI, Levchuk NI, Pushkarev VV, Lukashenia OS, Pushkarev VM. Activity of the P13K/AKT signaling cascade in blood plasma peripheral mononuclear cells in patients with type 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2023;28(1):5-20. Ukrainian). DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.5.
- Резніков ОГ, Сачинська ОВ, Фалюш ОА, Лимарева АА, Перчик ІГ. Ендокринні дизраптори — пренатальні чинники розладів репродуктивного здоров'я. *Ендокринологія*. 2023;28(1):21-35. (Reznikov OG, Sachynska OV, Falyush OA, Lymareva AA, Perchik IG. Endocrine disruptors — prenatal factors of reproductive health disorders. *Endokrynologia*. 2023;28(1):21-35. Ukrainian). DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.21.
- Попова ВВ, Гетьман НВ, Лабанець ЯІ, Куліковська ГВ, Фурманова ОВ, Зак КР, та ін. Механізм дії та особливості застосування холекальциферолу у дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу. *Ендокринологія*. 2023;28(1):36-50. (Popova VV, Het'man NV, Labanets YaI, Kulikovska HV, Furmanova OV, Zak KR, et al. The mechanism of action and features of the use of cholecalciferol in children and adolescents at the stages of the development of type 1 diabetes. *Endokrynologia*. 2023;28(1):36-50. Ukrainian). DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.36.
- Тронько МД, Зелінська ГВ, Замотаєва ГА, Черська МС, Божок ЮМ, Кучменко ТМ, та ін. Удосконалені методи діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету). *Ендокринологія*. 2023;28(2):103-119. (Tronko MD, Zelinska HV, Zamotayeva HA, Cherska MS, Bozhok YuM, Kuchmenko TM, et al. Advanced methods of diagnosis, prognosis and correction of endocrinopathies (thyroid cancer and diabetes). *Endokrynologia*. 2023;28(2):103-119. Ukrainian). DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.103.
- Кравченко ВІ, Сімуров ОВ, Раков ОВ, Лузанчук ІА, Ковтун ВА, Красніков ВІ. Елементарне забезпечення населення України та його значення при тиреоїдній патології. *Ендокринологія*. 2023;28(2):120-135. (Kravchenko VI, Simurov AV, Rakov OV, Luzancyuk IA, Kovtun VA, Krasnikov VI. Elemental support of the population of Ukraine and its importance in thyroid pathology. *Endokrynologia*. 2023;28(2):120-135. Ukrainian). DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.120.
- Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ, Добровинська ОВ, Тронько КМ, Болгарська СВ, Прохорова ГО. Удосконалені методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання. *Ендокринологія*. 2023;28(2):136-150. (Orlenko VL, Ivaskiva KYu, Dobrovynska OV, Tronko KM, Bolgarska SV, Prohorova GO. Improved methods for treatment of obese patients based on the study of some pathogenetic factors of this disease. *Endokrynologia*. 2023;28(2):136-150. Ukrainian). DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.136.
- Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Страфун ЛС, Лисова ЗГ, та ін. Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з аутоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування. *Ендокринологія*. 2023;28(2):151-166. (Terekova HM, Buldyhina YuV, Fedko TV, Klochkova VM, Strafun LS, Lysova ZG, et al. Optimization of the treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy based on the analysis of clinical and immunological features of the course of the disease and

distant results of treatment. *Endokrynologia*. 2023;28(2): 151-166. Ukrainian). DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.151.

12. Тарашченко ЮМ, Омельчук ОВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Янчій ІР, Болгов МЮ. Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози та інцидентом надниркових залоз. *Ендокринологія*. 2023;28(2):167-178 (Tarashchenko YuM, Omelchuk OV, Kovalenko AYe, Ostafiychuk MV, Yanchiy IR, Bolgov MYu. Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of the course of thyroid tumors and incidental adrenal glands. *Endokrynologia*. 2023;28(2): 167-178. Ukrainian). DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.167.

Список скорочень:

Інститут — Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»

МОН — Міністерство освіти і науки (України)

НАМН — Національна академія медичних наук (України)

НАН — Національна академія наук (України)

НДР — науково-дослідна робота

The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2022

M.D. Tronko, O.I. Kovzun, N.V. Sologub, I.V. Honchar, I.P. Pasteur

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (hereinafter — the Institute) is an advisory and hospital institution which provides care to adults and children with endocrine pathology. The Institute is also the leading scientific research base in Ukraine to prepare graduate students, clinical residents, defense of doctoral and candidate dissertations in the field of «endocrinology», to train specialists in internship and information courses. **The goal** is to analyze the results of the Institute's work for 2022. **Material and methods.** The object was the report of the Institute for 2022, and the subject — scientific reports on topics and projects, statistics on science and clinic ones. Research methods include the selection, grouping and analysis of scientific reports and statistics. **Results.** Realization of 5 fundamental researches in the field of theoretical and clinical medicine, 9 applied and scientific, and technical developments and 1 international research program was continued at the Institute in 2022. One new technology was created, 16 own innovations (5 in diagnostic methods and 11 in treatment methods) were implemented into practice. There were 113 works, including 20 ones published abroad. 18 articles have been published in publications indexed by Web of Science, and/or Scopus scientometric bibliographic databases. Monograph, 2 chapters in the textbook and directory, as well as 4 scheduled issues of a scientific and practical medical journal «Ендокринологія/En-

dokrynologia» were published. 3038 patients were treated in the Institute hospital and 1046 patients were operated in the Surgical Department, 32076 patients were received in the polyclinic. According to the results of the state attestation the Institute is referred to the 1st qualification category and it is entered into the State Register of Scientific Institutions, which are provided with state support. 2 academicians of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine and corresponding members of the National Academy of Sciences of Ukraine, one corresponding members of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 8 professors, 20 doctors of sciences and 36 candidates of sciences, 6 honored workers of science and technology of Ukraine and 4 honored doctors of Ukraine work at the Institute. **Conclusion.** The Institute occupies a leading position among the institutions of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Keywords: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», science, clinic, staff.

Для цитування: Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Гончар ІВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2022 рік. *Ендокринологія*. 2023;28(2):194-202. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.194.

Адреса для листування: Пастер Ігор Петрович, pasteur@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукової роботи, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Сологуб Неля Віталіївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., вчений секретар Інституту, ORCID: 0000-0001-6872-0854; Гончар Ірина Володимирівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2016-4796; Пастер Ігор Петрович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея статті; Ковзун О.І. — редактування статті; Сологуб Н.В. — підготовка звіту; Гончар І.В. — підготовка звіту; Пастер І.П. — написання статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 07.06.2023 р.; перероблена 13.06.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

For citation: Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Honchar IV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2022. *Endokrynologia*. 2023;28(2):194-202. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.194.

Correspondence address: Pasteur Ihor Petrovych, pasteur@ukr.net,

Актуальна інформація

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Sologub Nelia Vitaliivna, Cand. Sci. (Medicine), Scientific Secretary of the Institute, ORCID: 0000-0001-6872-0854; Honchar Iryna Volodymyrivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID:

0000-0002-2016-4796; Pasteur Ihor Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Personal contribution: Tronko M.D. — the idea of article; Kovzun O.I. — editing the article; Sologub N.V. — reporting; Honchar I.V. — reporting; Pasteur I.P. — writing an article.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received June 07, 2023; revised June 13, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.

32-а Міжнародна медична виставка

Public Health



PUBLIC HEALTH

4-6

ЖОВТНЯ

2023

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (M) Лівобережна



LABEXPO

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень



**International
Dental
Forum**

Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор:

PREMIER
EXPO

Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua



Безкоштовний квиток на сайті
www.publichealth.com.ua
або скануйте QR-код

**Ваш промокод
MEDKHYHA**



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.Л. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2023:

- | | |
|-------------------|------------|
| – 21-24 лютого | м. Київ |
| – 18-22 квітня | м. Ужгород |
| – 14-16 червня | м. Вінниця |
| – 07-10 вересня | м. Львів |
| – 01-04 листопада | м. Одеса |

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endoschool@ukr.net

* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані
Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід. та військової
ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



