

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 29

№4

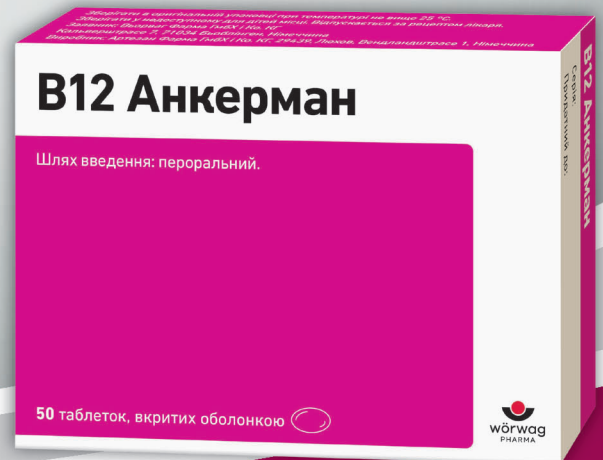
2024

В12 АНКЕРМАН

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ В₁₂

ПРОСТО ТА ЕФЕКТИВНО

НОВИНКА
1000 МКГ



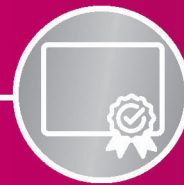
В12 Анкерман – високодозовий препарат
для перорального лікування дефіциту вітаміну В₁₂³



Зручний прийом 1
раз на добу



Оптимальне
дозування
1000 мкг



Ефективність
доведено
клінічно

1. Hirschowitz et al. Aliment Pharmacol Ther 2008 Jun 1; 27, 1110-1121. 2. Chapman et al. Diabetes Metab 2016 Nov; 42 (5): 316-327. 3. Eussen et al. Arch Intern Med 2005 May 23; 165 (10): 1167-1172.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату В12 Анкерман.

Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби. Ціанокобаламін. **Склад:** 1 таблетка містить ціанокобаламіну 1 мг (1000 мкг). **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання:** дефіцит вітаміну, який може проявлятися гемопоетичними та/або неврологічними розладами. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Еритремії, еритроцитоз. Гострі тромбоемболічні захворювання. Стенокардія, напруження високого функціонального класу. Підвищена чутливість до поточної амбліопії або ретробульбарного невриту при перніціозній анемії, або до будь-якого іншого стану, який вимагає детоксикації ціаніду. **Спосіб застосування та дози:** рекомендований прийом 1-2 таблетки на добу. Тривалість курсу лікування залежить від характеру та перебігу захворювання і визначається індивідуально. Побічні ефекти: з боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи шкірні прояви та набряк Квінке, анафілактичні реакції, лихоманка. З боку шкіри та підшкірної тканини: гіперемія, кропив'янка, екзантема, екзантематозний висип, свербіж, дерматит. З боку крові: гіперкоагуляція. **Загальні порушення:** нудота, пітливість, порушення пуринового обміну. **Категорія відпуску:** за рецептом. РП № UA/18177/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

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

2024

ТОМ 29, № 4

VOLUME 29, No. 4

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

Scopus

Google
Scholar



OAJI
.net

Open Academic
Journals Index

ICJ
JOURNALS
MASTER LIST

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2024

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2024

Ендокринологія

2024 Том 29, №4

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4

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)

Наказом Міністерства освіти і науки України від 20.12.2023 р. № 1543 журнал включено до категорії «А» Переліку наукових фахових видань України за медичними (222) і біологічними (091) спеціальностями.

Рішенням Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення від 25.04.2024 р. № 1391 журнал зареєстрований як суб'єкт у сфері друкованих медіа

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., Зінич О.В., Караченцев Ю.І., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Місюра К.В., Попова В.В., Пушкар'єв В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Дагого-Джек С. (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 26.11.2024 (протокол № 11)

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 26.11.2024 р Наклад 4000 прим.
 Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. №

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2024

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2024

ENDOKRYNOLOGIA

2024 Volume 29, No.4

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4

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 publications 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 publications of Ukraine (biological sciences)

According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 20.12.2023 N 1543, the journal is included in category «A» of the List of specific scientific publications of Ukraine by medical (222) and biological (091) specialties.

According to the Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting dated 25.04.2024 N 1391, the journal is registered as a subject in the field of print media

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., Luchytskyi Ye.V., Misiura K.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnik N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vlasenko M.V., Zynych O.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» (26 November, Protocol N 11)

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: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
 Tel.: +380 (44) 587-81-07

For printing on 26.11.2024.Circulation 4000 copies.

Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order №

© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2024

© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2024

Діаформін® SR



Контролюй діабет ВЧАСНО!

- Рекомендований для застосування в предіабеті¹
- Доведена біоеквівалентність³
- Кращі переносимість⁴ та комплаєнс²
- Включено в реєстр «Доступні ліки» в дозуванні 500 мг і 1000 мг — БЕЗ ДОПЛАТИ⁵



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІАФОРМІН® SR (DIAFORMIN SR). **Склад:** діюча речовина: metformin; **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуїніди. Код АТХ А10В А02. **Показання.** Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла та з ППТ* та/або ППН*, та/або підвищеним рівнем НbA1c, які мають: Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтерепія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. Лікарський засіб Діаформін® SR можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу; діабетична прекома; ниркова недостатність важкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКО) < 30 мл/хв); гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як зневоднення організму, тяжкої інфекційної захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин: декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Особливості застосування:** Комбінації, які не рекомендують застосовувати: Алікогіль, йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. (повну інформацію див. розділи «Особливості застосування») **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати з 1 таблетки препарату Діаформін® SR 500 мг 1 раз на добу під час вживання їжі, ввечері. Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у крові. Повільне збільшення дози може покращити переносимість з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг 1 раз на добу, застосовувати під час вживання їжі, ввечері. **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.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

1. Згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу ДІАФОРМІН® SR. 2. Мається на увазі покращення комплаєнсу завдяки зменшенню кратності прийому рекомендованої добової дози. 3. Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перекресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Metformin, таблетки пролонгованої дії, 500 мг та 1000 мг (АТ «Фармак», Україна) тарферентного препарату Glucophage® XR500 мг та 1000 мг («Merck Serono Ltd», Велика Британія), заучаю здорових добровольців чоловіків та жінок при одноразовому прийому натщесерце. 4. Blonde L, Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study // *Curr. Med. Res. Opin.*—2004.— 20.— 565-72. 5. Наказ МОЗ України від 20.02.2024 року № 279

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП. No UA/18679/01/02, від «13» червня 2022р. (наказ МОЗ України від «09» червня 2022 р. No 987). РП. No UA/18679/01/01, від «14» квітня 2021р. (наказ МОЗ України від «13» квітня 2021 р. No 721).

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63, тел.: +38(044) 496 87-87
e-mail: info@farmak.ua
веб-сайт: www.farmak.ua
УКР/ПРОМО/05/2023/ДФМ/Л/001

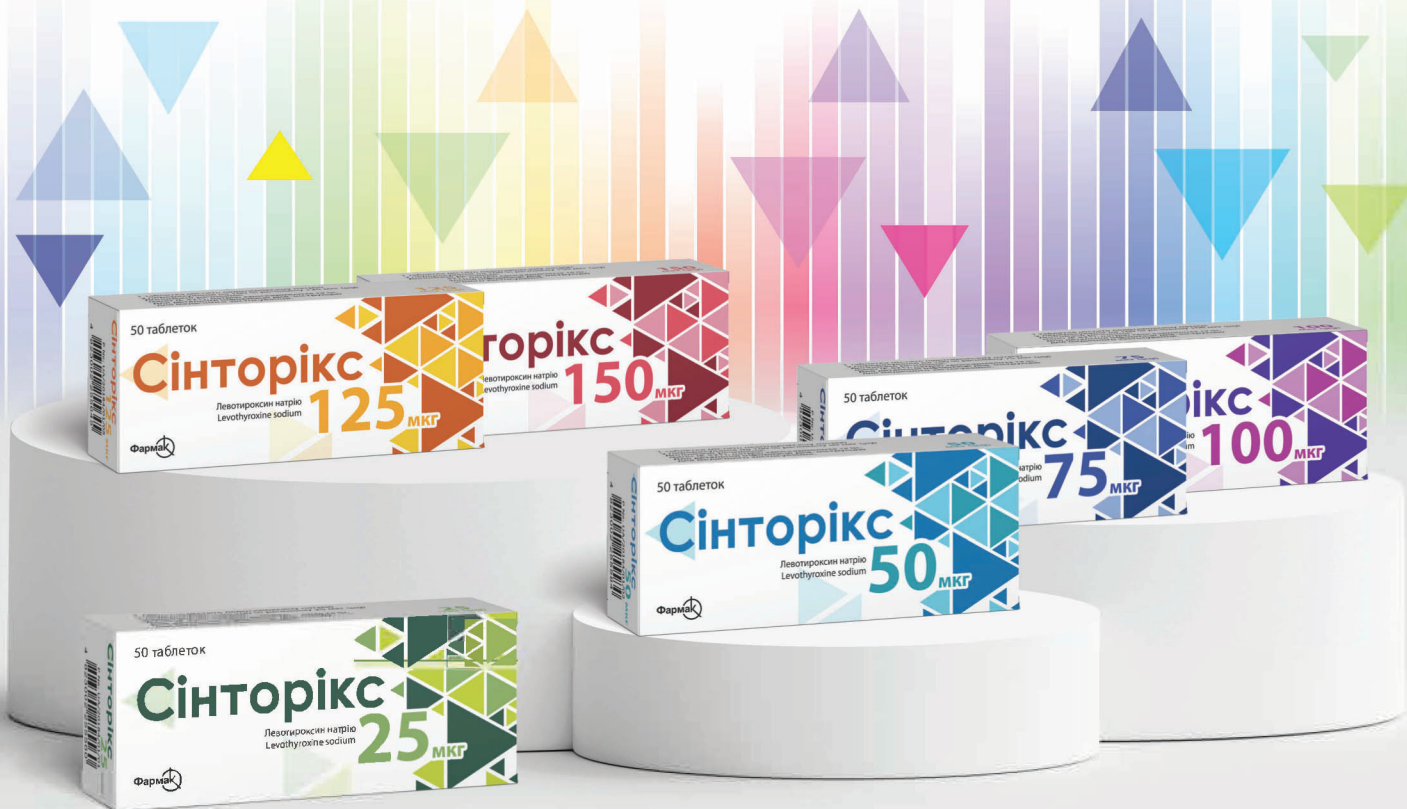
Farmak

Сінторікс

левотироксин натрію

і життя заграє
новими фарбами

25 • 50 • 75 • 100 • 125 • 150



- ▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину¹
- ▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації²
- ▶ відсутність лактози²

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Сінторікс

1. Comparative, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single dose, open-label, crossover bioequivalence study of Levothyroxine sodium 150 µg tablets (JSC «Farmak», Ukraine) versus Euthyrox® 150 µg tablet (MAH: Merck Serono GmbH Alfeldster Straße 17 64289 Darmstadt) in healthy subjects under fasting conditions.

2. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІНТОРІКС (SINTORIX).** **Склад:** діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксин натрію у перерахуванні на 100% речовину 25 мкг або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг; **допоміжні речовини:** маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію кроскармелоза, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01. **Клінічні характеристики. Показання.** Сінторікс 25–200 мкг • Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. • Як замісна терапія при гіпотиреозі. • Суплементарна терапія раку щитоподібної залози. Сінторікс 25–100 мкг • Як допоміжний препарат під час проведення антигипертиреозної терапії при гіпертиреозі. Сінторікс 100/150/200 мкг • Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** • Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. • Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреогіксикоз, які не лікувалися. • Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. • Комбінована терапія левотироксином і антигипертиреозними засобами у період вагітності не призначається (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуальної потреби Сінторікс випускається у таблетках, які містять від 25 мкг до 150 мкг левотироксину натрію. Тому пацієнтам, як правило, призначають тільки по 1 таблетці на добу. Інформація щодо дозування має лише рекомендаційний характер. Добову дозу визначають індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Добову дозу лікарського засобу приймають вранці натще, за 30 хвилин до їди, запиваючи невеликою кількістю води (пів склянки води). **Побічні реакції.** Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення індивідуальної переносної дози левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності, Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. **Дата останнього перегляду.** 11.09.2023.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах медичної тематики.

Сінторікс 25 мкг Р.П. № UA/20184/01/01, Сінторікс 50 мкг Р.П. № UA/20184/01/02, Сінторікс 75 мкг Р.П. № UA/20184/01/03, Сінторікс 100 мкг Р.П. № UA/20184/01/04, Сінторікс 125 мкг Р.П. № UA/20184/01/05, Сінторікс 150 мкг Р.П. № UA/20184/01/06 від 13.09.2023 р. (наказ МОЗ України від 11.09.2023 р. № 1605.). УР/ПРОМО/03/2024/СНС/БАН/00

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

Farmak

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 301 Досвід проведення профілактичних лімфодисекцій при папілярній карциномі щитоподібної залози за даними госпітального реєстру

Омельчук О.В., Зінич П.П., Шелковой Є.А., Болгов М.Ю.

- 310 Ліпідний профіль і рівні С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет у пізньому постковідному періоді

Тронько М.Д., Ковзун О.І., Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І., Попова В.В., Гетьман Н.В., Пушкарєв В.В.

- 317 Обґрунтування динамічного моніторингу та застосування різних видів засобів індивідуальної гігієни ротової порожнини в пацієнтів із компенсованою формою цукрового діабету 2-го типу при протезуванні незнімними конструкціями з опорою на імплантати

Василишин У.Р., Скібіцький В.С.

- 324 Склад кишкового мікробіому й частота синдрому надмірного бактеріального росту в пацієнтів із синдромом подразненої кишки із закрепамми та тиреоїдитом Хашимото з гіпотиреозом: пілотне одноцентрове крос-секційне дослідження

Онофрійчук Ю.А., Свінцицький І.А., Соловйова Г.А.

- 331 Застосування L-аргініну в комплексному лікуванні еректильної дисфункції в чоловіків, які перенесли COVID-19

Лучицький В.Є., Лучицький Є.В., Зубкова Г.А., Шелковой Є.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І.

ORIGINAL PAPERS

- 301 Experience of prophylactic lymphodissections for papillary thyroid carcinoma according to hospital registry data

Omelchuk O.V., Zynych P.P., Shelkovoy Ye.A., Bolgov M.Yu.

- 310 Lipid profile and levels of C-reactive protein and interleukin-6 in diabetic patients in the late post-covid period

Tronko M.D., Kovzun O.I., Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Popova V.V., Het'man N.V., Pushkarev V.V.

- 317 Justification of follow-up care and use of different types of individual oral hygiene means in patients with compensated form of type 2 diabetes mellitus during prosthetics with implant-supported fixed superstructures

Vasylyshyn U.R., Skibitskyi V.S.

- 324 Gut microbiome composition and frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome with constipation and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis: a pilot single-center, cross-sectional study

Onofrijchuk J.A., Svintsitskyi I.A., Solovyova G.A.

- 331 The use of L-arginine in the complex treatment of erectile dysfunction in men who have suffered from COVID-19

Luchytskyi V.Ye., Luchytskyi Ye.V., Zubkova H.A., Shelkovoy Ye.A., Rybalchenko V.M., Skladanna I.I.

Зміст / Table of contents

338 Опитувальник «Композитна оцінка вегетативних симптомів 31» (COMPASS 31): валідація та можливості застосування в діагностиці вегетативної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Сергієнко О.О.

347 Порушення вуглеводного метаболізму за умов стеатозу печінки, асоційованого з метаболічною дисфункцією

Комариця О.Й., Королюк О.Я., Радченко О.М., Філіпчук А.Л.

355 Клініко-онкологічні характеристики спорадичних медулярних карцином щитоподібної залози у хворих різної статі

Гуда Б.Б., Комісаренко І.І.

ОГЛЯДИ

363 Цитологічне прогнозування агресії раку щитоподібної залози як новий перспективний напрямок у клінічній тиреоїдології

Зелінська Г.В.

372 Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 2)

Кобринська Н.Я., Пушкар'єв В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І., Комісаренко І.І., Тронько М.Д.

380 Маркери серцевої недостатності, пов'язані з умовами пролонгованого стресу, та можливості їх корекції сучасними цукрознижувальними препаратами

Кушнар'єва Н.М., Зінич О.В., Шупрович А.А.

338 Questionnaire «Composite assessment of autonomic symptoms 31» (COMPASS 31): validation and possibilities of application in the diagnostics of autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus

Serhiyenko V.A., Sehin V.B., Serhiyenko A.A.

347 Carbohydrate metabolism disorders under conditions of liver steatosis associated with metabolic dysfunction

Komarytsia O.J., Korolyuk O.Ya., Radchenko O.M., Filipyuk A.L.

355 Clinical and oncological characteristics of sporadic medullary thyroid carcinoma in patients of different sexes

Guda B.B., Komisarenko I.I.

REVIEW

363 Cytological prediction of thyroid cancer aggression as a new promising direction in clinical thyroidology

Zelinska H.V.

372 Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 2)

Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Kovzun O.I., Komisarenko I.I., Tronko M.D.

380 Markers of heart failure associated with conditions of prolonged stress and the possibility of their correction with modern hypoglycemic drugs

Kushnareva N.M., Zynych O.V., Shuprovich A.A.



АЛЬФА-ЛІПОН

при діабетичній полінейропатії



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

АЛЬФА-ЛІПОН

Склад: 1 таблетка містить альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти 300 мг або 600 мг. Показання: Парестезії при діабетичній полінейропатії. Протипоказання: Підвищена чутливість до тіоктової кислоти або до будь-якого з компонентів лікарського засобу. Спосіб застосування та дози: Добова доза становить 600 мг тіоктової кислоти (2 таблетки по 300 мг або 1 таблетка по 600 мг), які слід застосовувати у вигляді одноразової дози за 30 хвилин до першого прийому їжі. Одночасне вживання їжі ускладнює всмоктування. Діти. Альфа-ліпон не слід призначати дітям, оскільки щодо цієї вікової категорії відсутній достатній досвід клінічного застосування.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП МОЗ України № UA/4766/01/01, UA/4766/01/02 з 30.11.2020. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ



ЩОДНЯ



ЩОТИЖНЯ

Скорочена інструкція ВІДЕЇН (VIDEYIN)

Склад: діюча речовина: холекальциферол; 1 капсула містить холекальциферолу 500 мкг (вітаміну D₃ — 20000 МО). **Лікарська форма.** Капсули м'які.
Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Холекальциферол. Код АТХ А11С С05. **Показання:** для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих, для профілактики дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D; **Противпоказання:** підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу; гіперкальціємія; гіперкальціурія; гіпервітаміноз D; псевдогіпопаратиреоз (потреба у вітаміні D може бути нижча, ніж у період нормальної чутливості до вітаміну, з ризиком тривалого передозування); нефролітіаз (сечокам'яна хвороба); ниркова недостатність; саркоїдоз; туберкульоз; додатковий прийом вітаміну D (може призвести до передозування). **Спосіб застосування та дози:** Початкове лікування дефіциту вітаміну D: 40000 МО на тиждень (6–12 тижнів). Лікування дефіциту вітаміну D та підтримка його рівня: від 60000 до 120000 МО на місяць (до 6 місяців). Профілактика дефіциту вітаміну D: 20000 МО на тиждень (з листопада по квітень). Доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D або у пацієнтів із ризиком нестачі вітаміну D: 20000–40000 МО на місяць у поєднанні з препаратом кальцію, якщо це є потрібним. **Діти.** Не рекомендується застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років). **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері; по 2 блистери в пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/03 від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість Без компромісів!

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.301

Experience of prophylactic lymphodissections for papillary thyroid carcinoma according to hospital registry data

O.V. Omelchuk,
P.P. Zynych,
Ye.A. Shelkovoy,
M.Yu. Bolgov

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

Abstract. Prophylactic central lymph node dissection (PCLND) of the neck for papillary thyroid carcinomas (PTC) is one of the widely discussed issues, on which there is still no consensus. Most researchers discuss the range of indications for PCLND, recognizing that along with increased oncologic radicality, it increases the risk of postoperative hypoparathyroidism and phonation disorders. **The aim.** To evaluate the outcomes of PCLND performance in PTC according to hospital registry data.

Material and methods. To assess the effectiveness of PCLND, all surgeries performed between 2015 and 2023 in patients with PTC were analyzed. All cases of cN0 and thyroidectomy (TE) only and TE+PCLND (1781 and 801 cases, respectively) were selected. Reoperations for disease progression were analyzed by comparing groups using Pearson's χ^2 (mean follow-up 1.9 years). To analyze postoperative changes in phonation, a patient questionnaire was used. All cases of TE and TE+PCLND (1785 questions) were analyzed, and the comparison was also performed using Pearson's χ^2 method. To assess the level of ionized calcium the day after surgery, the means were compared by t-test method and Fisher's F-test (550 patients in total).

Results. When analyzing reoperations in the entire group with a mean follow-up period of 1.9 years, no statistically significant difference was found between TE and TE+PCLND ($p>0.05$). Limiting the group to a follow-up period from 1 to 5 years (mean follow-up period 2.6 years) does not change the situation: 2.1% of reoperations for TE and 3% for TE+PCLND ($p>0.05$). According to the questionnaire data on phonation changes (total 1785 questions), it was revealed that after only TE, 55.2% of patients had complaints, whereas after TE+PCLND they were 60.2% ($p<0.05$). If we do not take into account the minimal complaint of minor voice hoarseness, the statistical significance of the differences becomes even more confident: $p<0.001$ (13.7% vs. 20.4%). Postoperative ionized calcium levels also had statistically significant differences between groups (for TE mean 1.15; for TE+PCLND mean 1.13). Comparison of means by the t-test method yielded $p<0.001$, and by Fisher's test $p<0.05$. **Conclusions:** according to our hospital registry, performing PCLND for PTC does not result in a reduction in the percentage of reoperation, but is associated with a higher percentage of phonation complaints and statistically significantly lower ionized calcium levels in the first day after surgery.

Keywords: thyroid, papillary carcinoma, thyroidectomy, central neck dissection, loco-regional recurrences, phonation abnormalities, ionized calcium levels.

Оригінальні дослідження

Indications for PCLND of the neck in PTC are one of the widely discussed issues, on which there is still no consensus. Most researchers discuss the range of indications for PCLND, recognizing that along with increased oncologic radicality, it increases the risk of postoperative hypoparathyroidism and functional voice disorders. Thus, the American Association of Endocrine Surgeons 2020 guidelines note that young patients, males, and large tumor size are more likely to have metastases, so PCLND is more likely to be justified [1]. American Thyroid Association guidelines and European experts tend to define indications for PCLND in patients with T3 and T4 categories, while T1 and T2 categories are suggested to be considered as not requiring it in case of cN0 [2, 3]. This view has been founded (and supported) by quite a wide range of authors [4-7]. According to H.N. Xuan et al., the incidence of hidden metastases in the central compartment of the neck in cN0 was 39.9%. The authors consider, that tumor size by ultrasound, young age (<29 years) and tumor stage increased the likelihood of central lymph node metastasis (CLNM). Hence, the authors conclude that PCLND should be considered in patients with risk factors such as young age or large tumor [8]. Some authors do not list young age as factors but add extrathyroid spread [4]. In a similar vein, it is concluded that performing PCLND for PTC cN0 is justified only in high-risk patients [9, 10]. A study with a mean follow-up duration of 107 months concluded that PCLND does not lead to a statistically significant reduction in lymph node recurrence among patients with non-invasive cN0 PTC [11].

A large meta-analysis conducted in the USA and published in 2023 noted that the latent metastasis rate in the central compartment of the neck ranges from 30.3% to 61.2% depending on the size of the primary focus. This allowed the authors to conclude that at least ipsilateral PCLND may be warranted in all patients with PTC, including for accurate differentiation of process staging. The article also suggested considering PCLND for patients with high-risk genetic mutations, such as BRAF V600E [12].

Researchers from Vietnam noted that PCLND increases the relapse-free period for children. However, as the authors note, there was no statistically significant difference in complications such as transient hypocalcemia and transient laryngeal nerve injury [13]. Similar conclusions in adult patients are reached by Y. Wang et al. from China, noting

that TE+PCLND (compared to only TE), was more effective in reducing local recurrence without increasing the risk of complications, except for transient hypocalcemia and transient hypoparathyroidism. Nevertheless, the authors believe that PCLND should be recommended for patients with cN0 PTC [14]. Chinese scientists based on their research concluded that although PCLND reduces LRR in patients with PTC, but it is accompanied by an increased incidence of postoperative hypocalcemia [15].

But the literature also presents different views on this problem. According to K.M. Alsubaie et al. no significant difference was found between TE plus PCLND and only TE in terms of both the incidence of LRR and the incidence of postoperative complications [16]. As justification for this, we can cite a study by Korean authors who claim that according to their data occult CLNM rarely occur in patients with PTC, why their prophylactic excision is not necessary [17].

A very categorical point of view was expressed by American scientists who concluded on the basis of their data that PCLND was not associated with improved oncologic outcomes during the short-term follow-up period (38±3 months), but led to an increase in postoperative complications. The authors conclude that PCLND should not be routinely performed for cN0 patients with PTC [18]. Similar conclusions were reached by N. Chereau et al. (France) who noted that PCLND in PTC does not reduce LRR and is associated with a twofold increase in the incidence of transient hypoparathyroidism [19]. According to C. Dobrinja et al., the overall complication rate was significantly higher in the group of patients who underwent PCLND (39.2% vs. 17.8%, $p = 0.0006$). The results of this study do not support the feasibility of routine use of PCLND in the treatment of patients with cN0 PTC [20]. Similarly, PCLND is associated with higher rates of postoperative complications such as laryngeal nerve injury and hypoparathyroidism, with unclear oncologic benefits [5].

J. Yang et al. came to interesting conclusions in a meta-analysis of eighteen studies involving 5346 patients. They noted that for patients with PTC, performing TE with PCLND showed a significantly lower incidence of LRR with a higher incidence of temporary hypoparathyroidism (HPT) in Europe, America, and Australia; however, it showed no significant difference in reducing the incidence

of LRR with a significant increase in the incidence of temporary and permanent HPT in China [21].

Some authors advocate for the wider use of ipsilateral central dissection compared to bilateral dissection, noting that it has the advantage (over bilateral dissection) not only in reducing the incidence of some complications, but also in having a similar recurrence rate compared to bilateral PCLND [22, 23].

There is another question regarding the rationale for performing PCLND, namely in the presence of a metastatic lesion in the subgular lymphatic collector. To answer this question, V. Harries et al. from the USA conducted a focused study and concluded that some patients with cN1b PTC may not require or benefit from PCLND [24]. A similar conclusion is contained in the article of Israeli scientists [25].

While reviewing the literature on different views on PCLND performance, we also came across the work of researchers from Colombia who decided to assess the methodological quality of systematic reviews evaluating the efficacy of PCLND in combination with TE to reduce LRR in patients with PTC [26]. The authors noted that the published reviews were of critically low methodological quality and concluded that the results and recommendations based on these studies should be used with caution.

One of the modern trends in addressing the issue of indications for PCLND is the development of algorithms based on multifactorial analysis, but so far such developments have not been widely used in clinics and mainly remain the subject of scientific research [27, 28]. It should be noted that they are also based primarily on risk factors, i.e. they actually reflect the same factors (age, invasiveness, size, and other tumor characteristics), only presenting a more convenient and flexible mechanism for their simultaneous consideration. Nevertheless, even in the presence of very effective mathematical models of prognosis, practice remains the main criterion. At the same time, our Ukrainian region represents a very unique cohort due to the fact that it experienced the consequences of the Chernobyl disaster of 1986, the consequences of which continue to be studied. All these prerequisites justified the need for the present study.

The aim – to evaluate the outcomes of PCLND performance in PTC according to hospital registry data.

Material and methods

The data of the hospital registry served as the material of the present retrospective study. First, all surgeries from 2015-2023 in patients with a pathohistologic diagnosis of PTC, TE and TE+PCLND surgery types, and cN0 were selected. Of the 2582 selected patients, there were 1781 cases of only TE and 801 cases of TE+PCLND. The mean age for the entire group was 47.9 (TE, 49.0; TE+PCLND, 45.7). Females were 82.8% of the group, reflecting the well-known sex ratio in thyroid disease. We analyzed reoperations (38 in total) for disease sequelae by comparing groups using the Pearson's χ^2 method.

To analyze postoperative changes in vocal function, a patient questionnaire was used, which was implemented from the end of 2022. The questionnaire we developed included questions about postoperative complaints and was filled out by the patients themselves. To facilitate both filling out and analyzing the data, items were provided in which the patient only needed to mark the items corresponding to their condition. In particular, the following ones concerning changes in vocal function were taken into account in this study:

- minor hoarseness of voice,
- significant voice hoarseness,
- cannot pronounce the letter «I» audibly,
- cannot cough effectively,
- choking when drinking.

All cases of TE and TE+PCLND were analyzed, a total of 1785 questionnaires. It should be noted that the questionnaires were used in full, since we were talking about the first days after surgery and this analysis was not tied to the fact of recurrence in the future. Thus, the questionnaires included patients operated on in 2024. The comparison was performed using the Pearson's χ^2 method.

To assess ionized calcium levels the day after surgery, the means by t-test method and using Fisher's F-test were compared (550 patients were analyzed). All cases with hospital registry data on ionized calcium levels after TE and TE+PCLND were included in the study. Randomization was not performed because all cases identified in the hospital registry during the specified period were included in the groups (group 1), all questionnaires were included in group 2, and all cases with postoperative ionized calcium in group 3.

Оригінальні дослідження

The study was conducted in accordance with the basic principles of bioethics of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the World Health Association Declaration of Helsinki for the Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects (1964-2013). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee for all participants. The Commission on Biomedical Ethics of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» did not find any violations of moral and legal standards during the study.

Results

To evaluate the efficacy of PCLND, we compared the reoperation rate for LRR in the TE and TE+PCLND groups, which is presented in **Table 1**.

Table 1. Comparison of reoperations for LRR in TE and TE+PCLND groups, n (%)

Type of surgery	No recurrence	Surgery for LRR	Total
TE	1757 (98.7)	24 (1.3)	1781 (100.0)
TE+PCLND	787 (98.3)	14 (1.7)	801 (100.0)
Total	2544 (98.5)	38 (1.5)	2582 (100.0)

In the comparison, the value of χ^2 was 0.6, which corresponds to $p < 0.9$. A similar result was obtained when calculated with Yate's correction for continuity (Yate's correction: $\chi^2 = 0.4$ and $p < 0.9$), and Likelihood correction ($\chi^2 = 0.6$ to $p < 0.9$). The mean follow-up period in this group was 1.9 years.

Taking into account that some of the reoperations in the group were performed in the first year, and therefore could be the result of insufficient preoperative identification, we performed a similar comparison for all surgeries with a reoperation time of more than a year from the primary operation (**Table 2**). The mean follow-up time in this group was 2.6 years.

Table 2. Comparison of reoperations at more than one year for LRR in TE and TE+PCLND groups, n (%)

Type of surgery	No recurrence	Surgery for LRR	Total
TE	936 (97.9)	20 (2.1)	956 (100.0)
TE+PCLND	384 (97.0)	12 (3.0)	396 (100.0)
Total	1320(97.6)	32(2.4)	1352(100.0)

The results obtained were similar and showed no statistically significant difference between the groups. Thus, the value of χ^2 was 1.0, which corresponds to $p < 0.9$. When calculated with Yate's correction for continuity (Yate's correction: $\chi^2 = 0.7$ and $p < 0.9$), and Likelihood correction ($\chi^2 = 1.0$ to $p < 0.9$), no statistically significant difference was also found.

To assess changes in phonation after TE and TE+PCLND, a questionnaire was used, which has been implemented since the end of 2022 and is administered the day after surgery. There were 1785 questionnaires corresponding to the types of surgery. Comparisons were made between the groups without any complaints of phonation changes and those with at least one complaint (**Table 3**).

Table 3. Comparison of TE and TE+PCLND groups if there is any complaints of phonation change, n (%)

Type of surgery	No complaints	At least one complaint	Total
TE	551 (44.8)	679 (55.2)	1230 (100.0)
TE+PCLND	221 (39.8)	334 (60.2)	555 (100.0)
Total	772(43.2)	1013(56.8)	1785(100.0)

The differences between the groups were found to be statistically significant, $\chi^2 = 3.8$ ($p < 0.05$) and remained the same when calculated with Likelihood correction ($\chi^2 = 3.9$ and $p < 0.05$). However, no statistically significant difference was obtained when calculated with Yate's correction ($\chi^2 = 3.6$ and $p < 0.1$).

Given that the most common complaint is minor voice hoarseness, we further compared the combined group with no complaints and only minor voice hoarseness with the group with at least one of the other complaints (**Table 4**).

Table 4. Comparison of TE and TE+PCLND groups for absence of complaints and minimal with presence of all other phonation change complaints, n (%)

Type of surgery	No complaints + slight hoarseness	At least one other complaint	Total
TE	1062 (86.3)	168 (13.7)	1230 (100.0)
TE+PCLND	442 (79.6)	113 (20.4)	555 (100.0)
Total	1504(84.3)	281(15.7)	1785(100.0)

A significant statistical significance of the differences was found when comparing such groups:

$\chi^2=12.9$ and $p<0.001$, which is maintained when calculated with Yate's correction ($\chi^2=12.4$ and $p<0.001$), and Likelihood correction ($\chi^2=12.5$ and $p<0.001$).

Measurement of ionized calcium levels the day after surgery was performed in 550 patients. Q-test comparisons revealed one outlier: a value of 0.77 in the TE+PCLND group. This value was removed, which did not affect the statistical significance of the differences between the groups (**Table 5**).

Table 5. Comparison of ionized calcium levels after TE and TE+PCLND

Indicator	TE	TE+PCLND
N	338	211
Minimum	0.89	0.86
Maximum	1.35	1.35
Arithmetic mean	1.151	1.129
The median	1.16	1.14
Dispersion	0.007	0.008
Standard deviation	0.082	0.092
Standard error	0.004	0.006
The coefficient of variation	7.1%	8.1%
Asymmetry	0.416	0.495
Excess	0.394	0.188

When assessing the significance of differences by t-test method, the coefficient was 3.98 and $p<0.001$. Calculation by Fisher's F-test gave a result of 1.255 and $p<0.05$. These results indicate that when TE+PCLND are performed, the level of ionized calcium the day after surgery is statistically significantly lower than when TE alone is performed, although in absolute numbers the mean values differ only by 0.032.

Discussion

In the introduction, we reviewed the available publications, which reveal the breadth of available opinions from categorical denial of the efficacy of PCLND to its active proponents. Our comparison of TE and TE+PCLND showed no statistically significant differences in the number of LRR, which coincides with the opinion of several authors [18, 19].

Although the postoperative follow-up period in our study is not long (the mean was 2.6 years, if we exclude recurrences in the first year of follow-up),

similar results were also obtained for longer periods [11]. At the same time, it is impossible to ignore the reports about the high frequency of detection of hidden metastases when performing PCLND [12, 29], which form the basis of recommendations for their wide implementation.

The question arises: where is the source of such opposing opinions? All these different approaches are based on real data, often numerous and even extensive meta-analyses. Of course, there may be some discrepancies due to the specifics of the studies, from the thoroughness of the histologic examination to the specifics of group selection, since clinical groups can never be completely identical for comparison. However, the differences in opinions are so cardinal and numerous that they cannot be attributed only to differences in the peculiarities of research. In our opinion, there are several reasons for this. First of all, let's pay attention to the fact that despite the differences in estimates and statistical significance of the results, among both supporters and opponents of PCLND, there is still a gap between the frequency of detection of hidden metastases in the central compartment in PCLND and the number of recorded recurrences.

Whereas the rate of detection of hidden metastases is in the tens of percent reaching up to 60% according to some data [12], the rate of recurrence detection in the condition of not performing PCLND varies in clearly smaller ranges, not always reaching even 10%. If we take as a basis that any latent metastasis must necessarily appear as a significant focus, then sooner or later it will be detected and recorded as a LRR. However, even the longest observation periods do not give comparable values. At the same time, it has long been known that, for example, the detection of occult carcinomas in autopsies of those who died from other causes is quite high and amounts to about 10% and even more percent according to different data. One study, for example, indicated 35.6% [30]. On the other hand, reports on the results of clinical follow-up without surgery for small PTC are increasingly common. In this case, the authors claim that observation provides a safe alternative in properly selected patients with low-risk PTC [31].

Putting these data into a single logical chain, we can conclude that a part of the detected latent metastases in PCLND apparently has no development, which may explain the discrepancy in the percentage of detection and cases of clinically sig-

Оригінальні дослідження

nificant LRR. Another explanation, in our opinion, may be the fact that some patients undergo radioiodotherapy, which can affect such microscopic foci and successfully destroy them.

In addition, we would like to point out that in our study the percentage of reoperations in only TE was even lower (2.1%) than in PCLND (3.0%), although not statistically significant. It would seem that this is a paradoxical result, because according to the logic of our impact, performing PCLND should lead only to a decrease in the number of recurrences, and therefore in reoperations. This can be partially explained by the fact that our study did not have a very long follow-up period, but we allow for another factor. The fact is that in this study, surgery with any volume of lymphodissection was considered as PCLND, and even 1-2 lymph nodes detected by histologic examination allowed to classify the case into the PCLND group.

At the same time, PCLND is not mandatory in our clinic and its performance depends on the surgeon's assessment of each specific situation. It follows that the higher percentage of recurrences in TE+PCLND may be due to the fact that this volume was more often chosen by surgeons for more significant lesions, which, of course, is also reflected in the frequency of LRR. It should also be noted that in some cases the LRR concerned not the central group of lymph nodes of the neck, but the southeastern lymph nodes. This, in our opinion, is another confirmation of the fact that not always PCLND is justified, as there were cases when the continuation of the disease occurred after TE without PCLND. Other researchers also pay attention to the fact of the possibility of N1b metastases in the absence of them in the central compartment [24].

But the main caveat to recommending widespread implementation of PCLND is, of course, the risk of complications such as vocal dysfunction and hypoparathyroidism. This is mentioned by all authors when addressing the topic of PCLND. Our data confirm the fact that PCLND contributes to the increase of negative consequences of the operation (Tables 3-5). A few words should be said about our questionnaire, which is our original design. We tried to gradate possible functional voice disorders as completely as possible, giving the patient the opportunity to evaluate his/her complaints most adequately. This allows us to subsequently conduct a rather fine and complete analysis. It should also be noted that the minimal complaint of slight voice

hoarseness is the most common. In addition, when analyzing complaints by questionnaires after non surgical neck, we obtained 8% of such minimal complaints, which, in our opinion, is eloquent evidence of a significant part of nonsurgical causes of such disorders (most likely, it is a consequence of intubation). This justifies an additional comparison to the division into the groups of no complaints and complaints of minimal voice hoarseness on the one hand, and all other complaints on the other (Table 4). In our opinion, this division more adequately reflects the consequences of surgical influences, in particular, the performance of PCLND. With this distribution of the comparison groups, the statistical significance of the differences was even higher ($p < 0.001$).

Assessment of ionized calcium level on the next day after surgery (Table 5) certainly does not reflect the presence of even the fact of temporary hypoparathyroidism, much less can not serve as a reliable predictor of permanent hypoparathyroidism. Nevertheless, hypocalcemia is the first and most significant manifestation of all forms of hypoparathyroidism and certainly correlates with them. It is these considerations that allowed us to make this comparison, on the assumption that the most likely factor affecting the level of ionized calcium is precisely thyroid intervention. The fact of an additional effect of PCLND on hypocalcemia is also not disputed by anyone, only the presence or absence of statistical significance of differences in the groups with and without PCLND is discussed. According to our data, there are differences in these groups and they indicate a statistically significant effect of PCLND on the level of ionized calcium on the day after surgery. It is also worth noting that all cases of primary hyperparathyroidism were excluded from the compared groups.

Conclusions

1. PCLND according to our hospital registry does not result in a statistically significant reduction in reoperation for recurrence for PTC.
2. Decreased ionized calcium levels day after surgery and patient complaints of phonation disturbance are statistically significantly more common when PCLND is performed.
3. The decision to perform PCLND should be an informed decision by the surgeon based on the pre- and intraoperative pictures (images). Routine performance of PCLND in a number

of situations may not be more beneficial for the patient.

References

- 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.
- 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.
- Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible KC, Duntas LH, et al. European perspective on 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid.* 2019 Jan;29(1):7-26. doi: 10.1089/thy.2017.0129.
- Calò PG, Lombardi CP, Podda F, Sessa L, Santini L, Conzo G. Role of prophylactic central neck dissection in clinically node-negative differentiated thyroid cancer: assessment of the risk of regional recurrence. *Updates Surg.* 2017 Jun;69(2):241-8. doi: 10.1007/s13304-017-0438-8.
- Canu GL, Medas F, Conzo G, Boi F, Amato G, Erdas E, et al. Is prophylactic central neck dissection justified in patients with cN0 differentiated thyroid carcinoma? An overview of the most recent literature and latest guidelines. *Ann Ital Chir.* 2020;91:451-7.
- Gršić K, Bumber B, Curić Radivojević R, Leović D. Prophylactic central neck dissection in well-differentiated thyroid cancer. *Acta Clin Croat.* 2020 Jun;59(Suppl 1):87-95. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.11.
- Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of prophylactic central neck lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma in the era of de-escalation. *World J Clin Oncol.* 2023 Jul 24;14(7):247-58. doi: 10.5306/wjco.v14.i7.247.
- Xuan HN, Anh TD, Xuan HN, Thai DP, Le Van Q. Occult central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid carcinoma patients undergoing TOETVA procedure. *J Thyroid Res.* 2023 Nov 30;2023:4779409. doi: 10.1155/2023/4779409.
- Gambardella C, Tartaglia E, Nunziata A, Izzo G, Siciliano G, Cavallo F, et al. Clinical significance of prophylactic central compartment neck dissection in the treatment of clinically node-negative papillary thyroid cancer patients. *World J Surg Oncol.* 2016 Sep 19;14(1):247. doi: 10.1186/s12957-016-1003-5.
- Zhong X, Lu Y, Yin X, Wang Q, Wang F, He Z. Prophylactic central lymph node dissection performed selectively with cN0 papillary thyroid carcinoma according to a risk-scoring model. *Gland Surg.* 2022 Feb;11(2):378-88. doi: 10.21037/gs-21-906.
- Xu Z, Mao Z, Chen S, Mo Z, Zhou J, Chen Z, et al. Long-term impact of prophylactic central neck dissection in non-invasive classic papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2024 Jan;50(1):107305. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107305.
- Tang L, Qu RW, Park J, Simental AA, Inman JC. Prevalence of occult central lymph node metastasis by tumor size in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol.* 2023 Aug 2;30(8):7335-50. doi: 10.3390/curroncol30080532.
- Ngo DQ, Le DT, Le Q. Prophylactic central neck dissection to improve disease-free survival in pediatric papillary thyroid cancer. *Front Oncol.* 2022 Jul 28;12:935294. doi: 10.3389/fonc.2022.935294.
- Wang Y, Xiao Y, Pan Y, Yang S, Li K, Zhao W, et al. The effectiveness and safety of prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma patients: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 17;13:1094012. doi: 10.3389/fendo.2022.1094012.
- Zhao W, You L, Hou X, Chen S, Ren X, Chen G, et al. The effect of prophylactic central neck dissection on locoregional recurrence in papillary thyroid cancer after total thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis: PCLND for the locoregional recurrence of papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017 Aug;24(8):2189-98. doi: 10.1245/s10434-016-5691-4.
- Alsubaie KM, Alsubaie HM, Alzahrani FR, Alessa MA, Abdulmonem SK, Merdad MA, et al. Prophylactic central neck dissection for clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope.* 2022 Jun;132(6):1320-8. doi: 10.1002/lary.29912.
- Lee HN, Song CM, Ji YB, Myung JK, Lee YJ, Tae K. Occult metastasis to the superficial level VI lymph nodes in papillary thyroid carcinoma. *Head Neck.* 2022 Dec;44(12):2796-802. doi: 10.1002/hed.27191.
- Dismukes J, Fazendin J, Obiarinze R, Márquez GCH, Ramonell KM, Buczek E, et al. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma: all risks, no reward. *J Surg Res.* 2021 Aug;264:230-5. doi: 10.1016/j.jss.2021.02.035.
- Chereau N, Christou N, Caiazzo R, Le Foular A, Lifante JC, Mailard L, et al. Impact of prophylactic central lymph node dissection on the complications and recurrence rates in papillary thyroid carcinoma-An AFCE (French-speaking Association of Endocrine Surgery) multicentre study based on the EUROCRINE® national data. *Cancer Rep (Hoboken).* 2024 Feb;7(2):e1993. doi: 10.1002/cnr2.1993.
- Dobrinja C, Troian M, Cipolat Mis T, Rebez G, Bernardi S, Fabris B, et al. Rationality in prophylactic central neck dissection in clinically node-negative (cN0) papillary thyroid carcinoma: Is there anything more to say? A decade experience in a single-center. *Int J Surg.* 2017 May;41 Suppl 1:S40-7. doi: 10.1016/j.ijso.2017.01.113.
- Yang J, Han Y, Min Y, Chen C, Chen J, Xiang K, et al. Prophylactic central neck dissection for cN0 papillary thyroid carcinoma: is there any difference between western countries and China? A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jul 27;14:1176512. doi: 10.3389/fendo.2023.1176512.
- Ji YB, Yoo HS, Song CM, Park CW, Lee CB, Tae K. Predictive factors and pattern of central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx.* 2016 Feb;43(1):79-83. doi: 10.1016/j.anl.2015.09.005.
- Kang JG, Kim YA, Choi JE, Lee SJ, Kang SH. The effectiveness of prophylactic ipsilateral central neck dissection in selected patients who underwent total thyroidectomy for clinically node-negative unilateral papillary thyroid carcinoma. *Yeungnam Univ J Med.* 2020 Jul;37(3):202-9. doi: 10.12701/yujm.2020.00031.
- Harries V, McGill M, Wang LY, Tuttle RM, Wong RJ, Shaha AR, et al. Is a prophylactic central compartment neck dissection required in papillary thyroid carcinoma patients with clinically involved lateral compartment lymph nodes? *Ann Surg Oncol.* 2021 Jan;28(1):512-8. doi: 10.1245/s10434-020-08861-4.
- Carmel-Neiderman NN, Mizrahi A, Yaniv D, Vainer I, Muhanna N, Abergel A, et al. Prophylactic central neck dissection has no advantage in patients with metastatic papillary thyroid cancer to the lateral neck. *J Surg Oncol.* 2021 Feb;123(2):456-61. doi: 10.1002/jso.26299.
- Ramirez A, Sanabria A. Prophylactic central neck dissection for well-differentiated thyroid carcinoma: results and methodological assessment of systematic reviews. *JBIM Evid Synth.* 2022 Apr 1;20(4):980-1003. doi: 10.11124/JBIES-21-00022.
- Yao S, Shen P, Dai F, Deng L, Qiu X, Zhao Y, et al. Thyroid cancer central lymph node metastasis risk stratification based on homogeneous positioning deep learning. *Research (Wash D C).* 2024 Aug 20;7:0432. doi: 10.34133/research.0432.
- Ren A, Zhu J, Wu Z, Ming J, Ruan S, Xu M, et al. Machine learning algorithms for identifying contralateral central lymph node metastasis in unilateral cN0 papillary thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 May 10;15:1385324. doi: 10.3389/fendo.2024.1385324.
- Palamarchuk V, Tovkai O, Kuts V, Bodnar M, Voitenko V, Mazur O, et al. Systematic prophylactic neck dissection in the treatment of papillary thyroid cancer. More for than against. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine).* 2020 Sep 30;3(3):25-37. doi: 10.30978/CEES-2020-3-25.
- Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. *A*

Оригінальні дослідження

systematic autopsy study. *Cancer*. 1985 Aug 1;56(3):531-8. doi: 10.1002/1097-0142(19850801)56:3<531:aid-cnrcr2820560-321>3.0.co;2-3.

31. Smulever A, Pitoia F. Conservative management of low-risk papillary thyroid carcinoma: a review of the active surveillance experience. *Thyroid Res*. 2023 Mar 13;16(1):6. doi: 10.1186/s13044-023-00148-6.

Abbreviations

PTC – papillary thyroid carcinoma

TE – thyroidectomy

PCLND – prophylactic central lymph node dissection

TE+PCLND – thyroidectomy with prophylactic central lymph node dissection

LRR – loco-regional recurrences

Досвід проведення профілактичних лімфодисекцій при папілярній карциномі щитоподібної залози за даними госпітального реєстру

О.В. Омельчук, П.П. Зінич, Є.А. Шелковой,

М.Ю. Болгов

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

Резюме. Виконання профілактичної центральної лімфодисекції (PCLND) шиї за папілярних карцином щитоподібної залози (PTC) є одним із широко обговорюваних питань, щодо якого досі не вироблено єдиної думки. Більшість дослідників обговорюють коло показань до виконання PCLND, визнаючи, що поряд із підвищенням онкологічної радикальності, вона збільшує ризик післяопераційного гіпарпаратиреозу і порушень фонації.

Мета. Оцінити результати виконання PCLND при PTC за даними госпітального реєстру. **Матеріал і методи.** Для оцінки ефективності виконання PCLND було проаналізовано всі операції за 2015-2023 рр. у пацієнтів із PTC. Були відібрані всі випадки cN0 і виконання тільки тиреоїдектомії (TE) і TE+PCLND (1781 і 801 випадок відповідно). Аналізувалися повторні операції з приводу продовження захворювання шляхом порівняння груп за χ^2 Пірсона (середній термін спостереження 1,9 року). Для аналізу післяопераційних змін фонації використовували анкетування пацієнтів. Проаналізовано всі випадки виконання TE і TE+PCLND (1785 анкет), порівняння виконували також за методикою χ^2 Пірсона. Для оцінки рівня іонізованого кальцію на наступний день після операції порівнювали середні за методикою t-test і за допомогою F-тесту Фішера (всього 550 пацієнтів). **Результати.** Під час аналізу повторних операцій за всією групою із середнім терміном спостереження 1,9 року не виявлено статистично значущої різниці між виконанням TE і TE+PCLND ($p>0,05$). Обмеження групи терміном спостереження від 1 року до 5 років (середній термін спостереження 2,6 року) не змінює ситуації: 2,1% повторних операцій за TE і 3% за TE+PCLND ($p>0,05$). За даними анкетування на зміну фонації (загалом 1785 анкет) виявлено, що

після виконання тільки TE наявність скарг фіксували 55,2%, тоді як після виконання TE+PCLND їх було 60,2% ($p<0,05$). Якщо не враховувати мінімальну скаргу на незначну осиплість голосу, то статистична значущість відмінностей стає ще більш впевненою: $p<0,001$ (13,7% проти 20,4%). Післяопераційний рівень іонізованого кальцію також мав статистично значущі відмінності в групах (за TE середнє 1,15; за TE+PCLND середнє 1,13). Порівняння середніх за методикою t-test дало $p<0,001$, а за допомогою тесту Фішера $p<0,05$. **Висновки.** За даними нашого госпітального реєстру, виконання PCLND за PTC не призводить до зменшення відсотка повторних операцій, проте пов'язане з більшим відсотком скарг на зміну фонації та статистично значуще меншим рівнем іонізованого кальцію в першу добу після операції.

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярна карцинома, тиреоїдектомія, центральна дисекція шиї, локо-регіональний рецидив, порушення фонації, рівень іонізованого кальцію.

Для цитування: Омельчук ОВ, Зінич ПП, Шелковой ЄА, Болгов МЮ. Досвід проведення профілактичних лімфодисекцій при папілярній карциномі щитоподібної залози за даними госпітального реєстру. *Ендокринологія*. 2024;29(4):301-309. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.301.

Адреса для листування: Омельчук Олександр Вікторович, omelchuk.a@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Омельчук Олександр Вікторович, канд. мед. наук, завідувач відділення хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Зінич Петро Петрович, канд. мед. наук, науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0001-8890-4343; Шелковой Євген Анатолійович, молодший науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, лікар ультразвукової діагностики, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Болгов Михайло Юрійович, доктор мед. наук, проф., завідувач відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982.

Особистий внесок: Омельчук О.В. – ідея, участь у обробці матеріалу та оформленні статті; Зінич П.П. – участь у обробці матеріалу даних оперативних втручань; Шелковой Є.А. – участь у обробці матеріалу даних сонографії; Болгов М.Ю. – участь у розробці методології дослідження та оформленні статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин ЩЗ, 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 27.10.2024 р.; перероблена 24.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Omelchuk OV, Zynych PP, Shelkovoy YeA, Bolgov MYu. Experience of prophylactic lymphodissections for papillary thyroid carcinoma according to hospital registry data. *Endokrynologia*. 2024;29(4):301-309. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.301.

Correspondence address: Omelchuk Oleksii Viktorovich, omelchuk.a@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: Omelchuk Oleksii Viktorovych, Cand. Sci. (Medicine), Chief of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Zynych Petro Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), researcher of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-8890-4343; Shelkovoy Yevhen Anatoliyovych, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, Ultrasound Diagnostic Doctor, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Bolgov Mychailo Yuriyovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9011-9982.

Personal contribution: Omelchuk O.V. – idea, participation in the processing of the material and design of the article; Zynych P.P. – participation in the processing of the data of surgical interventions;

Shelkovoy Ye.A. – participation in the processing of the data of sonography; Bolhov M.Yu. – participation in the development of the research methodology and design of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work «Optimization of diagnosis, surgical treatment and prognosis 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 number: 0120U100647).

Declaration of ethics: the authors declare no conflicts of interest and financial obligations.

Article: received October 27, 2024; revised November 24, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.

Lipid profile and levels of C-reactive protein and interleukin-6 in diabetic patients in the late post-COVID period

M.D. Tronko,
O.I. Kovzun,
L.K. Sokolova,
V.M. Pushkarev,
N.I. Levchuk,
V.V. Popova,
N.V. Het'man,
V.V. Pushkarev

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

Abstract. Diabetes mellitus (DM) and cardiovascular diseases (CVDs) are factors that, on the one hand, complicate the course of COVID-19 (CORonaVirus Disease 2019), and on the other hand, provoke further complications of these diseases. **Aim.** The aim of the study was to determine the level of apolipoprotein A1 (ApoA1), apolipoprotein B (ApoB), lipids, C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) in the blood of 122 patients with DM and COVID-19 2-3 years after the disease. **Material and methods.** ApoA1, ApoB, CRP, IL-6, low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins (HDL) and triglycerides (TG) were measured using ELISA kits (Elabscience, USA). **Results.** Determination of the impact of COVID-19 on the level of ApoA1 and ApoB in the blood plasma of patients with DM 2-3 years after the disease showed that only the level of ApoB changed significantly. At the same time, the ApoB/ApoA1 ratio, which indicates the risk of CVDs, increased from 0.361 to 0.404. Gender differences in blood plasma levels of ApoA1 and ApoB in patients with DM and COVID-19 were noted for ApoA1, and the level of ApoA1 varied depending on the type of DM. The study of apolipoproteins content dependence on the body mass index and the level of glycated hemoglobin (HbA1c) showed a decrease in the ApoA1 and an increase in the ApoB concentration in people with a body mass index over 30 kg/m² and with HbA1c concentration of more than 7%. Determination of COVID-19 effect on the lipid profile in blood plasma of patients with DM 2-3 years after the disease showed that the levels of LDL and TG significantly increased, and the level of HDL decreased. At the same time, there was no difference between the mild and severe course of COVID-19. **Conclusion.** There is a significant weakening of the body's response to the amplitude of changes in the lipids and, especially, apolipoproteins concentration in the blood of patients who contracted COVID-19 2-3 years ago compared to the acute disease.

Keywords: COVID-19, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, C-reactive protein, interleukin-6.

DM and CVDs are factors that, on the one hand, complicate the course of COVID-19, and on the other – provoke further complications of these diseases [1-3]. More than 200 symptoms of the disease have been described, which are united by the term «long covid», including DM, CVDs and hyperlipidemia [4, 5]. Levels of ApoA1, ApoB, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and oxidized LDL (oxLDL) in plasma are associated with the risk of CVDs [6, 7]. In addition to the potential cardioprotective function, HDL and ApoA1 – the main apolipoproteins of HDL – are also characterized by antidiabetic properties [6, 8]. It has been established that the ApoB/ApoA1 ratio is associated with type 2 DM and is proposed as a new biomarker for predicting the risk of CVDs [9]. Lipid profile (LDL, HDL, TG) is also associated with the risk of DM and CVD developing. A meta-analysis shows that a decrease in ApoA1 level and an increase in ApoB level and the ApoB/A1 ratio are risk factors for the first ischemic stroke [10]. Previously, we noted significant changes in the amount of ApoA1, ApoB, oxLDL, as well as in the ApoB/A1 ratio in the blood of patients during COVID-19 [11-13].

CRP and IL-6 are important indicators of inflammation in DM and initiators of the severe course of COVID-19 [14-16].

The aim of the study was to determine the dynamic of ApoA1, ApoB, lipids, CRP and IL-6 levels in the blood of patients with DM who contracted COVID-19, 2-3 years after the acute illness.

Material and methods

The research was conducted in the Department of Diabetology and the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine». The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute. All patients signed informed consent for the use of biomaterials for further diagnostic and scientific research. In the process of carrying out the research, the principles of bioethics were followed: the main provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine dated 04.04.1997, Good Clinical Practice from 1996, the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of scientific research of medical research with human participation (1964-2000) and order of

the Ministry of Health of Ukraine No. 281 dated November 1, 2000.

Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA tubes. Plasma was separated by centrifugation within 1 hour after blood sampling. Samples were stored at -20°C until use. ApoA1, ApoB, CRP, IL-6, LDL, HDL and TG were determined using enzyme-linked immunosorbent assay kits (Elabscience, USA). Measurements were performed at an optical wavelength of 450 nm on a Stat Fax 3200 (Awareness Technology, USA) immunoenzymatic tablet analyzer. HbA1c was determined using the One HbA1c FS kit (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany). Measurements were performed at an optical wavelength of 660 nm.

Statistical analysis of data was performed using Origin 7.0 software. Study results are presented as $M \pm SE$. Student's *t*-test, non-parametric methods and correlation analysis were used to compare groups of data. Values were considered significant at $p \leq 0.05$.

Results and discussion

Management of DM and comorbidities followed American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes guidelines for patients at high cardiovascular risk was similar in all groups. COVID-19 occurrence in patients was determined by the PCR method. The severity degree ascertainment of COVID-19, as well as its treatment, was performed in accordance with the protocol «Providing medical assistance in the treatment of the coronavirus disease COVID-19», approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 762 from April 2, 2020.

The examined group consisted of 122 patients (57 men and 65 women) with type 1 DM ($n=31$) and type 2 ($n=91$) DM with various comorbid pathologies. DM was diagnosed according to the criteria of the American Diabetes Association, updated in 2021. Diagnosis and treatment of comorbid diseases were carried out according to protocols approved by the Ministry of Health of Ukraine. The control group included healthy individuals who have not confirmed COVID-19.

The patients of the research groups were representative in terms of age, sex, DM duration and the state of carbohydrate metabolism compensation. The average age of the patients was 61.4 years (30-72 years).

Оригінальні дослідження

The group with a severe course of COVID-19 (n=19) included patients who used oxygen during treatment or were ill 2 or more times. The same number of patients was in the group with mild COVID-19. The patients had COVID-19 in 2020-2022.

The average body mass index of the patients was excessive and amounted to $28.58 \pm 0.54 \text{ kg/m}^2$. The average HbA1c content of the patients was $9.43 \pm 0.20\%$, which indicates the presence of DM.

Determination of ApoA1, ApoB, CRR and IL-6 in blood plasma of patients with DM and COVID-19

Hydrophobic lipids do not dissolve in blood plasma and to deliver them to tissues they are packaged in lipoproteins with cholesterol esters, TGs in the core and phospholipids, free cholesterol and apolipoproteins on the surface. ApoA1, the main protein component of HDL, is a polypeptide of 243 amino acids with a molecular weight of 28 kDa [17].

The hydrophobic core of LDL consists of approximately 170 TGs, 1.500 cholesterol esters, a hydrophilic shell consisting of 700 phospholipid molecules, about 500 unesterified cholesterol molecules, and one large copy of ApoB with a molecular weight of 500 kDa [18]. ApoB is the main apolipoprotein and is a carrier for the following lipids: chylomicrons, very low-density lipoproteins, intermediate-density lipoproteins, and lipoproteins (a). ApoB is not contained in HDL, the latter are restored to lipoproteins from ApoA [19].

We measured the levels of ApoA1, ApoB, which are associated with DM and its cardiovascular complications, as well as CRP and IL-6, as markers of inflammation in DM and COVID-19.

The study of COVID-19 impact on ApoA1 and ApoB levels in the blood plasma of patients with DM 2-3 years after the disease showed that only the level of ApoB significantly increased (**Table 1**). The ApoB/ApoA1 ratio, which indicates the risk of CVDs, increased from 0.361 to 0.404, remaining within the normal range. These indicators are in sharp contrast with the results of ApoA1 and ApoB determination in the blood of patients with COVID-19, when the level of ApoB exceeded its amount in healthy individuals by 2.3 times, and in patients with DM by more than 2 times. The level of ApoA1 in the blood of patients with COVID-19 was more than 7 times lower than that of controls, and compared to patients with DM, it was 4.7 times

lower [11-13]. In the blood of some patients with COVID-19 the level of ApoA1 decreased almost to zero values – 0.09 g/L. The ApoB/ApoA1 ratio increased to 9.041, which indicated an extremely high risk of CVDs [11].

Table 1. Impact of COVID-19 on the level of ApoA1, ApoB, IL-6 and CRP in the blood plasma of patients with DM

Indicators	DM (n=60)	DM after COVID-19 (n=38)
ApoA1, g/L	2.22±0.05	2.17±0.05
ApoB, g/L	0.80±0.02	0.88±0.02*
IL-6, pg/mL	5.58±0.42	6.62±0.39
CRP, mg/L	3.51±0.19	3.91±0.44

Note. * – differences between two groups are significant, $p < 0.05$.

Gender differences were noted for ApoA1, IL-6 and CRP (**Table 2**). No changes were observed for ApoB.

Table 2. Gender differences in the levels of ApoA1/B, IL-6 and CRP in blood plasma of patients with DM and COVID-19

Indicators	Men (n=57)	Woman (n=65)
ApoA1, g/L	1.92±0.04	2.24±0.05*
ApoB, g/L	0.84±0.02	0.82±0.02
IL-6, pg/mL	5.41±0.40	4.51±0.18*
CRP, mg/L	3.05±0.11	3.93±0.20*

Note. * – differences between two groups by gender are significant, $p < 0.05$.

Indicators of ApoA1, ApoB and CRP were worse in T2DM than in T1DM (**Table 3**). The level of IL-6 did not change.

Table 3. Levels of ApoA1, ApoB, IL-6 and CRP in blood plasma of patients depending on the type of DM

Indicators	T1DM (n=31)	T2DM (n=91)
ApoA1, g/L	2.31±0.05	1.97±0.04*
ApoB, g/L	0.77±0.02	0.86±0.02*
IL-6, pg/mL	4.969±0.19	4.538±0.27
CRP, mg/L	2.45±0.06	3.56±0.12*

Note. * - differences between two groups by type of DM are significant, $p < 0.05$.

Since the duration of DM is important for the course of both COVID-19 and T2DM, the

dependence of ApoA1, ApoB, IL-6, and CRP on this indicator was determined. Significant changes were noted only for ApoB (Table 4).

Table 4. Differences in the levels of ApoA1/ApoB, IL-6 and CRP in the blood plasma of patients with DM and COVID-19 depending on DM duration

DM duration	<15 years (n=91)	≥15 years (n=31)
ApoA1, g/L	2.13±0.05	1.99±0.04
ApoB, g/L	0.81±0.02	0.88±0.02*
IL-6, pg/mL	5.06±0.35	5.53±0.31
CRP, mg/L	4.43±0.35	4.18±0.25

Note. * – differences between two groups by DM duration are significant, $p < 0.05$.

In addition, the correlation between the indicators of ApoA1/CRP (-0.21766 , $p=0.02501$) and ApoB/CRP (0.2254 , $p=0.02018$) was confirmed.

IL-6 and CRP were the strongest predictors of severity in hospitalized patients with COVID-19 [14]. Elevated CRP in combination with elevated serum lactate and a high lactate/albumin ratio may assist clinicians in identifying patients with COVID-19 who are at risk for mechanical ventilation and death during hospitalization [15]. High levels of IL-6 have been detected in several highly pathogenic coronavirus-infected diseases, such as severe acute respiratory syndrome in 2002, Middle East respiratory syndrome in 2012, and COVID-19, and the IL-6 pathway has been shown to be pivotal in the pathogenesis of hyperinflammatory state [16]. It can be seen that the body's response to these indicators is significantly weakened (Tables 1, 3, 4).

Determination of lipid metabolism parameters in the blood plasma of patients with DM and COVID-19.

Determination of COVID-19 impact on the lipid profile in the blood plasma of patients with DM 2-3 years after the disease showed that the levels of LDL and TGs increased, and the level of HDL decreased (Fig. 1 a-c). At the same time, there was no significant difference between the mild and severe course of COVID-19.

Recent evidence suggests that, by regulating cellular cholesterol homeostasis, HDL and ApoA1 may also regulate inflammatory responses in endothelial cells and other cell types activated by proinflammatory stimuli in the arterial intima

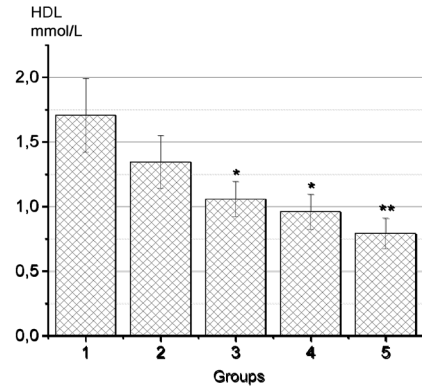


Fig. 1a. HDL amount in the blood plasma of patients depending on the severity of COVID-19 course.

Note. 1 – control, 2 – DM, 3 – newly diagnosed DM, 4 – DM+mild COVID-19, 5 – DM+severe COVID-19. * – differences from control are significant, $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$.

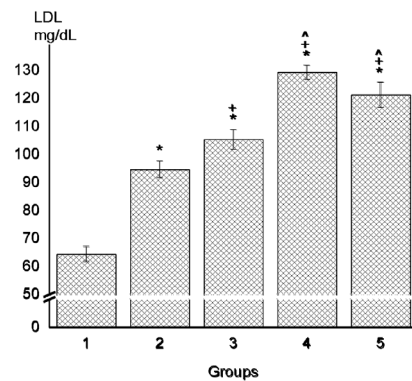


Fig. 1b. LDL amount in the blood plasma of patients depending on the severity of COVID-19 course.

Note. 1 – control, 2 – DM, 3 – newly diagnosed DM, 4 – DM + mild COVID-19, 5 – DM + severe COVID-19. * – differences from control are significant, $P < 0.01$; + – deviations from group 2 (DM) are significant, $p < 0.05$; ^ – deviations from group 3 are significant, $p < 0.05$

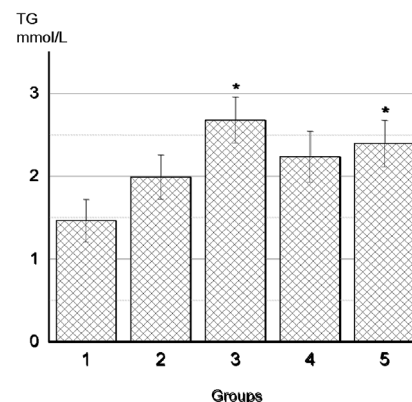


Fig. 1c. TG amount in blood plasma of patients with DM and COVID-19.

Note. 1 – control, 2 – DM, 3 – newly diagnosed DM, 4 – DM + mild COVID-19, 5 – DM + severe COVID-19. * – differences from control are significant, $p < 0.05$; For group 4 – $p=0.1$

Оригінальні дослідження

[20]. It was established that the increased level of HDL and ApoA1 in plasma is associated with a reduced risk of developing CVDs. In addition to their potential cardioprotective function, HDL and ApoA1 are also characterized by antidiabetic properties. Elevated plasma HDL and ApoA1 improve glycemic control in patients with type 2 DM due to increased pancreatic β -cell function and increased insulin sensitivity. Therefore, treatment that increases HDL levels may be beneficial in CVDs associated with DM and COVID-19 [21]. ApoA1 also stimulates glucose uptake *in vivo* in skeletal and cardiac muscles [8].

LDL amount in the blood plasma of patients with DM and COVID-19 increases significantly, which is also consistent with our data on the increase in the amount of ApoB in acute COVID-19 [11]. It should be noted that LDL amount in the blood plasma of patients in the group with newly diagnosed type 2 DM is higher compared to group 2 (Fig. 1b).

Under oxidative stress conditions, LDL oxidation occurs in the process of lipid peroxidation, with the participation of phospholipid molecules. In pathological conditions, plasma lipoproteins containing ApoB penetrate through the damaged endothelium into the subendothelial intima of vessels, being oxidized by ROS (reactive oxygen species). Thus, LDL is modified to oxLDL, which contribute to the formation and progression of atherosclerotic plaque through several mechanisms, including the induction of endothelial cell activation and dysfunction, the formation of foam cells by macrophages, and the migration and proliferation of smooth muscle cells [7, 22].

The level of TGs significantly increased in the blood of patients with newly diagnosed DM and in patients with DM who experienced severe COVID-19 (Fig. 1c). No significant changes were observed in patients of groups 2 and 4, but an upward trend can be noted.

According to other authors, lipid profiles were significantly affected by COVID-19 with decreased levels of total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and increased TGs concentrations compared to control subjects. The amount of ApoA1 in the plasma of patients decreased by 55% compared to controls [17, 23, 24]. In patients with COVID-19, hypolipidemia was observed, which was positively correlated with the severity of the disease [25]. On the other hand, one of the symptoms of «long covid» is hyperlipidemia

[1-3]. According to our data, the quantity of LDL (Fig. 1b) and ApoB [11-13] significantly increased.

Conclusions

Thus, we note a significant weakening of the body's response to the amplitude of changes in the concentration of lipids and, especially, apolipoproteins in patients who fell ill with COVID-19 2-3 years ago compared to the acute disease.

Determination of COVID-19 effect on the lipid profile in the blood plasma of DM patients 2-3 years after the disease showed that the levels of LDL and TGs increased, and the level of HDL decreased.

There was no difference between mild and severe course of COVID-19.

References

1. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-Jun;33(3):151-157. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001.
2. Liu Y, Lou X. The bidirectional association between metabolic syndrome and long-COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024 Oct 9;17:3697-710. doi: 10.2147/DMSO.S484733.
3. Mukkavar RV, Reddy H, Rathod N, Kumar S, Acharya S. The long-term cardiovascular impact of COVID-19: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cureus*. 2024 Aug 10;16(8):e66554. doi: 10.7759/cureus.66554.
4. Sharma SK, Mohan A, Upadhyay V. Long COVID syndrome: An unfolding enigma. *Indian J Med Res*. 2024 Jun;159(6):585-600. doi: 10.25259/IJMR_1449_23.
5. Greenhalgh T, Sivan M, Peřłowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: a clinical update. *Lancet*. 2024 Aug 17;404(10453):707-24. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01136-X.
6. Rye KA, Barter PJ, Cochran BJ. Apolipoprotein A-I interactions with insulin secretion and production. *Curr Opin Lipidol*. 2016 Feb;27(1):8-13. doi: 10.1097/MOL.0000000000000253.
7. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes and its complications. Publishing house Medkniga, Kyiv, 2018. 264 p. Russian.
8. Fritzen AM, Domingo-Espin J, Lundsgaard AM, Kleinert M, Israelsen I, Carl CS, et al. ApoA-1 improves glucose tolerance by increasing glucose uptake into heart and skeletal muscle independently of AMPK α . *Mol Metab*. 2020 May;35:100949. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.013.
9. Dong H, Chen W, Wang X, Pi F, Wu Y, Pang S, et al. Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study. *Metab Brain Dis*. 2015 Dec;30(6):1319-30. doi: 10.1007/s11011-015-9732-7.
10. Mao Y, Xu Y, Lu L. The nonlinear association between apolipoprotein B to apolipoprotein A1 ratio and type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(1):e5834. doi: 10.1097/MD.0000000000005834.
11. Pushkarev VV, Sokolova LK, Cherviakova SA, Belchina YB, Kovzun OI, Pushkarev VM. Plasma apolipoproteins A1/B and oxLDL levels in patients with COVID-19 as possible markers of the disease. *Cytol Genet*. 2021;55(6):519-23. doi: 10.3103/S0095452721060116.
12. Tronko MD, Cherviakova SA, Pushkarev VV, Belchina YB, Kovzun OI, Pushkarev VM, et al. Apolipoprotein A1 level in plasma of patients with diabetes and diabetic patients with COVID-19 as a possible marker of disease. Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2021;4:110-3. doi: 10.15407/dopovidi2021.04.110.

13. Tronko MD, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Belchina YB, Kovzun OI, Pushkarev VM, et al. Apolipoprotein B and oxLDL levels in plasma of patients with diabetes, cardiovascular disease, and COVID-19. Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2021;6:126-30. doi: 10.15407/dopovidi2021.06.126.
14. Broman N, Rantasärkkä K, Feuth T, Valtonen M, Waris M, Hohenthal U, et al. IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19. Ann Med. 2021 Dec;53(1):410-2. doi: 10.1080/07853890.2020.1840621.
15. Jiménez-Zarazúa O, Vélez-Ramírez LN, Mondragón JD. Biomarkers and sepsis severity as predictors of mechanical ventilation and mortality in COVID-19. Heliyon. 2024 Mar 25;10(7):e28521. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28521.
16. Li T, Wang D, Wei H, Xu X. Cytokine storm and translating IL-6 biology into effective treatments for COVID-19. Front Med. 2023 Dec;17(6):1080-95. doi: 10.1007/s11684-023-1044-4.
17. Inoue Y, Okamoto T, Honda T, Nukui Y, Akashi T, Takemura T, et al. Disruption in the balance between apolipoprotein A-I and mast cell chymase in chronic hypersensitivity pneumonitis. Immun Inflamm Dis. 2020 Dec;8(4):659-71. doi: 10.1002/iid3.355.
18. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini RV, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis. Oxid Med Cell Longev. 2020 Sep 15;2020:5245308. doi: 10.1155/2020/5245308.
19. Devaraj S, Seman JR, Jialal I. Biochemistry, Apolipoprotein B. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538139/>.
20. Kareinen I, Baumann M, Nguyen SD, Maaninka K, Anisimov A, Tozuka M, et al. Chymase released from hypoxia-activated cardiac mast cells cleaves human apoA-I at Tyr¹⁹² and compromises its cardioprotective activity. J Lipid Res. 2018 Jun;59(6):945-57. doi: 10.1194/jlr.M077503.
21. Di Bartolo BA, Cartland SP, Genner S, Manuneedhi Cholan P, Vellozzi M, Rye KA, et al. HDL improves cholesterol and glucose homeostasis and reduces atherosclerosis in diabetes-associated atherosclerosis. J Diabetes Res. 2021 May 6;2021:6668506. doi: 10.1155/2021/6668506.
22. Sokolova L, Pushkarev V, Pushkarev V, Kovzun O, Tronko M. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review). International Journal of Endocrinology. 2017;13(7):486-98. Russian. doi:10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747.
23. Begue F, Tanaka S, Mouktadi Z, Rondeau P, Veeren B, Diotel N, et al. Altered high-density lipoprotein composition and functions during severe COVID-19. Sci Rep. 2021 Jan 27;11(1):2291. doi: 10.1038/s41598-021-81638-1.
24. Yang Y, Zhu Z, Fan L, Ye S, Lou K, Hua X, et al. Low serum level of apolipoprotein A1 is an indicator of severity in patients with coronavirus disease 2019. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-31251/v1.
25. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. J Clin Lipidol. 2020 May-Jun;14(3):297-304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008.

Abbreviations

- ApoA1** – apolipoprotein A1
ApoB – apolipoprotein B
CRP – C-reactive protein
CVDs – cardiovascular diseases
DM – diabetes mellitus
HDL – high-density lipoproteins
IL-6 – interleukin-6
LDL – low-density lipoproteins
oxLDL – oxidized low-density lipoproteins
TG – triglycerides

Ліпідний профіль і рівні С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет у пізньому постковідному періоді

М.Д. Тронько, О.І. Ковзун, Л.К. Соколова, В.М. Пушкарьов, Н.І. Левчук, В.В. Попова, Н.В. Гетьман, В.В. Пушкарьов

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

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) і серцево-судинні захворювання (ССЗ) є факторами, які, з одного боку, ускладнюють перебіг коронавірусної інфекції 2019 року (COronaVirus Disease 2019, COVID-19), а з іншого – провокують подальші ускладнення цих захворювань. **Мета.** Дослідити рівень аполіпопротеїну А1 (ApoA1), аполіпопротеїну В (ApoB), ліпідів, С-реактивного білка (C-reactive Protein, CRP) та інтерлейкіну-6 (IL-6) у крові 122 хворих на ЦД і COVID-19 через 2-3 роки після захворювання. **Матеріал і методи.** ApoA1, ApoB, CRP, IL-6, ліпопротеїни низької щільності (Low Density Lipoproteins, LDL), ліпопротеїни високої щільності (High Density Lipoproteins, HDL) та тригліцериди (TG) визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу (ELISA) фірми «Elabscience», США). **Результати.** Визначення впливу COVID-19 на рівні ApoA1 та ApoB, у плазмі крові хворих на ЦД через 2-3 роки після захворювання показало, що вірогідно змінювався тільки рівень ApoB. Разом із тим співвідношення ApoB/ApoA1, яке свідчить про ризик ССЗ, зросло з 0,361 до 0,404. Гендерні відмінності рівнів ApoA1 та ApoB у плазмі крові хворих на ЦД та COVID-19 були відмічені для ApoA1, також рівень ApoA1 змінювався залежно від типу ЦД. Вивчення залежності вмісту аполіпопротеїнів від індексу маси тіла (ІМТ) та рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) показало зниження вмісту ApoA1 і зростання концентрації ApoB в осіб з ІМТ понад 30 кг/м² та з концентрацією HbA1c більше 7%. Визначення впливу COVID-19 на ліпідний профіль у плазмі крові хворих на ЦД через 2-3 роки після захворювання показало, що LDL та TG зросли, а рівень HDL знижувався. При цьому не відмічалось різниці між легким і важким перебігом COVID-19. **Висновок.** Спостерігається значне ослаблення реакції організму щодо амплітуди змін концентрації ліпідів та, особливо, аполіпопротеїнів у крові пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 2-3 роки тому порівняно з гострим захворюванням.

Ключові слова: COVID-19, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, аполіпопротеїн А1, аполіпопротеїн В, С-реактивний білок, інтерлейкін-6.

For citation: Tronko MD, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VM, Levchuk NI, Popova VV, Het'man NV, Pushkarev VV. Lipid profile and levels of C-reactive protein and interleukin-6 in diabetic patients in the late post-covid period. Endokrynologia. 2024;29(4):310-316. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.310.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, pushkarev.vm@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Оригінальні дослідження

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Popova Viktoria Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Sciences, Head of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Het'man Nataliya Vladyslavivna, Postgraduate Student of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0003-2861-0791; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Personal contribution: Pushkarev V.V., Levchuk N.I. – setting up experiments, writing, design and translation; Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Popova V.V., Het'man N.V. – analysis of literature sources, writing, design, editing text and translation; Tronko M.D. – idea of work and consultation when editing an article.

Funding: with the support of National Research Foundation of Ukraine, grant 2021.01_0213.

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

Article: received November 11, 2024; revised November 21, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.

Для цитування: Тронько МД, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Левчук НІ, Попова ВВ, Гетьман НВ, Пушкарєв ВВ. Ліпідний профіль та рівні С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет

у пізньому постковідному періоді. Ендокринологія. 2024;29(4):310-316. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.310.

Адреса для листування: Пушкарєв Володимирович Михайлович, pushkarev.vt@gmail.com; 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, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Соколова Любов Костянтинівна, д-рка мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарєв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Попова Вікторія Василівна, д-рка мед. наук, завідувачка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Гетьман Наталія Владиславівна, аспірантка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0003-2861-0791; Пушкарєв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старш. наук. співроб. відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Особистий внесок: Пушкарєв В.В., Левчук Н.І. – постановка експериментів, написання, дизайн та переклад; Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Ковзун О.І., Попова В.В., Гетьман Н.В. – аналіз літературних джерел, написання, оформлення, редагування тексту та переклад; Тронько М.Д. – ідея роботи та консультації при редагуванні статті.

Фінансування: за підтримки гранту Національного фонду досліджень України, грант 2021.01_0213.

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

Стаття: надійшла до редакції 11.11.2024 р.; перероблена 21.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

Justification of follow-up care and use of different types of individual oral hygiene means in patients with compensated form of type 2 diabetes mellitus during prosthetics with implant-supported fixed superstructures

U.R. Vasylyshyn,
V.S. Skibitskyi

Bogomolets National Medical University

Abstract. Diabetes mellitus significantly contributes to peri-implant diseases, with even well-controlled type 2 diabetic patients at higher risk. Oral hygiene is crucial for implant success, making a preventive care plan with regular monitoring, professional cleaning, and effective daily hygiene products essential for long-term implant outcomes. **The aim** of the study was to improve the effectiveness of orthopedic treatment for patients with a compensated form of type 2 diabetes mellitus (T2DM) undergoing prosthetics with implant-supported fixed superstructures by optimizing follow-up care and the selection of individual oral hygiene means. **Material and methods.** This study included 48 partially edentulous patients aged 28 to 57 years who applied to the Bogomolets National Medical University between 2021 and 2023 for prosthetics on endosseous implants and were diagnosed with a compensated form of T2DM. All subjects received oral hygiene instructions and participated in maintenance and follow-up exams at 3, 6, 9, and 12 months to identify visual signs of peri-implant inflammation, also the Schiller-Pisarev test (SPT) Probing Depth (PD), Bleeding On Probing (BOP), Marginal Bone Loss (MBL); oral hygiene and the level of plaque control were assessed using the Implant Hygiene Index (IHI). Patients were divided into 3 groups based on compliance with recommendations: group 1 (n=22) – regularly came for examination, used a mechanical toothbrush and interdental hygiene products, with other means used, occasionally; group 2 (n=19) – regularly came for examination, all recommended personal hygiene products were used, including an ultrasound brush and an irrigator; group 3 (n=7) – for re-examination appeared after 12 months or more, there were errors in care. **Results.** After 3 months the average value of the IHI was $0,89\pm 0,34$ in patients of group 1, in patients of group 2 the IHI decreased and became $0,59\pm 0,27$, after 6 months – $0,75\pm 0,26$ and $0,47\pm 0,18$ respectively.

Оригінальні дослідження

The best IHI values were recorded after 6-month examination period. There was no statistically significant difference in SPT, PD, BOP, MBL among patients in all groups. **Conclusions.** The use of an ultrasonic brush and irrigator showed a statistically significant improvement in hygiene performance compared to a manual brush. Regular professional maintenance with a recall periodicity of every 3 months during the first year after implant restoration ensures long-term implant success and peri-implant health in patients with controlled T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, implant-supported fixed superstructures, individual oral hygiene means, peri-implant.

Despite advancements in healthcare and the development of preventive programs and new dental technologies, partial edentulism remains a critical issue in modern dentistry and medicine as a whole. Statistics indicate a progressive rise in tooth loss, with prevalence rates ranging from 40% to 84.5%, depending on region and research methodology [1]. Currently, the preferred approach in prosthetic dentistry for dental arch defects is implant-supported prosthetics, offering effective, long-term dental rehabilitation [2], according to the World Health Organization, is aimed at achieving an optimal standard of living (QoL – quality of life) and allows achieving a highly aesthetic and functional treatment results. The rise in dental implants has led to more implant failures, threatening long-term prosthetic success due to inflammatory responses, such as mucositis, in the surrounding soft tissues [3, 4].

Peri-implant mucositis is defined as an inflammation of the peri-implant soft tissues with BOP, without loss of supporting bone, with or without increased PD and with visual signs of inflammation [5]. Untreated peri-implant mucositis can progress to peri-implantitis with progressive soft tissue and bone loss [6]. A significant factor in this process is the presence of specific pathogenic microorganisms in the peri-implant sulcus, which, combined with inadequate oral hygiene and biofilm buildup, instigates early inflammatory reactions and can ultimately lead to implant rejection [6, 7]. Implant health checks include probing depth, bleeding on probing, evaluation of prosthetic/abutment components, implant stability, occlusion, and signs of disease activity (e.g., pain) [8].

Numerous clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses have identified various risk indicators for peri-implant mucositis and peri-implantitis [9]. Diabetes mellitus is a significant factor contributing to these conditions, with an estimated rise in affected people from 537 million in 2021 to 783 million by 2045 [10]. T2DM, accounting for over 90% of cases globally and with 45% undiagnosed,

impairs tissue regeneration and slows recovery, leading to infected, non-healing wounds and serious dental and gum diseases [11, 12].

Dental implants were previously avoided in diabetic patients due to concerns about delayed healing and complications [13]. However, research shows that implantation is feasible in compensated diabetes, where blood sugar remains normal for 2-3 months or more [14]. The results of the studies demonstrate that even with well-controlled glycemia, patients with T2DM are still at a higher risk of developing peri-implant diseases [15]. This suggests that, despite effective management of blood sugar levels, individuals with T2DM remain more susceptible to complications around dental implants compared to non-diabetic individuals [16].

That is why, to achieve success in servicing structures based on dental implants in patients with T2DM, a team of specialists is required to carry out professional preventive procedures for implant care [17]. Special attention should be paid to the planning stages, the dental implantation itself, the design of the prosthetic structure, and the choice of materials [18].

Oral hygiene is essential for the success of dental implants and managing metabolic and inflammatory processes in patients with T2DM [8, 19, 20]. Studies show that consistent oral hygiene can help reduce hyperglycemia and improve peri-implant tissue health [21]. Regular maintenance visits, including professional cleaning, evaluation of clinical parameters, radiographs, and proper home care, are key to ensuring implant longevity by lowering bacterial levels and reducing the risk of peri-implant complications, ultimately promoting better clinical outcomes [22].

The study authors emphasize the effectiveness of oral hygiene practices, including the use of various brushing techniques and specialized tools for brushing. Interproximal cleaning, mouthwashing, etc., should be highlighted to promote the long-term success of the implant and its restoration. Pa-

tient education and motivation play vital roles in preventing complications and maintaining implant stability over time [23, 24]. This is why a well-designed preventive care plan, which includes regular monitoring with professional cleaning and the selection of effective personal hygiene products for daily use, is a key factor in ensuring the long-term success of dental implants.

The aim of the study was to improve the effectiveness of orthopedic treatment for patients with a compensated form of T2DM undergoing prosthetics with implant-supported fixed superstructures by optimizing follow-up care and the selection of individual oral hygiene means.

Material and methods

The study protocol was approved by the Ethic Committee of the Bogomolets National Medical University (Protocol number 188, 28 October 2024). Participants gave their informed consent during the primary data collection.

This study included 48 partially edentulous patients aged 28 to 57 years who applied to the Department of Prosthetic Dentistry at Bogomolets National Medical University between 2021 and 2023 for prosthetics on endosseous implants and were diagnosed with diabetes. Given evidence of the impact of stress factors, including the ongoing war in Ukraine, on blood glucose levels and oral health in diabetic patients, this study focused on patients with a compensated form of T2DM (glycosylated hemoglobin HbA1c remained stable within 6.0% during the study period) [25].

Patients received 143 bone-level implants loaded using a two-stage approach, with osteointegration extended by 5-6 weeks. Professional and individualized oral hygiene training was provided before placing gum formers, extending gum contour shaping with standard or customized formers. Prosthetics included first-type fixed dentures on dental implants, replicating natural tooth crowns, crafted from zirconium dioxide and secured with screw fixation on standard titanium abutments [26, 27].

All subjects were given a standardized basic oral hygiene instruction, contained a description of the «Bass» brushing technique using ultrasound and mono-beam ultrasound brushes. Patients were instructed to use an oral irrigator once a day with 50 mL of water after toothbrushing and interprox-

imal cleaning in the evenings around the implants, using interdental hygiene products such as floss and interdental brushes. All patients returned for follow-up examinations and data collection after 3, 6, 9, and 12 months. In accordance with the recommendations, the patients were divided into 3 groups: group 1 (n=22) – regularly came for examination every 3 months, used a mechanical toothbrush and interdental hygiene products, with other means used, occasionally; group 2 (n=19) – regularly every 3 months came for examination, all recommended personal hygiene products were used, including an ultrasound brush and an irrigator; group 3 (n=7) – for re-examination appeared after 12 months or more, there were errors in care.

The follow-up visits included the measurement of clinical data, professional oral hygiene, reinforcement, and remotivation. Periodontal/peri-implant maintenance program included full-mouth scaling on teeth and implant surfaces with an ultrasonic scaler and plastic tips for implant hygiene, air polishing with a Kavo Prophyflex 4 handpiece using glycine, manual instruments such as plastic curettes, and polishing with cups and brushes with paste, if necessary. During follow-up exams were assessed oral hygiene, plaque control and visual signs of peri-implant inflammation. Evaluations included PD, BOP, occlusion monitoring and radiographic examination. A baseline periapical radiograph was taken before the installation of gum formers to determine the levels of crestal bone for prospective radiographic assessments. MBL was evaluated in patients who had suspected peri-implant mucositis and recorded in millimeters on peri-apical radiographs. Clinical data were measured at four sites around the implant (mesio-buccal, disto-buccal, mesio-lingual, disto-lingual) [28]. The following clinical parameters were assessed: (a) PD in mm using a standard probe (Perio probe 549/4 Medesy CP15 UNC) from the mucosal margin to the bottom of the sulcus; (b) BOP – positive sites, evaluated by the presence or absence of bleeding within 30 seconds after probing, and presented as mean percentages per individual using the formula $BOP = (\text{number of bleeding points} / \text{number of measurement points}) \times 100\%$. The hygiene index of implant-supported superstructures was assessed using the IHI, modified based on the Green-Vermillion index (Debris index) [29]. Plaque presence on the abutment and crown was visually assessed after staining with biphasic dye (Paroplak). The scale ranged from 0 (no plaque) to 3 (plaque covering one-

Оригінальні дослідження

third of the crown). IHI was calculated as the sum of points divided by the number of crowns. An IHI of 0–0.6 (low) indicated good hygiene in the implant site; 0.7–1.6 (average) – satisfactory; 1.7–2.5 (high) – unsatisfactory; and >2.5 (very high) – poor hygiene.

The gum condition around implants was assessed visually (local swelling, redness, shininess, altered contour, fistulas) and with the SPT using Lugol's solution to detect glycogen, which increases during inflammation. The test was interpreted visually or numerically: no color change (negative), yellow (slightly positive), brown (positive). Quantitatively, SPT was scored with Svrakov's iodine number: 0 (straw-yellow), 2 (brown papilla), 4 (brown gingival margin), 8 (brown alveolar gums).

Statistical data analysis was conducted using the statistical package R v. 4.3.2 (EZR). To assess the normality of data distribution, Pearson's χ^2 criterion was applied. Statistical processing of the results included the following indicators: for parameters with a normal distribution: mean (M), standard deviation (SD), and one-way ANOVA analysis with a 95% confidence interval; for parameters with a distribution different from normal: mean (M), median error (ME), and nonparametric Kruskal-Wallis analysis with a 95% confidence interval. P-values <0.05 were considered statistically significant.

Results and discussion

In the study of the level of hygiene in patients of groups 1 and 2, it was established that at 3, 6, 9 and 12 months follow-up IHI was significantly higher among patients in group 1 as compared to group 2 (**Table 1**). Higher IHI in group 1 indicates a worse state of hygiene around the implants. It can be concluded that the use of irrigator and ultrasonic brush has contributed to a decrease IHI compared to persons who did not use these devices.

The best IHI values were recorded at the 6-month examination, which may suggest increased patient motivation following their first follow-up visit after 3 months, when the hygienic state of their teeth and implants was demonstrated using dyes (**Figures 1, 2**).

We have the opportunity to compare the indicators of patients in group 3 only at the 12-month mark, as their data are missing from previous studies. In group 3, the IHI was significantly higher after 12 months of follow-up compared to groups 1 and 2 (Table 1).

Table 1. The results of the study on the hygiene of implant-supported superstructures using the IHI (M±SD)

Groups	IHI			
	3 months	6 months	9 months	12+ months
Group 1 (n=22)	0.89±0.34	0.75±0.26	0.81±0.28	0.83±0.24****
Group 2 (n=19)	0.59±0.27*	0.47±0.18*	0.51±0.21*	0.58±0.16****
Group 3 (n=7)	-	-	-	1.36±0.49***

Note. * – p<0.05 compared to group 1, ** – p<0.05 compared to group 2, *** – p<0.05 compared to group 3.



Figure 1. After the 3-month follow-up, a patient from group 2 with implant-supported crowns on teeth 25, 26, and 36 had an IHI of 1,7; indicating an unsatisfactory level of hygiene at the implant site.



Figure 2. After the 6 months' follow-up, the same patient from group 2. IHI=0,9, satisfactory hygiene level at the implant site.

When comparing groups 1, 2, and 3 in terms of the percentage of patients with different hygiene levels after 12 months of follow-up, we can conclude that there is a tendency for an increase in the number of patients with a good level of hygiene in group 1, with the maximum in group 2, compared to group 3. In contrast, group 3 shows a higher percentage of patients with satisfactory and unsatisfactory hygiene levels (**Figure 3**).

The decrease in clinical BOP and SPT in group 2 compared to group 1 after 3, 6, and 9 months and significant predominance of the indicator SPT in group 3 compared to groups 1 and 2 after 12 months of follow-up is statistically insignificant (p>0.05) and may indicate the need for longer follow-up or the involvement of a larger sample of patients (**Table 2**).

However, higher values of SPT correlated with visual signs of peri-implant mucositis – local swelling, redness and shininess of the soft tissue surface (**Figures 4.A, 4.B and 4.C**).

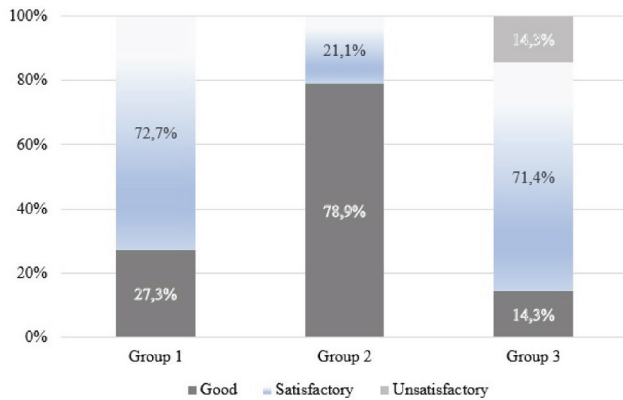


Figure 3. Percentage of patients with different levels of hygiene (Good/Satisfactory/Unsatisfactory) around implants after 12 months of follow up.

Table 2. The results of the study of the SPT and BOP

Groups	SPT			
	3 months	6 months	9 months	≥12 months
Group 1 (n=22)	0.73±1.06	0.55±0.79	0.45±0.70	0.64±0.93
Group 2 (n=19)	0.53±0.83	0.42±0.66	0.32±0.53	0.42±0.66
Group 3 (n=7)	-	-	-	2.29±2.12
BOP				
Group 1 (n=22)	1.99±3.43	1.14±2.07	1.76±3.04	1.59±2.63***,****
Group 2 (n=19)	1.64±2.94	0.99±1.87	1.32±2.35	1.32±2.35***,****
Group 3 (n=7)	-	-	-	8.04±9.18***

Note. * – $p < 0.05$ compared to group 1, ** – $p < 0.05$ compared to group 2, *** – $p < 0.05$ compared to group 3.



Figure 4. **A.** After 3 months, the patient from group 2. Slightly positive reaction of SPT, with Svrakov's iodine number = 4. **B.** After 6 months, the patient from group 2. Negative test of SPT, with Svrakov's iodine number = 2. **C.** After 6 months, the same patient from group 2. Visual signs of peri-implant mucositis are missing.

Since the p-value is < 0.05 in the case of the study BOP at 12 months, we can conclude that there is an effect of compliance with all recommendations and the use of an irrigator and ultrasound brush on means of BOP.

Analysis of the percentage of patients with existing signs of peri-implant mucositis at 12 months shows an increase of 6.2% of patients with these signs in the group 1, not using an ultrasound brush and irrigator compared to group 2, whose patients use all recommended hygiene products, and a more than two-fold increase in the percentage of individuals with mucositis in group 3 who did not follow the recommendations and monitoring schedules (**Table 3**).

Table 3. The percentage of patients with existing signs of peri-implant mucositis and positive SPT at 12 months, n (%)

Category	Group 1 (n=22)	Group 2 (n=19)	Group 3 (n=7)
Yes	6 (27.30%)	4 (21.10%)	4 (57.10%)
No	16 (72.70%)	15 (78.90%)	3 (42.90%)

At 3, 6, 9 and 12 months of follow-up, there was no statistically significant difference in peri-implant PD among all groups (**Table 4**).

Table 4. The results of the study of PD

Groups	PD			
	3 months	6 months	9 months	≥12 months
Group 1 (n=22)	2.55±0.54	2.45±0.53	2.44±0.54	2.36±0.49
Group 2 (n=19)	2.45±0.43	2.37±0.41	2.33±0.46	2.28±0.47
Group 3 (n=7)	-	-	-	2.56±0.51

There was no statistically significant difference in peri-implant MBL among patients in all groups due to inflexible sampling, and the values were within 2 mm at the 12-month follow-up, excluding 2 patients from group 3. These patients showed gingival margin hyperemia and bleeding around the implant, with a bone pocket and MBL of 2,5-4,5 mm. Additionally, exacerbated chronic periodontitis and supra- and subgingival deposits resulted in a high hygiene index, indicating poor oral hygiene.

Conclusions

This study demonstrated an increase in the level of implant hygiene with the integrated application of all cleaning products and interproximal hygiene. However, the use of ultrasonic brush and irrigator showed a statistically significant improvement in hygiene performance compared to a manual brush.

Оригінальні дослідження

At the same time, a higher percentage of people with poorer oral hygiene and in particular implants, as well as with visual signs of peri-implant mucositis in the group that did not comply with the recommended monitoring deadlines, indicates the need for regular professional maintenance, with recall appointments every 3 months for the first year after implant restoration. Maintenance should be consistent and involve an evaluation of the restoration and surrounding tissues, followed by professional cleaning of prostheses, implants, and abutments. Additionally, it should include updated instructions to enhance the patient's home care routine, by remotivating the patient ensuring long-term implant success and tissue health.

Despite these findings, more long-term, well-controlled clinical studies are necessary to better define the relationship between oral hygiene levels and peri-implant health in patients with controlled T2DM, particularly when using multiple oral hygiene devices. Such research would provide clearer insights into how specific hygiene practices impact on implant success in this population.

References

- Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabe E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. *J Dent Res*. 2017 Apr;96(4):380-7. doi: 10.1177/0022034517693566.
- Orishko A, Imber JC, Rocuzzo A, Stzhli A, Salvi GE. Tooth- and implant-related prognostic factors in treatment planning. *Periodontol* 2000. 2024 Jun;95(1):102-28. doi: 10.1111/prd.12597.
- Renvert S, Lindahl C, Persson GR. Occurrence of cases with peri-implant mucositis or peri-implantitis in a 21-26 years follow-up study. *J Clin Periodontol*. 2018 Feb;45(2):233-40. doi: 10.1111/jcpe.12822.
- Lee CT, Huang YW, Zhu L, Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2017 Jul;62:1-12. doi: 10.1016/j.jdent.2017.04.011.
- Korsch M, Robra BP, Walther W. Cement-associated signs of inflammation: retrospective analysis of the effect of excess cement on peri-implant tissue. *Int J Prosthodont*. 2015 Jan-Feb;28(1):11-8. doi: 10.11607/ijp.4043.
- Wada M, Mameno T, Otsuki M, Kani M, Tsujioka Y, Ikebe K. Prevalence and risk indicators for peri-implant diseases: A literature review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021 Nov;57:78-84. doi: 10.1016/j.jdsr.2021.05.002.
- Cheung MC, Hopcraft MS, Darby IB. Patient-reported oral hygiene and implant outcomes in general dental practice. *Aust Dent J*. 2021 Mar;66(1):49-60. doi: 10.1111/adj.12806.
- Ramanauskaitė A, Obreja K, Schwarz F, Jepsen K, Cosgarea R, Bunke J, et al. Reliability of probing depth assessments at healthy implant sites and natural teeth. *Clin Oral Invest*. 2023 Jun;27(6):2533-45. doi: 10.1007/s00784-022-04810-5.
- Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S237-48. doi: 10.1002/JPER.17-0733.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- Xourafa G, Korbmacher M, Roden M. Inter-organ crosstalk during development and progression of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2024 Jan;20(1):27-49. doi: 10.1038/s41574-023-00898-1.
- Wagner J, Spille JH, Wiltfang J, Naujokat H. Systematic review on diabetes mellitus and dental implants: an update. *Int J Implant Dent*. 2022 Jan 3;8(1):1. doi: 10.1186/s40729-021-00399-8.
- Jiang X, Zhu Y, Liu Z, Tian Z, Zhu S. Association between diabetes and dental implant complications: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand*. 2021 Jan;79(1):9-18. doi: 10.1080/00016357.2020.1761031.
- Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *J Periodontol*. 2009 Nov;80(11):1719-30. doi: 10.1902/jop.2009.090283.
- Lagunov VL, Sun J, George R. Evaluation of biologic implant success parameters in type 2 diabetic glycemic control patients versus health patients: A meta-analysis. *J Invest Clin Dent*. 2019 Nov;10(4):e12478. doi: 10.1111/jicd.12478.
- Alasqah MN, Alrabiah M, Al-Aali KA, Mokeem SA, Binmahfooz AM, ArRejaie AS, et al. Peri-implant soft tissue status and crestal bone levels around adjacent implants placed in patients with and without type-2 diabetes mellitus: 6 years follow-up results. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018 Aug;20(4):562-8. doi: 10.1111/cid.12617.
- Humphrey S. Implant maintenance. *Dent Clin North Am*. 2006 Jul;50(3):463-78, viii. doi: 10.1016/j.cden.2006.03.002.
- Sadid-Zadeh R, Willis J, Forgo G, Haraszthy V. Comparative analysis of biofilm formation on materials used for the fabrication of implant-supported prostheses. *Braz Dent J*. 2020 Sep 4;31(4):380-4. doi: 10.1590/0103-6440202003385.
- Pons R, Nart J, Valles C, Salvi GE, Monje A. Self-administered proximal implant-supported hygiene measures and the association to peri-implant conditions. *J Periodontol*. 2021 Mar;92(3):389-99. doi: 10.1002/JPER.20-0193.
- Carvalho AP, Moura MF, Costa FO, Cota LO. Correlations between different plaque indexes and bleeding on probing: a concurrent validity study. *J Clin Exp Dent*. 2023 Jan 1;15(1):e9-e16. doi: 10.4317/jced.60039.
- Al Amri MD, Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Malmstrom H, Javed F, Romanos GE. Effect of oral hygiene maintenance on HbA1c levels and peri-implant parameters around immediately-loaded dental implants placed in type-2 diabetic patients: 2 years follow-up. *Clin Oral Implants Res*. 2016 Nov;27(11):1439-43. doi: 10.1111/clr.12758.
- Bunk D, Eisenburger M, Hückl S, Eberhard J, Stiesch M, Grischke J. The effect of adjuvant oral irrigation on self-administered oral care in the management of peri-implant mucositis: A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2020 Oct;31(10):946-58. doi: 10.1111/clr.13638.
- Salles MM, Oliveira VC, Macedo AP, do Nascimento C, Silva-Lovato CH, Paranhos HFO. Brushing associated with oral irrigation in maintaining implants and overdentures hygiene – a randomized clinical trial. *Odontology*. 2021 Jan;109(1):284-94. doi: 10.1007/s10266-020-00543-7.
- Todescan S, Lavigne S, Kelekis-Cholakis A. Guidance for the maintenance care of dental implants: clinical review. *J Can Dent Assoc*. 2012;78:c107.
- Ingrassio DMF, Primavera M, Samvelyan S, Tagi VM, Chiarelli F. Stress and diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and clinical outcome. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(1):34-43. doi: 10.1159/000522431.
- Gowd MS, Shankar T, Ranjan R, Singh A. Prosthetic consideration in implant-supported prosthesis: a review of literature. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2017 Jun;7(Suppl 1):S1-S7. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_149_17.
- Hosseini M, Worsaae N, Gotfredsen K. Survival rate of implant-supported, single-tooth restorations based on zirconia or metal abutment in patients with tooth agenesis: a 5-years prospective clinical study. *J Evid Based Dent Pract*. 2024 Jun;24(2):101970. doi: 10.1016/j.jebdp.2024.101970.

28. Dowell S, Oates TW, Robinson M. Implant success in people with type 2 diabetes mellitus with varying glycaemic control: a pilot study. *J Am Dent Assoc.* 2007 Mar;138(3):355-61; quiz 397-8. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0168.
29. Pawlaczyk-Kamiecka T, Torlicska-Walkowiak N, Borysewicz-Lewicka M. The relationship between oral hygiene level and gingivitis in children. *Adv Clin Exp Med.* 2018 Oct;27(10):1397-401. doi: 10.17219/acem/70417.

Abbreviations

BOP – Bleeding on Probing
IHI – Implant Hygiene Index
MBL – Marginal Bone Loss
PD – Probing Depth
SPT – Schiller-Pisarev test
T2DM – type 2 diabetes mellitus

Обґрунтування динамічного моніторингу та застосування різних видів засобів індивідуальної гігієни ротової порожнини в пацієнтів із компенсованою формою цукрового діабету 2-го типу при протезуванні незнімними конструкціями з опорою на імплантати

У.Р. Васишин, В.С. Скібіцький

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Цукровий діабет значною мірою сприяє періімплантним захворюванням, навіть із добре контрольованою формою цукрового діабету 2-го типу пацієнти є в зоні підвищеного ризику. Оскільки гігієна ротової порожнини має вирішальне значення для функціонування імплантату, план профілактичного догляду з регулярним контролем, професійною гігієною та ефективні щоденні гігієнічні засоби є необхідною умовою довгострокових результатів імплантації. **Мета дослідження** – підвищення ефективності ортопедичного лікування пацієнтів із компенсованою формою цукрового діабету 2-го типу незнімними супраконструкціями з опорою на внутрішньокісткові імплантати шляхом оптимізації подальшого догляду та підбору індивідуальних засобів гігієни порожнини рота. **Матеріал і методи.** У дослідженні брали участь 48 пацієнтів із частковою втратою зубів віком від 28 до 57 років із компенсованою формою цукрового діабету 2-го типу, які зверталися до Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця впродовж 2021-2023 років із метою протезування на внутрішньокісткових імплантатах. Усі суб'єкти отримали рекомендації з гігієни порожнини рота та підлягали подальшому догляду та моніторингу через 3, 6, 9 та 12 місяців для виявлення візуальних ознак періімплантату, а також визначення тесту SPT, PD, BOP, MBL, IHI. Згідно з дотриманням рекомендацій пацієнти були поділені на 3 групи: група 1 (n=22) – регулярно приходили на повторні огляди, застосовували механічну зубну щітку і міжзубні засоби гігієни, інші засоби використовували епізодично; група 2 (n=19) – регулярно приходили на повторні огляди, застосовували всі рекомендовані засоби особистої гігієни, включаючи ультразвукову щітку та іригатор; група 3 (n=7) – на повторний огляд з'явилися через 12 місяців і більше, були помилки в догляді. **Результати.** Через 3 місяці в пацієнтів 1 групи середнє значення IHI становило 0,89±0,34, у пацієнтів 2 групи IHI зни-

звився до 0,59±0,27, через 6 місяців відповідно 0,75±0,26 і 0,47±0,18. Найкращі значення IHI були зафіксовані в 6-місячний період спостереження. Серед пацієнтів усіх груп не було статистично значущої різниці в показниках SPT, PD, BOP, MBL. **Висновки.** Використання ультразвукової щітки та іригатора показало статистично значуще покращення гігієнічних показників порівняно з ручною щіткою. Регулярний професійний догляд із періодичністю кожні три місяці протягом першого року після протезування з опорою на імплантати забезпечує тривалий успіх імплантації та періімплантне здоров'я в пацієнтів із контрольованим цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, незнімні супраконструкції з опорою на імплантат, індивідуальні засоби гігієни порожнини рота, періімплант.

Для цитування: Васишин УР, Скібіцький ВС. Обґрунтування динамічного моніторингу та застосування різних видів засобів індивідуальної гігієни ротової порожнини в пацієнтів із компенсованою формою цукрового діабету 2-го типу при протезуванні незнімними конструкціями з опорою на імплантати. *Ендокринологія.* 2024;29(4): 317-323. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.317.

Адреса для листування: Васишин Уляна Ростиславівна, vasylyshynu@gmail.com; НМУ ім. О.О. Богомольця, бульв. Шевченка, 13, м. Київ 01601, Україна.

Відомості про авторів: Васишин Уляна Ростиславівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри ортопедичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця, ORCID: 0000-0002-7587-8120; Скібіцький Вадим Станіславович, канд. мед. наук, доцент кафедри ортопедичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця, ORCID: 0009-0009-1425-2261.

Особистий внесок: Васишин У.Р. – аналіз проблеми, концепція й дизайн дослідження, аналіз та статистична обробка результатів дослідження, написання та редагування тексту, оформлення статті; Скібіцький В.С. – підбір та клінічне обстеження пацієнтів, аналіз літератури, аналіз даних, редагування та консультації під час оформлення статті.

Фінансування: ініціативна стаття.

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

Стаття: надійшла до редакції 27.09.2024 р.; перероблена 22.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Vasylyshyn UR, Skibitskyi VS. Justification of follow-up care and use of different types of individual oral hygiene means in patients with compensated form of type 2 diabetes mellitus during prosthetics with implant-supported fixed superstructures. *Endokrynologia.* 2024;29(4): 317-323. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.317.

Correspondence address: Vasylyshyn Uliana Rostyslavivna, vasylyshynu@gmail.com; Bogomolets National Medical University, Blvd. Shevchenko, 13, Kyiv, 01601 Ukraine.

Information about the authors: Vasylyshyn Uliana Rostyslavivna, Ph.D., Associated Prof. of the Department of Prosthetic Dentistry of the Bogomolets National Medical University, ORCID: 0000-0002-7587-8120; Skibitskyi Vadim Stanislavovich, Ph.D., Associated Prof. of the Department of Prosthetic Dentistry of the Bogomolets National Medical University; ORCID: 0009-0009-1425-2261.

Personal contribution: Vasylyshyn U.R. – analysis of the problem, concept and study design, analysis and statistical processing of the research results, writing and editing of the text, and article formatting; Skibitskyi V.S. – selection and clinical examination of patients, analysis of literature, data analysis, editing and consultation during the design of the article.

Funding: initiative article.

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

Article: received September 27, 2024; revised November 22, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.

Gut microbiome composition and frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome with constipation and hypothyroid hashimoto's thyroiditis: a pilot single-center, cross-sectional study

J.A. Onofrijchuk,
I.A. Svintsitskyi,
G.A. Solovyova

Bogomolets National Medical University

Abstract. Irritable bowel syndrome (IBS) is common gastrointestinal disorder. Gut microbiome composition changes play a significant role in its pathogenesis. Hashimoto's thyroiditis (HT) often coexists with IBS and may worsen its clinical course. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) is highly prevalent in both diseases. **The aim** of study was to determine the gut microbiome composition and SIBO frequency in patients with IBS with constipation (IBS-C) and hypothyroid HT. **Material and methods.** This pilot single-center, cross-sectional study included 25 patients with IBS-C. Based on hypothyroid HT status they were divided into 2 groups: 18 patients with IBS-C and HT with hypothyroidism (study group) and 7 patients with IBS-C (control group). Determination of microbiota composition (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides tetaitaomicron*, *Fecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus spp.*, *Roseburia inulinivorans*) was performed with quantitative real-time polymerase chain reaction. Glucose hydrogen breath test was used to diagnose SIBO. Statistical analyses were performed using R version 4.4.1 and EZR version 1.68. **Results.** A trend for higher total bacterial count was observed in IBS-C patients with hypothyroid HT. *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio was significantly lower ($p=0.031$) and *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii* ratio was significantly higher ($p=0.001$) in patients of study group compared to control group. In study group patients amounts of *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* and *Escherichia coli* were significantly

lower, while levels of *Bacteroides fragilis* group and *Roseburia inulinivorans* were higher ($p < 0.05$). SIBO frequency in hypothyroid HT patients with IBS-C was high (61.1%). Study group also was characterized by significantly higher absolute rise in breath hydrogen above baseline levels compared to control group. **Conclusions.** IBS-C patients with coexisting hypothyroid HT demonstrated significant gut microbiota alterations, such as lower *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio and higher *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii* ratio, the high rate of SIBO-positive cases and higher frequency of SIBO and a more intense increase in the hydrogen content in the air during a breath test.

Keywords: irritable bowel syndrome, constipation, Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, gut microbiome, small intestinal bacterial overgrowth.

Introduction

IBS is common gastrointestinal disorder that predominantly affects young people, and its average prevalence is up to 35% of world population [1, 2]. IBS pathogenesis is multifactorial and gut microbiome composition changes play a significant role in its development [3].

Gut microbiome is composed of trillions of different microorganisms, which are similarly distributed in small and large intestines [4]. *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, and *Proteobacteria* were described as the most prevalent phylum [5, 6]. Recent studies have shown the relationship between presence of gut dysbiosis and development of autoimmune process [7, 8].

HT often coexists with IBS and may worsen its clinical course. SIBO is highly prevalent both in IBS and HT, and number of SIBO-positive cases in above mentioned conditions has significantly increased in recent years [9].

The aim of present study was to determine the gut microbiome composition and SIBO frequency in patients with IBS with constipation (IBS-C) and hypothyroid HT.

Materials and methods

Patients

This pilot single-center, cross-sectional study was carried out from June 2022 to June 2024 in Kyiv City Clinical Hospital № 4. It included randomly selected patients over 18 years old who met Rome IV criteria for IBS-C. Exclusion criteria were history of inflammatory bowel disease and recent antibacterial therapy (3 months before enrollment), history of cancer, pregnant women, active use of probiotics, presence of any other comorbid autoimmune disorder.

A total of 25 patients were recruited for this study. Based on hypothyroid HT status they were divided into 2 groups: 18 patients with IBS-C and HT with hypothyroidism (study group) and 7 patients with IBS-C (control group).

Thyroid-stimulating hormone, thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies blood tests and thyroid ultrasound were used to confirm the diagnosis of HT. Thyroid-stimulating hormone level from 1.0 to 2.5 was considered a compensation criterion for hypothyroidism due to L-thyroxine replacement therapy. There were no statistically significant differences in comorbid conditions. Baseline characteristics of enrolled participants are presented in **Table 1**.

Table 1. Baseline characteristics of enrolled participants

Characteristics	Study group	Control group	p-value
Age, years, Me (IQR)	35 (29, 46)	40.00 (35.25, 45.50)	0.363
Sex: male/female, n (%)	6 (33.3) / 12 (66.7)	3 (42.9) / 4 (57.1)	0.673
Body mass index, kg/m ² , Me (IQR)	26.85 (23.82, 31.90)	25.50 (22.85, 32.25)	0.739
Obesity, n (%)	7 (38.9)	2 (28.6)	1.000
Smoking, n (%)	12 (66.7)	4 (57.1)	0.673

Real-time quantitative polymerase chain reaction

Determination of microbiota composition was performed with quantitative real-time polymerase chain reaction. It was conducted in the Diagen Molecular Genetic Laboratory (Kyiv, Ukraine) with the use of Bio Rad CFX 96 fluorescent detector. Before the material collection patients didn't eat products with the complicated digestion such as steamed meat, sausage, and mutton fat. The patients also didn't required to use drugs which affect peristalsis or change the stool color. The stool samples were collected into sterile containers.

Оригінальні дослідження

The material transportation was provided at the temperature of lower than +22 °C for less than 6 hours. Deoxyribonucleic acid (DNA) extraction was provided with the help of QIAGEN QIAamp PowerFecal DNA Kit for getting the maximum DNA clarity. After DNA separation its special fragments (primers) were directly amplified with the help of polymerase enzyme – it helped to receive more copies of the specific DNA zones. The reaction was conducted by DT prime thermal cyler for better control of temperature cycles. PCR included 3 stages: denaturation, annealing, extension, which were repeated providing DNA amplification. The DT prime amplifier has multiplex detection with the use of up to 5 florescence channels. Multiple exposition method provides a wide range of dynamic detection. Manufacturer software was used for data analysis. The method was considered valid and highly specific for determination of microbiome composition in Ukraine.

Reference values for different microbial species are presented in **Table 2**. For further statistical analysis, the data are presented as a decimal logarithm – lg (copies/mL).

Table 2. Reference values for different microbial species

Type of microbiota	Reference range (copies/mL)
Total bacterial count	10 ¹¹ -10 ¹³
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ratio	1-5
<i>Bacteroides fragilis</i> group / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,01–100
<i>Lactobacillus</i> spp.	10 ⁷ -10 ⁸
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10 ⁹ -10 ¹⁰
<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶ -10 ⁸
<i>Bacteroides fragilis</i> group	10 ⁹ -10 ¹²
<i>Bacteroides tetaitaomicron</i>	<10 ¹²
<i>Fecalibacterium prausnitzii</i>	10 ⁸ -10 ¹¹
<i>Enterococcus</i> spp.	<10 ⁸
<i>Roseburia inulinivorans</i>	<10 ¹⁰

Glucose hydrogen breath test

Glucose hydrogen breath test was used to diagnose SIBO. Gastro+Gastrolyzer SN GP 020893 (Bedfont Scientific Ltd, Great Britain) were used to measure H₂ concentration in the exhaled air. All patients were recommended to avoid milk and dairy products, cabbage, beans, fresh and canned fruit and vegetables. The participants fasted for 14 hours before the test, and were allowed to drink wa-

ter only. Smoking and chewing gum were restricted as well. After taking the deep breath, the patient was exhaling into the tube connected to the device during 15 seconds. After baseline measurement the patient ingested 50 mg of glucose diluted in 250 mL of water. Measurements were taken every 15 minutes. A rise of H₂ level ≥20 ppm (parts per million) over baseline was considered as a positive test result for SIBO [10, 11]. The test duration was 120 minutes. Considering that measuring quantitative culture of upper gut aspirate has a lot of limitations (invasiveness, necessity of high-level microbiology labs, high cost, inability of culturing big microbial phyla) [12], glucose hydrogen breath test was chosen as the test for SIBO diagnosis.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using open-source software: R version 4.4.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and EZR version 1.68 (Jichi Medical University, Saitama, Japan). The normality of the continuous variables distribution was assessed by Shapiro-Wilk test. The data were not normally distributed and hence non-parametric tools were used for the analysis. The Mann-Whitney U-test was used to compare differences between two groups (study and control) with a continuous scale. The Fisher's exact test was used to evaluate the relationship between two qualitative variables.

Quantitative data are described by median (interquartile range: 25th-75th percentile) – Me (IQR), and qualitative data by numbers (percentages) – n (%). P-values <0.05 were considered statistically significant.

Ethical approval

The study was approved by the Bioethical Expertise and Scientific Research Ethics Committee of Bogomolets National Medical University (approval number: 152; date of approval: November 15, 2021) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013). A written informed consent was obtained from all patients enrolled in the study.

Results

Studying the gut microbiota health markers (**Table 3**), a trend for higher total bacterial count was observed in IBS-C patients with hypothyroid HT. *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio was significantly lower (p=0.031) and *Bacteroides fragilis* group /

Faecalibacterium prausnitzii ratio was significantly higher ($p=0.001$) in patients of study group compared to control group.

Table 3. Gut microbiota health markers in patients of study and control groups

Markers	Study group	Control group	p-value
Total bacterial count, lg (copies/mL)	11.95 (11.08, 12.87)	10.84 (10.35, 12.00)	0.074
<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ratio	0.72 (0.22, 1.20)	1.50 (0.95, 2.75)	0.031
<i>Bacteroides fragilis</i> group / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ratio	500.0 (205.5, 725.0)	55.6 (47.8, 92.2)	0.001

Table 4 shows data on the gut microbiome composition in IBS-C patients regarding the presence of hypothyroid HT. In study group amounts of *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* and *Escherichia coli* were significantly lower, while levels of *Bacteroides fragilis* group and *Roseburia inulinivorans* were higher ($p<0.05$).

Table 4. Gut microbiome composition in patients of study and control groups

Type of microbiota	Study group	Control group	p-value
<i>Lactobacillus spp.</i> , lg (copies/mL)	5.24 (5.00, 6.96)	8.78 (7.00, 11.75)	0.004
<i>Bifidobacterium spp.</i> , lg (copies/mL)	7.80 (6.97, 8.43)	8.70 (8.45, 9.65)	0.02
<i>Escherichia coli</i> , lg (copies/mL)	6.60 (5.65, 6.89)	7.70 (6.89, 8.87)	0.049
<i>Bacteroides fragilis</i> group, lg (copies/mL)	10.98 (10.38, 11.30)	9.70 (9.13, 10.50)	0.042
<i>Bacteroides tetaitaomicron</i> , lg (copies/mL)	7.95 (6.08, 9.87)	9.85 (8.63, 12.37)	0.23
<i>Fecalibacterium prausnitzii</i> , lg (copies/mL)	8.48 (8.00, 8.87)	8.60 (7.70, 9.22)	0.928
<i>Enterococcus spp.</i> , lg (copies/mL)	5.00 (0.00, 7.71)	6.00 (4.74, 6.63)	0.502
<i>Roseburia inulinivorans</i> , lg (copies/mL)	8.30 (6.60, 9.48)	5.90 (5.15, 6.30)	0.008

The SIBO frequency in hypothyroid HT patients with IBS-C was high (61.1%). The percentage of SIBO-positive cases observed in this group was two times greater than in isolated IBS-C patients, but the difference was not statistically significant ($p=0.202$) due to the small sample size. Study group also was characterized by significantly higher absolute rise in breath hydrogen above baseline levels compared to control group (**Table 5**).

Table 5. SIBO characteristics in patients of study and control groups

SIBO characteristics	Study group	Control group	p-value
SIBO frequency, n (%)	11 (61.1)	2 (28.6)	0.202
H ₂ level rise, ppm, Me (IQR)	25.5 (18, 35.75)	17 (16, 19)	0.034

Discussion

Gut microbiota alterations in both patients with IBS and HT usually demonstrate controversial results. K. Ponussamy et al. have shown higher diversity of total bacteria as well as *Bacteroidetes* and *Lactobacillus* and lower diversity of *Bifidobacterium* in patients with IBS (regardless of subtypes) [13]. Meta-analysis of 24 studies also reported higher levels of *Lactobacillus* and *Bacteroides* and lower levels of *Faecalibacterium* and *Bifidobacterium* in patients with IBS [14]. In another study that compared 15 IBS-C patients with healthy controls increased levels of *Bacteroides* and *Bifidobacterium* were present in patients with IBS-C [15]. However, the amount of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, which showed high effect in probiotic purposes, was lower in HT group [16, 17], similarly to our study

results. Several studies identified reduced microbial diversity in patients with HT [18-20]. F. Zhao et al. who studied 28 HT patients and 16 healthy controls have found the increase in abundance level of *Roseburia*, and decrease in *Fecalibacterium*, *Bacteroides* [20]. However, the difference in gut microbiome composition wasn't detected between hypothyroid patients and healthy controls either in crude or adjusted models [21]. Meta-analysis of

Оригінальні дослідження

4 studies demonstrated increased *Bacteroides fragilis* levels in HT group compared to healthy patients [16]. High *Bacteroides fragilis*/*Faecalibacterium prausnitzii* ratio is considered a sign of gut dysbiosis [22]. Also, this ratio can be associated with the low anti-inflammatory response during the autoimmune thyroiditis. *Firmicutes*/*Bacteroides* ratio was significantly lower in study group of our study, and meta-analysis showed the same results [16]. Existing literature doesn't provide enough data considering abundance level of *Escherichia coli* in patients with HT, which was significantly lower in study group of our study. X. Zhuang et al. as well as H.N. Liu et al. found no difference in *Escherichia coli* levels depending on presence of IBS [23, 24].

SIBO is present in many IBS patients (from 38 % to 78%) and can be associated with the symptoms of bloating, constipation, and abdominal pain [25-27]. In patients with SIBO a higher level of *Clostridium*, *Escherichia*, and *Enterobacteriaceae* is associated with bloating [28]. Studies aimed to identify changes in gut microbiome of patients with HT, demonstrated the high correlation between gut dysbiosis, bacterial overgrowth with the development of autoimmune inflammation in the thyroid gland [29]. Our study also showed high SIBO prevalence and higher H₂ level rise if available presence of HT.

The limitations of our study were the single-center, cross-sectional design, small sample size, no data regarding some factors that influence gut microbiome (dietary habits, level of stress etc.).

Conclusions

IBS-C patients with coexisting hypothyroid HT demonstrated significant gut microbiota alterations, such as lower *Firmicutes*/*Bacteroidetes* ratio and higher *Bacteroides fragilis* group / *Faecalibacterium prausnitzii* ratio. Gut microbiome composition of these patients was characterized by lower amounts of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. and *Escherichia coli*, and higher levels of *Bacteroides fragilis* group and *Roseburia inulinivorans*. It was shown the high rate of SIBO-positive cases and higher H₂ level rise in presence of HT. Further larger sample size researches are needed to confirm these findings.

References

- Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;17(8):473-86. doi: 10.1038/s41575-020-0286-8.
- Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol*. 2023 Jul 14;29(26):4120-35. doi: 10.3748/wjg.v29.i26.4120.
- Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and irritable bowel syndrome – a review on the pathophysiology, current research and future therapy. *Front Microbiol*. 2019 Jun 10;10:1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136.
- Krautkramer KA, Fan J, Bäckhed F. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Feb;19(2):77-94. doi: 10.1038/s41579-020-0438-4.
- Lagier JC, Hugon P, Khelaifa S, Fournier PE, La Scola B, Raoult D. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jan;28(1):237-64. doi: 10.1128/CMR.00014-14.
- Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Feb;76(3):473-93. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4.
- De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019 Jan;195(1):74-85. doi: 10.1111/cei.13158.
- Giancchetti E, Fierabracci A. Recent advances on microbiota involvement in the pathogenesis of autoimmunity. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 11;20(2):283. doi: 10.3390/ijms20020283.
- Roszkowska P, Klimczak E, Ostrycharz E, Rączka A, Wojciechowska-Koszko I, Dybus A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and twelve groups of related diseases-current state of knowledge. *Biomedicines*. 2024 May 7;12(5):1030. doi: 10.3390/biomedicines12051030.
- Tansel A, Levinthal DJ. Understanding our tests: hydrogen-methane breath testing to diagnose small intestinal bacterial overgrowth. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023 Apr 1;14(4):e00567. doi: 10.14309/ctg.0000000000000567.
- Hammer HF, Fox MR, Keller J, Salvatore S, Basilisco G, Hammer J, et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J*. 2022 Feb;10(1):15-40. doi: 10.1002/ueg2.12133.
- Ghoshal UC, Ghoshal U, Shah A, Holtmann G. Evaluation of small intestinal bacterial overgrowth. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 May;17(5):461-7. doi: 10.1080/17474124.2023.2207008.
- Ponnusamy K, Choi JN, Kim J, Lee SY, Lee CH. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. *J Med Microbiol*. 2011 Jun;60(Pt 6):817-27. doi: 10.1099/jmm.0.028126-0.
- Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome – a systematic review. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):97-108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049.
- Dior M, Delagrèverie H, Duboc H, Jouet P, Coffin B, Brot L, et al. Interplay between bile acid metabolism and microbiota in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Sep;28(9):1330-40. doi: 10.1111/nmo.12829.
- Gong B, Wang C, Meng F, Wang H, Song B, Yang Y, et al. Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 17;12:774362. doi: 10.3389/fendo.2021.774362.
- Liu J, Qin X, Lin B, Cui J, Liao J, Zhang F, et al. Analysis of gut microbiota diversity in Hashimoto's thyroiditis patients. *BMC Microbiol*. 2022 Dec 24;22(1):318. doi: 10.1186/s12866-022-02739-z.
- Zhu X, Zhang C, Feng S, He R, Zhang S. Intestinal microbiota regulates the gut-thyroid axis: the new dawn of improving

- Hashimoto thyroiditis. Clin Exp Med. 2024 Feb 22;24(1):39. doi: 10.1007/s10238-024-01304-4.
19. Liu S, An Y, Cao B, Sun R, Ke J, Zhao D. The composition of gut microbiota in patients bearing Hashimoto's thyroiditis with euthyroidism and hypothyroidism. Int J Endocrinol. 2020 Nov 10;2020:5036959. doi: 10.1155/2020/5036959.
 20. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H, et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's thyroiditis patients. Thyroid. 2018 Feb;28(2):175-86. doi: 10.1089/thy.2017.0395.
 21. Tabasi M, Eybpoosh S, Sadehpour Heravi F, Siadat SD, Mousavian G, Elyasinia F, et al. Gut microbiota and serum biomarker analyses in obese patients diagnosed with diabetes and hypothyroid disorder. Metab Syndr Relat Disord. 2021 Apr;19(3):144-51. doi: 10.1089/met.2020.0119.
 22. Koval SM, Snihorska IO, Yushko KO, Mysnychenko OV, Halchynska VY. The features of the composition of the gut microbiota in patients with hypertension and abdominal obesity. Pathologia. 2021;18(3):303-10.
 23. Zhuang X, Xiong L, Li L, Li M, Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan;32(1):28-38. doi: 10.1111/jgh.13471.
 24. Liu HN, Wu H, Chen YZ, Chen YJ, Shen XZ, Liu TT. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2017 Apr;49(4):331-7. doi: 10.1016/j.dld.2017.01.142.
 25. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: a bridge between functional organic dichotomy. Gut Liver. 2017 Mar 15;11(2):196-208. doi: 10.5009/gnl16126.
 26. Shah A, Talley NJ, Jones M, Kendall BJ, Koloski N, Walker MM, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Am J Gastroenterol. 2020 Feb;115(2):190-201. doi: 10.14309/ajg.0000000000000504.
 27. Takakura W, Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome – an update. Front Psychiatry. 2020 Jul 10;11:664. doi: 10.3389/fpsy.2020.00664.
 28. Barlow JT, Leite G, Romano AE, Sedighi R, Chang C, Celly S, et al. Quantitative sequencing clarifies the role of disruptor taxa, oral microbiota, and strict anaerobes in the human small-intestine microbiome. Microbiome. 2021 Nov 2;9(1):214. doi: 10.1186/s40168-021-01162-2.
 29. Cayres LCF, de Salis LVV, Rodrigues GSP, Lengert AVH, Biondi APC, Sargentini LDB, et al. Detection of alterations in the gut microbiota and intestinal permeability in patients with Hashimoto thyroiditis. Front Immunol. 2021 Mar 5;12:579140. doi: 10.3389/fimmu.2021.579140.

Abbreviations

- DNA** – deoxyribonucleic acid
HT – Hashimoto's thyroiditis
IBS – irritable bowel syndrome
IBS-C – irritable bowel syndrome with constipation
SIBO – small intestinal bacterial overgrowth

Склад кишкового мікробіому й частота синдрому надмірного бактеріального росту в пацієнтів із синдромом подразненої кишки із закрепками та тиреоїдитом Хашимото з гіпотиреозом: пілотне одноцентрове крос-секційне дослідження

Ю.А. Онофрійчук, І.А. Свінцицький, Г.А. Соловйова
 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Синдром подразненої кишки (СПК) є поширеним розладом органів травлення. Значну роль у його патогенезі відіграють зміни складу кишкової мікробіоти. Тиреоїдит Хашимото (ТХ) є частим коморбідним станом при СПК і може погіршити його перебіг. Синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) є вкрай поширеним при обох захворюваннях. **Метою дослідження** було визначити склад кишкового мікробіому та частоту СНБР у пацієнтів із синдромом подразненої кишки із закрепками (СПК-3) та ТХ з гіпотиреозом.

Матеріал і методи. Це пілотне одноцентрове крос-секційне дослідження залучило 25 пацієнтів із СПК-3. Залежно від наявності ТХ з гіпотиреозом їх було розподілено на 2 групи: 18 осіб з СПК-3 та ТХ з гіпотиреозом (дослідна група) та 7 пацієнтів із СПК-3 (контрольна група). Визначення складу мікробіому (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, група *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides taitaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus* spp., *Roseburia inulinivorans*) проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Для діагностики СНБР використовували водневий дихальний тест з навантаженням глюкозою. Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення R версії 4.4.1 та EZR версії 1.68. **Результати.** Тенденція до більшої загальної бактеріальної маси спостерігалася в пацієнтів із СПК-3 та ТХ з гіпотиреозом. Нижче співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p=0,031$) і вище співвідношення *Bacteroides fragilis / Faecalibacterium prausnitzii* ($p=0,001$) виявлено в пацієнтів дослідної групи порівняно з контрольною групою. У пацієнтів дослідної групи кількість *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. та *Escherichia coli* були статистично вагомо нижчими, тоді як показники групи *Bacteroides fragilis* та *Roseburia inulinivorans* були вищими ($p<0,05$). Встановлено високу частоту СНБР у пацієнтів із ТХ з гіпотиреозом і СПК-3 (61,1%). Дослідна група також характеризувалася вищим абсолютним показником зростання вмісту водню в повітрі при проведенні дихального тесту з навантаженням глюкозою порівняно з контрольною групою. **Висновки.** У пацієнтів із СПК-3 і супутнім ТХ з гіпотиреозом виявлено значущі зміни складу кишкової мікробіоти, такі як нижче співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* і вище співвідношення групи *Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii*, високу частоту СНБР і інтенсивніше зростання вмісту водню в повітрі при проведенні дихального тесту.

Ключові слова: синдром подразненої кишки, закреп, тиреоїдит Хашимото, гіпотиреоз, кишковий мікробіом, синдром надмірного бактеріального росту.

Для цитування: Онофрійчук ЮА, Свінцицький ІА, Соловйова ГА. Склад кишкового мікробіому й частота синдрому надмірного бактеріального росту в пацієнтів із синдромом подразненої кишки із закрепками та тиреоїдитом Хашимото з гіпотиреозом: пілотне одноцентрове крос-секційне дослідження. Ендокринологія. 2024;29(4):324-330. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.324.

Адреса для листування: Онофрійчук Юлія Анатоліївна, juliya.onofrijchuk@gmail.com, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, Київ 01601, Україна.

Відомості про авторів: Онофрійчук Юлія Анатоліївна, аспірантка кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, ORCID: 0000-0002-7762-6218; Свінцицький Ігор Анатолійович, канд. мед.

Оригінальні дослідження

наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, ORCID: 0000-0002-9303-4132; Соловійова Галина Анатоліївна, д-рка мед. наук, професорка, в.о. завідувачки кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, ORCID: 0000-0001-8245-3051.

Особистий внесок: Онофрійчук Ю.А. – збирання даних, аналіз результатів, написання статті; Свінціцький І.А. – аналіз результатів, написання та редагування статті; Соловійова Г.А. – концепція та дизайн дослідження, редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти авторів.

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

Стаття: надійшла до редакції 23.11.2024 р.; перероблена 23.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Onofrijchuk JA, Svintsitskyi IA, Solovyova GA. Gut microbiome composition and frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome with constipation and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis: a pilot single-center, cross-sectional study. *Endokrynologia.* 2024;29(4):324-330. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.324.

Correspondence address: Onofrijchuk Juliya Anatoliivna, juliya.onofrijchuk@gmail.com, Bogomolets National Medical University, 13, T. Shevchenko Blvd., Kyiv 01601, Ukraine.

Information about the authors: Onofrijchuk Juliya Anatoliivna, PhD Student of the Department of Internal Medicine of the Faculty of Dentistry, ORCID: 0000-0002-7762-6218; Svintsitskyi Igor Anatoliiovych, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Faculty of Dentistry, ORCID: 0000-0002-9303-4132; Solovyova Galyna Anatoliivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Acting Head of the Department of Internal Medicine of the Faculty of Dentistry, ORCID: 0000-0001-8245-3051.

Personal contribution: Onofrijchuk J.A. – data collection, analysis of results, writing the article; Svintsitskyi I.A. – analysis of results, writing and editing the article; Solovyova G.A. – concept and design of the study, editing the article.

Funding: the article was prepared at the authors' own expense.

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


Article: received November 23, 2024; revised November 23, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.

прегабалін

ЗОНІК

– це прегабалін

 **Нейропатичний біль**^{1,2}

 **Генералізований тривожний розлад**^{3,4}

 **Фіброміалгія**^{5,6}



ЗОНІК (ZONIK®) Pregabalin. РП МОЗ України № UA/19526/01/01, UA/19526/01/02, UA/16350/01/01, UA/16350/01/02. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Склад.** 1 капсула містить 25, або 50, або 75, або 150 мг прегабаліну. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль, епілепсія, генералізований тривожний розлад, фіброміалгія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** З боку крові та лімфатичної системи: нейтропенія. З боку імунної системи: гіперчутливість, ангіоневротичний набряк, алергічні реакції, анафілактоїдні реакції. З боку обміну речовин, метаболізму: підвищення апетиту, втрата апетиту, гіпоглікемія. З боку психіки: ейфорія, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння тощо. З боку серця: тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня. З боку нервової системи: запаморочення, сонливість, головний біль, атаксія, порушення координації тощо. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Дослідження, які наведені нижче, проводилися щодо діючої речовини – прегабаліну.

1. Арезз Дж.К. та ін. «ВМС Неурологія», 2008: 8:33. (Arezz J.C et al. BMC Neurology 2008: 8:33). 2. Дроукін Р.Г. та ін. «Неурологія», 2003; 60; 1274-83. (Drowkin R.H. et al. Neurology 2003; 60; 1274-83). 3. Рікетс К. та ін. «Архіви загальної психіатрії», вересень 2005 р.; 62(9):1022-30. (Ricketts K. et al. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep; 62(9):1022-30). 4. Болдвін Д.С. та ін. «Нервово-психіатричні захворювання та лікування», 2013 рік; 9:883-92/ (Baldwin D.S. et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:883-92). 5. Кроуфорд Л.Дж. та ін. «Біль», 2008; 136(3):419-31. (Crofford L.J. et al. Pain 2008; 136(3):419-31). 6. Амольд Л.М. та ін. «Біль», вересень 2008 р.; 9(9): 792-805. (Arnold L.M. et al. J. Pain. 2008 Sep; 9(9): 792-805).



glad pharm

Виробник: Кусум Хелтхкер Пвт Лтд.



Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «Гледфарм ЛТД».

Тел.: (044) 495-82-88, www.kusum.ua

noveco | 

НОВОАРГІНІН

Дієтична добавка

1 флакон 10 мл –
3,00 г L-аргініну гідрохлорид

Рекомендовано до раціону харчування як додаткове джерело L-аргініну для корекції метаболічних процесів



Форма випуску: по 10 флаконів у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.
Умови зберігання та строк придатності: зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25°C.
Термін зберігання: 2 роки від дати виготовлення.
Не є лікарським засобом. Без ГМО.
Виробник: Laboratorios Virencs SL, Індустрія 48-Б, Промислова зона Норд-Ест, Сант-Андреу-да-ла-Барка (Барселона), 08740, Іспанія, на замовлення Noveco Invest та Трейд Корп., США.
Імпортер: ТОВ «Новеко Україна», 03150, м. Київ, вул. В. Васильківська, 129
Тел. (044) 2232313, info@noveco.com.ua

**НОВОАРГІНІН
3000**

Рекомендовано до раціону харчування як додаткове джерело L-аргініну для корекції метаболічних процесів.

20 ФЛАКОНІВ

ДОБАВКА



noveco.shop

Дистриб'ютор:
ТОВ НОВЕКО Україна

+38 (044) 223 23 13

info@noveco.com.ua

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.331

Застосування L-аргініну в комплексному лікуванні еректильної дисфункції в чоловіків, які перенесли COVID-19

В.Є. Лучицький,
Є.В. Лучицький,
Г.А. Зубкова,
Є.А. Шелковой,
В.М. Рибальченко,
І.І. Складанна

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

Резюме. Одним із негативних наслідків пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) стало погіршення еректильної функції в чоловіків. Сексуально активні люди, котрі перенесли COVID-19 відзначали зниження частоти статевих стосунків та сексуального задоволення в різні терміни після перенесеного основного захворювання. Наразі, еректильна дисфункція (ЕД) в чоловіків, котрі перехворіли на COVID-19 розглядається, як одне з частих ускладнень та вважається маркером ендотеліальної дисфункції та прогностичним фактором розвитку серцево-судинних захворювань. ЕД та COVID-19 мають подібні фактори патологічного впливу на організм, зокрема на порушення цілісності судин, дисбаланс цитокінів, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет. Ожиріння та психологічний стан. **Мета роботи** – дослідити вплив застосування L-аргініну в чоловіків, хворих на ЕД, які перенесли COVID-19. У дослідженні взяли участь 21 чоловік, середній вік $42,7 \pm 6,4$ року, котрі перенесли COVID-19 та звернулися зі скаргами на порушення еректильної функції. Пацієнти були розподілені на 2 групи: група 1 – 9 чоловіків, яким запропоновано схему лікування L-аргінін 3,0 г 2 рази на добу та сілденафіл 25 мг 1 раз на добу протягом 3 міс.; група 2 – 12 чоловіків, які отримували 25 мг сілденафілу 1 раз на добу протягом 3 міс. **Результати.** Порушення еректильної функції в чоловіків, які перехворіли COVID-19, засвідчили погіршення еректильної функції, зниження статевого бажання, а також погіршення оргастичних відчуттів під час статевих контактів. Застосування L-аргініну 6,0 г на добу та 25 мг сілденафілу щоденно протягом 3 міс. засвідчило вірогідне покращення показників міжнародного індексу еректильної функції (MIEF). **Висновок.** Використання аргініну може розглядатися, як дієвий метод впливу на патофізіологічні компоненти, здатний покращити гемодинаміку судин статевого члена та мати позитивний результат на ефективність лікування ЕД загалом.

Ключові слова: чоловіки, COVID-19, еректильна функція, L-аргінін.

Оригінальні дослідження

Пандемія COVID-19 призвела до порушення статевого життя та сексуальної функції [1]. Сексуально активні люди відчували зниження частоти сексуального життя та сексуального задоволення після перенесеного COVID-19 [2]. Серед ускладнень COVID-19 повідомлялося про розвиток ЕД, як сурогатного маркера, ендотеліальної дисфункції та зокрема серцево-судинних захворювань [1].

Зв'язок між ЕД та COVID-19 відповідає патофізіологічним механізмам, що пов'язують ЕД, ендотеліальну дисфункцію та COVID-19 [1]. Важливо також оцінити превалювання органічної або психогенної форм ЕД в чоловіків із SARS-CoV-2 асоційованою інфекцією [3, 4].

ЕД та COVID-19 мають подібні фактори патологічного впливу на організм, зокрема на порушення цілісності судин, дисбаланс цитокінів, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет. Ожиріння та психологічний стан. [5]. COVID-19 і ЕД тісно пов'язані навіть після коригування на відомі фактори ризику та демографічні показники. Порушення цілісності судин, скомпрометований ендотелій і зростання цитокінів є спільними ознаками як ЕД, так і інфекції COVID-19 [6], що може підкреслювати прогресування механізмів ускладнень при обох захворюваннях. Припускають, що чоловіки, які перенесли COVID-19 мають підвищений ризик розвитку ЕД, оскільки одним із патогенетичних субстратів обох захворювань є порушення стану ендотелію. Отримані результати, підтверджують, що ендотелій є мішенню для SARS-CoV-2 [7], а ендотеліальна дисфункція є основною детермінантою симптомів COVID-19 [8]. Один із найважливіших доказів цього є встановлення наявності вірусної РНК в ендотеліальних клітинах судин статевого члена в пацієнтів із COVID-19 (+) [9]. Ці дані розглядаються як один із найважливіших механізмів розвитку дисфункції ендотеліальних клітин і ЕД, оскільки система статевого члена вкрита багатими ендотелієм та розгалуженими кровеносними судинами різного калібру, так само як і легені, серце та нирки.

Переконливі докази, накопичені за останні десятиліття, підтверджують уявлення про те, що еректильна функція є сурогатним маркером системного здоров'я взагалі й стану судин зокрема [10], оскільки численні фактори ризику пов'язані з серцево-судинними захворюваннями. У літературі часто зустрічається твердження, що ендотеліальна дисфункція дорівнює

ЕД, і навпаки [11], тому що цілісність судин необхідна для забезпечення нормальної еректильної функції, а їх пошкодження пов'язане з COVID-19, ймовірно, вплине на судинне русло статевого члена, що й призводить до порушення еректильної функції [12].

L-аргінін є напівнезамінною амінокислотою, яка бере участь у багатьох біологічних процесах. Він є субстратом для різних ферментативних реакцій і метаболізується в організмі за допомогою кількох відомих шляхів: аргіназа метаболізує L-аргінін до L-орнітину, L-аргініндекарбоксилаза перетворює L-аргінін до агматину. Синтаза оксиду азоту (NOS) використовує L-аргінін для утворення NO та цитруліну [13-15]. L-аргінін є субстратом, який використовується для виробництва NOS завдяки своїй здатності спричинити утворення NO, який є основним фактором релаксації ендотелію, оскільки здатний збільшувати вазодилатацію та знижувати артеріальний тиск [16]. L-аргінін має значний потенціал для того, щоб стати ефективним засобом у лікуванні серцево-судинних захворювань. Було показано, що в пацієнтів із наявною ендотеліальною дисфункцією додавання L-аргініну (6-8 г на день) покращує функцію ендотелію та знижує артеріальний тиск [16]. NO вважається сигнальною молекулою, яка бере участь у низці процесів, включаючи запальні реакції. Він також має важливе значення для опосередкування вазодилатації та бронходилатації [15].

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі вищої частоти серцево-судинних ускладнень, виявлених у пацієнтів, які перенесли тяжку SARS-CoV-2 наразі активно досліджуються. Вважають, існує патофізіологічний зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 і серцево-судинними подіями, що може призвести до розвитку поліорганної дисфункції. Дослідники вказують на зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 і підвищеним ризиком тромбоемболії [18]. NO розглядається в ролі сигнальної молекули, яка бере участь у розвитку системних запальних реакцій, а також діє як антитромботичний і цитопротекторний фактор, який перешкоджає адгезії тромбоцитів та експресії молекул адгезії [19].

Довгострокові ускладнення COVID-19 охоплюють багато систем та органів та відзначаються великою кількістю клінічних проявів. Однією з основних причин ускладнень COVID-19 вважають широку експресію рецептора ангіо-

тензин-перетворюючого фактора 2, що сприяє інвазії вірусу в клітини-мішені [20] і може призводити до погіршення функції різних органів та систем організму. Загалом, ускладнення, спричинені COVID-19 через численні патогенетичні механізми призводять до порушення еректильної функції в чоловіків, яка наразі розглядається як біомаркер тяжкості основного захворювання та його ускладнень, а надалі може бути використана як індикатор прогресування ускладнень та/або маркер успішності лікувальних заходів [2]. Попередні дослідження ролі NO продемонстрували його здатність пригнічувати певні етапи циклу реплікації SARS-CoV залежно від концентрації, хоча точний основний механізм досі не з'ясований [20].

Таким чином, накопичений досвід свідчить про вагоме значення L-аргініну в пацієнтів із COVID-19, а його позитивний вплив на стан ендотелію може мати сприятливий ефект у комплексному лікуванні ЕД в чоловіків.

Мета роботи – оцінити ефективність застосування L-аргініну в чоловіків з ЕД, які перенесли COVID-19.

Матеріал і методи

Робота виконана на базі відділу репродуктивної ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

У дослідженні взяли участь 21 чоловік, середній вік $42,7 \pm 6,4$ року, які перенесли COVID-19 та звернулися зі скаргами на порушення еректильної функції (середня тривалість ЕД – $2,7 \pm 1,2$ року). Пацієнти були розподілені на 2 групи: група 1 – 9 чоловіків, яким запропоновано схему лікування L-аргінін 3,0 г 2 рази на добу та сілденафіл 25 мг 1 раз на добу; група 2 – 12 чоловіків, котрі отримували 25 мг сілденафілу 1 раз на добу протягом 3 міс.

Для визначення стану еректильної функції у хворих на цукровий діабет 2-го типу чоловіків проведено анкетування з використанням МІЕФ, затвердженого Всесвітньою організацією охорони здоров'я для оцінки чоловічої сексуальної функції (його рекомендовано як первинну кінцеву точку для клінічних досліджень ЕД і для діагностичної оцінки тяжкості ЕД), за допомогою якого визначали домен «Еректиль-

на функція» (1-5-те та 15-те запитання). МІЕФ містить 15 запитань, відповіді на які є зрозумілими для широкого загалу чоловіків незалежно від грамотності, сексуальної обізнаності та культури. Відповідь на кожне запитання оцінюється в балах за градієнтом від 0 балів до 5 балів (питання 1–10) та від 1 бала до 5 балів (питання 11–15). Опитування проводили напередодні та через 12 тижнів після закінчення лікування. Анкетування МІЕФ проводили шляхом особистого інтерв'ю клініцистами. Інтерпретація даних проводилася за наступною схемою: оцінка <26 балів вказує на ЕД; легка ЕД визначається оцінкою в межах 22-25 балів, помірна ЕД в межах 17-21 балів, середня ЕД – у межах 11-16 балів, тяжка ЕД – ≤ 10 балів.

Обстеженим пацієнтам проводили ультразвукове доплерівське сканування судин статевого члена з метою об'єктивізації та підтвердження/виключення судинних чинників розвитку ЕД. Ультразвукове сканування судин статевого члена проводили в стані спокою та на фоні фармакологічної індукції ерекції. З метою останньої вводили розчин простагландину (PGE1) в дозі 10 мкг інтракавернозно в латеральну поверхню дистальної частини статевого члена в асептичних умовах. Оцінювали показник пікової систолічної швидкості (ПСШ) білатерально в правій і лівій кавернозних артеріях, для цього використовували нижче значення ПСШ за наступними критеріями: ПСШ <35 см/с вказує на захворювання артерій і, отже, на наявність васкулогенної ЕД; легка-помірна васкулогенна ЕД визначалася як ПСШ від 25 см/с до 35 см/с, тоді як важка васкулогенна ЕД визначалася як ПСШ <25 см/с. Згоду на проведення цього дослідження надали 4 чоловіки з групи 1 та 2 чоловіки з групи 2.

У всіх обстежених пацієнтів визначали концентрацію загального тестостерону (ЗТ) в крові імуноферментним методом. Концентрацію нижче від 8,0 нмоль/л розцінювали як підтвердження синдрому дефіциту тестостерону. Після виключення протипоказань таким пацієнтам призначили внутрішньом'язово ін'єкції масляного розчину суміші 4 ефірів тестостерону 1,0 мл.

Контрольну групу становили 25 пацієнтів віком від 21 до 53 років, без сексуальних розладів та ознак дефіциту тестостерону за даними анамнестичного, андрологічного та лабораторного обстеження.

Оригінальні дослідження

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Microsoft Excel із визначенням параметричних і непараметричних критеріїв. Цифрові результати отриманих даних представлені у вигляді середніх значень та стандартної похибки ($M \pm m$). Характер розподілу отриманих даних визначали за W -критерієм Шапіро-Вілка. Вірогідність відмінності між двома групами оцінювали з використанням t -критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Дослідження проводилися відповідно до етичних стандартів місцевої комісії з питань етики, відповідального за подібні експерименти, який створений на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 роки.

Результати та обговорення

У пацієнтів групи 1, які отримували комбіновану терапію у вигляді розчину амінокислоти L-аргінін 3,0 г 2 рази на добу та сілденафіл 25 мг 1 раз на добу через день, було виявлено вірогідне зниження частини інтегративних показників еректильної функції за шкалою МІЕФ. Середній показник «еректильна функція» перед початком лікування становив $17,40 \pm 0,45$ бала проти $26,73 \pm 0,79$ бала в групі контролю ($p < 0,05$), середній показник «задоволення статевим актом» становив $10,37 \pm 0,44$ бала vs $14,81 \pm 0,1$ бала в контрольній групі ($p < 0,05$); також вірогідно був понижений середній бал оцінки загальним задоволенням статевим життям ($6,86 \pm 0,26$ бала vs $8,96 \pm 0,41$ бала, $p < 0,05$). Середні показники оргастичних відчуттів та лібідо не відрізняли-

ся від аналогічних показників групи контролю (табл. 1). Аналіз індивідуальних показників засвідчив, що з 4 чоловіків, включених у групу 1, у 3 пацієнтів за даними шкали МІЕФ було діагностовано ЕД легкого ступеня, у 5 – середньої тяжкості.

Таблиця 1. Інтегративні показники міжнародного індексу еректильної функції перед початком лікування в чоловіків, які перенесли COVID-19 – група 1 (сілденафіл у комбінації з L-аргініном) ($M \pm m$, бали)

Table 1. Integrative indicators of the international index of erectile function before the start of treatment in men who suffered from COVID-19 – group 1 (sildenafil in combination with L-arginine) ($M \pm m$, points)

Показник Indicator	Контроль Control (n=25)	До початку терапії Before treatment (n=9)	Через 3 міс. після початку терапії 3 months after the start of therapy (n=9)
Еректильна функція Erectile function	26,73±0,79	17,40±0,45*	22,36±1,21**
Задоволення статевим актом Satisfaction with sexual intercourse	14,81±0,10	10,37±0,44*	13,46±0,41**
Оргазм Orgasm	9,24±0,21	7,11±0,51	8,87±0,22**
Лібідо Libido	9,61±0,32	7,11±0,51	7,18±0,34
Загальна задоволеність статевим життям Total satisfaction with sexual life	8,96±0,41	6,86±0,26*	7,18±0,34*

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** - $p < 0,05$ порівняно між показниками до початку лікування та через 3 місяці.

Note. * - $p < 0,05$ in comparison with the control, ** - $p < 0,05$ in the comparison between the indicators before the start of treatment and 3 months after.

Середній рівень ЗТ у чоловіків першої групи до початку лікування становив $14,60 \pm 1,67$ нмоль/л. Слід зазначити, що в 4 пацієнтів було виявлено зниження рівня ЗТ в сироватці крові менше ніж 8 нмоль/л. Цим пацієнтам було запропоновано проведення замісної терапії препаратами тестостерону.

Згоду на проведення ультразвукового дослідження з 9 пацієнтів групи 1 надали 4 чоловіки. Проведення цього обстеження виявило наявність васкулогенної форми ЕД в 3 чоловіків. У 2 пацієнтів діагностовано помірну форму ЕД:

показник ПСШ становив 27 см/с та 31 см/с, в одного хворого – порушення кровоплину в судинах статевого члена за артеріовенозним типом (ПСС 25 см/с поряд із підвищеним показником кінцево-діастолічної швидкості – 6,2 см/с). Ще в одного пацієнта зі скаргами на порушення еректильної функції гемодинамічних порушень судин статевого члена виявлено не було: показник ПСС становив 55,7 см/с.

Проведення комбінованої терапії з використанням амінокислоти L-аргінін 3,0 г 2 рази на добу та сілденафілу 25 мг 1 раз на добу протягом 3 міс. призвело до вірогідного покращення в пацієнтів групи 1 (порівняно з початковими даними) середніх показників еректильної функції до $22,36 \pm 1,21$ бала, задоволеності статевим актом – до $13,46 \pm 0,41$ бала, та оргастичних відчуттів – до $8,87 \pm 0,22$ бала. Дані результати корелюють із позитивними ефектами застосування комбінації L-аргініну та інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу [21]. Так, було показано ефективність після застосування лікування васкулогенних форм ЕД у чоловіків на тлі використання комбінації 2500 мг L-аргініну і 5 мг тадалафілу. Надалі, у подвійному-сліпому, рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні засвідчили позитивні результати використання високих доз амінокислоти L-аргінін (6,0 г щоденно) як монотерапії ЕД судинного генезу в чоловіків [20].

У 3 пацієнтів із діагностованими васкулогенними причинами ЕД було виконано УЗД судин статевого члена в динаміці. У 2 пацієнтів із попередньо встановленою помірною формою ЕД показник ПСШ через 3 міс. терапії зріс із 27 см/с до 41 см/с та з 31 см/с до 58 см/с (відповідно). У пацієнта з порушенням кровоплину за артеріовенозним типом показник ПСШ 25 см/с збільшився до 38 см/с, однак показник кінцево-діастолічної швидкості – залишався підвищеним 2,8 см/с.

Обстеження пацієнтів групи 2, які отримували монотерапію сілденафілом 25 мг 1 раз на добу перед початком терапії теж виявило вірогідне зниження низки інтегративних показників еректильної функції за шкалою МІЕФ, таких як еректильна функція, лібідо та задоволення статевим життям. Середні показники оргастичних відчуттів та задоволення статевим актом не відрізнялися від аналогічних показників групи контролю (табл. 2). Слід зазначити, що в переважній більшості (10 з 12 обстежених) пацієнтів

результати опитування виявили легку форму ЕД, а лише у 2 – ЕД середнього ступеня.

Таблиця 2. Інтегративні показники міжнародного індексу еректильної функції перед початком лікування в чоловіків, які перенесли COVID-19 – група 2 (сілденафіл) (M \pm m, бали)

Table 2. Integrative indicators of the international index of erectile function before the start of treatment in men who suffered from COVID-19 – group 2 (sildenafil) (M \pm m, points)

Показник Indicator	Контроль Control (n=25)	До початку терапії Before treatment (n=12)	Через 3 міс. після початку терапії 3 months after the start of therapy (n=12)
Еректильна функція Erectile function	26,73 \pm 0,79	19,16 \pm 0,66*	21,44 \pm 0,13**
Задоволення статевим актом Satisfaction with sexual intercourse	14,81 \pm 0,10	12,44 \pm 0,84	13,36 \pm 0,18
Оргазм Orgasm	9,24 \pm 0,21	8,22 \pm 0,16	8,12 \pm 0,17
Лібідо Libido	9,61 \pm 0,32	7,61 \pm 0,19	8,06 \pm 0,14**
Загальна задоволеність статевим життям Total satisfaction with sexual life	8,96 \pm 0,41	7,65 \pm 0,19*	8,06 \pm 0,14**

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** - $p < 0,05$ порівняно між показниками до початку лікування та через 3 місяці.

Note. * - $p < 0.05$ in comparison with the control, ** - $p < 0.05$ in the comparison between the indicators before the start of treatment and 3 months after.

Середній рівень ЗТ у чоловіків групи 1 до початку лікування становив $16,85 \pm 2,15$ нмоль/л. Лише в 3 пацієнтів було діагностовано андрогенодефіцит і запропоновано замісну терапію тестостероном.

Згоду на проведення ультразвукового дослідження судин статевого члена надали 2 пацієнти групи 2. У одного пацієнта за даними УЗД було діагностовано артеріогенну форму ЕД (показник ПСШ становив 33 см/с), у іншого – поєднане порушення кровоплину в пенільних судинах за артеріовенозним типом (ПСШ становив 35 см/с, а показник кінцево-діастолічної швидкості – 1,2 см/с).

Щоденне застосування монотерапії сілденафілом 25 мг 1 раз на добу протягом 3 міс. за-

Оригінальні дослідження

свідчило, як і в пацієнтів 1 групи, вірогідне підвищення порівняно з вихідними результатами середніх показників еректильної функції, однак у більшості пацієнтів він не досягав нормальних значень. Станом на завершення періоду 3 міс. ступінь вираженості еректильної функції в обстежених чоловіків у групі 2 залишався на попередньому рівні.

У двох пацієнтів із васкулогенною формою ЕД контрольні дослідження стану судин статевого члена на фоні регулярного застосування 25 мг сілденафілу виявило незначне підвищення показника ПСШ. Надалі цим пацієнтам було запропоновано посилити судинний компонент терапії ЕД із використанням вищих доз інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу та додаванням фізіотерапевтичних методів лікування.

Висновок

Застосування комбінації високих доз аргініну та регулярного застосування інгібіторів фосфодіестерази є ефективним методом лікування ЕД у чоловіків, зокрема після перенесеного COVID-19. Використання аргініну може розглядатися як дієвий метод впливу на патофізіологічні компоненти, здатний покращити гемодинаміку судин статевого члена та мати позитивний результат на ефективність лікування порушення еректильної функції загалом.

Список використаної літератури

1. Fang D, Peng J, Liao S, Tang Y, Cui W, Yuan Y, et al. An online questionnaire survey on the sexual life and sexual function of Chinese adult men during the Coronavirus disease 2019 epidemic. *Sex Med.* 2021 Feb;9(1):100293. doi: 10.1016/j.esxm.2020.100293.
2. Nessaibia I, Sagese R, Atwood L, Bouslama Z, Cocci L, Merad T, et al. The way COVID-19 transforms our sexual lives. *Int J Impot Res.* 2022 Mar;34(2):117-9. doi: 10.1038/s41443-021-00494-9.
3. Saad HM, GamalEl Din SF, Elbokl OM, Adel A. Predictive factors of erectile dysfunction in Egyptian individuals after contracting COVID-19: a prospective case-control study. *Andrologia.* 2022 Feb;54(1):e14308. doi: 10.1111/and.14308.
4. Chu KY, Nackeeran S, Horodyski L, Masterson TA, Ramasamy R. COVID-19 Infection is associated with new onset erectile dysfunction: insights from a national registry. *Sex Med.* 2022 Feb;10(1):100478. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100478.
5. Katz J, Yue S, Xue W, Gao H. Increased odds ratio for erectile dysfunction in COVID-19 patients. *J Endocrinol Invest.* 2022 Apr;45(4):859-64. doi: 10.1007/s40618-021-01717-y.
6. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):250-6. doi: 10.1002/jmv.26232.
7. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020 May 11;9(5):1417. doi: 10.3390/jcm9051417.
8. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Küpper JH. COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(1):7-11.

- doi: 10.3233/CH-209007.
9. Kresch E, Achua J, Saltzman R, Khodamoradi K, Arora H, Ibrahim E, et al. COVID-19 endothelial dysfunction can cause erectile dysfunction: histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of the human penis. *World J Mens Health.* 2021 Jul;39(3):466-9. doi: 10.5534/wjmh.210055.
 10. Wambier CG, Goren A, Vaño-Galván S, Ramos PM, Ossimetha A, Nau G, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res.* 2020 Nov;81(7):771-6. doi: 10.1002/ddr.21688.
 11. Guay AT. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Jun;36(2):453-63. doi: 10.1016/j.ecl.2007.03.007.
 12. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
 13. Brosnan ME, Brosnan JT. Renal arginine metabolism. *J Nutr.* 2004 Oct;134(10 Suppl):2791S-7S. doi: 10.1093/jn/134.10.2791S.
 14. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1332:167-87. doi: 10.1007/978-3-030-74180-8_10.
 15. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and endothelial function. *Biomedicines.* 2020 Aug 6;8(8):277. doi: 10.3390/biomedicines8080277.
 16. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Jan;10(1):4-18. doi: 10.2174/157016112798829760.
 17. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020 Aug;192:152-60. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039.
 18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 19. Akerström S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, Leijon M, Lundkvist A, Mirazimi A. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2005 Feb;79(3):1966-9. doi: 10.1128/JVI.79.3.1966-1969.2005.
 20. Gallo L, Pecoraro S, Sarnacchiaro P, Silvani M, Antonini G. The daily therapy with L-arginine 2,500 mg and tadalafil 5 mg in combination and in monotherapy for the treatment of erectile dysfunction: a prospective, randomized multicentre study. *Sex Med.* 2020 Jun;8(2):178-85. doi: 10.1016/j.esxm.2020.02.003.
 21. Menafra D, de Angelis C, Garifalos F, Mazzella M, Galdiero G, Piscopo M, et al. Long-term high-dose L-arginine supplementation in patients with vasculogenic erectile dysfunction: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest.* 2022 May;45(5):941-61. doi: 10.1007/s40618-021-01704-3.

Список скорочень

ЕД – еректильна дисфункція

ЗТ – загальний тестостерон

МІЕФ – міжнародний індекс еректильної функції

ПСШ – пікова систолічна швидкість

NO – оксид азоту

NOS – синтаза оксиду азоту

The use of L-arginine in the complex treatment of erectile dysfunction in men who have suffered from COVID-19

V.Ye. Luchytskyi, Ye.V. Luchytskyi, H.A. Zubkova, Ye.A. Shelkovoy, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna

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

Abstract. One of the negative consequences of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic has been the deterioration of

erectile function in men. Sexually active people who suffered from COVID-19 noted a decrease in the frequency of sexual intercourse and sexual satisfaction at different periods after suffering from the underlying disease. At present, erectile dysfunction (ED) in men who have contracted COVID-19 is considered one of the frequent complications and a marker of endothelial dysfunction, and a prognostic factor for the development of cardiovascular diseases. Erectile dysfunction and COVID-19 have similar risk factors of pathological impact on the body, in particular disruption of the integrity of blood vessels, cytokine imbalance, cardiovascular disease, diabetes mellitus, obesity, and psychological state. **The aim** of the work was to study the effect of L-arginine use in men with ED, who suffered from COVID-19. **Material and methods.** The study involved 21 men, average age 42.7 ± 6.4 years, who suffered from COVID-19 and complained of erectile dysfunction. The patients were divided into 2 groups: group 1 – 9 men who were offered a treatment regimen of L-arginine 3.0 g 2 times a day and sildenafil 25 mg 1 time a day for 3 months; group 2 – 12 men who received 25 mg of sildenafil 1 time per day for 3 months. **Results.** Erectile dysfunction in men who have contracted COVID-19 shown a deterioration of erectile function, decreased sexual desire, as well as a deterioration of orgasmic sensations during sexual intercourse. The use of L-arginine 6,0 g / day and sildenafil 25 mg daily for 3 months showed a significant improvement in the international index of erectile function. **Conclusion.** The use of arginine can be considered as an effective method of influencing the pathophysiological components, which can improve the hemodynamics of the blood vessels of the penis and result in a positive effect on the effectiveness of ED treatment in general.

Keywords: male, COVID-19, erectile function, L-arginine.

Для цитування: Лучицький ВЕ, Лучицький ЄВ, Зубкова ГА, Шелковой ЄА, Рибальченко ВМ, Складанна ІІ. Застосування L-аргініну в комплексному лікуванні еректильної дисфункції в чоловіків, які перенесли COVID-19. *Ендокринологія*. 2024;29(4):331-337. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.331.

Адреса для листування: Лучицький Віталій Євгенович; vitaliylychutskiy@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Лучицький Віталій Євгенович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувач відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0002-3515-3264; Лучицький Євген Васильович, д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0003-4894-5110; Зубкова Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головна наукова співробітниця відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0001-9555-1689;

Шелковой Євген Анатолійович, молодший науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, лікар ультразвукової діагностики, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Рибальченко Вікторія Михайлівна, старша наукова співробітниця відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0001-9971-3526; Складанна Інна Іванівна, молодша наукова співробітниця відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0003-4456-8960.

Особистий внесок: Лучицький В.Є. – концепція роботи, аналіз літератури, написання та оформлення статті; Лучицький Є.В. – аналіз літератури, написання статті; Зубкова Г.А. – аналіз літератури, написання статті; Шелковой Є.А. – проведення ультразвукових досліджень стану судин статевого члена; Рибальченко В.М. – аналіз літератури; Складанна І.І. – аналіз літератури.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

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

Стаття: надійшла до редакції 30.09.2024 р.; перероблена 17.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Luchytskiy VYe, Luchytskiy YeV, Zubkova HA, Shelkovoy YeA, Rybalchenko VM, Skladanna II. The use of L-arginine in the complex treatment of erectile dysfunction in men who have suffered from COVID-19. *Endokrynologia*. 2024;29(4):331-337. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.331.

Correspondence address: Luchytskiy Vitaliy Yevhenovych; vitaliylychutskiy@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.

Authors information: Luchytskiy Vitaliy Yevhenovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Scientific Fellow, Head of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0002-3515-3264; Luchytskiy Yevhen Vasylovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID 0000-0003-4894-5110; Zubkova Halyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientific Fellow, Chief Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0001-9555-1689; Shelkovoy Yevhen Anatoliyovych, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, Ultrasound Diagnostic Doctor, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Rybalchenko Viktoriya Mykhaylivna, Senior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0001-9971-3526; Skladanna Inna Ivanivna, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0003-4456-8960.

Personal contribution: Luchytskiy V.Ye. – work concept, analysis of literature, writing and design of the article; Luchytskiy Ye.V. – literature analysis, article writing; Zubkova H.A. – literature analysis, article writing; Shelkovoy E.A. – ultrasound diagnostic of penile blood vessels; Rybalchenko V.M. – literature analysis; Skladanna I.I. – literature analysis.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

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

Article: received September 30, 2024; revised November 17, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.

В.О. Сергієнко,
В.Б. Сегін,
О.О. Сергієнко

Опитувальник «Композитна оцінка вегетативних симптомів 31» (COMPASS-31): валідація та можливості застосування в діагностиці вегетативної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Кардіальна автономна нейропатія (КАН) при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2) вважається незалежним чинником ризику серцево-судинної смертності. Враховуючи вплив КАН на якість життя хворих на ЦД2, рекомендується оцінювати симптоми вегетативної дисфункції в кожного пацієнта з діабетом. «Золотий» стандарт у діагностиці КАН базується на результатах тестів кардіоваскулярних рефлексів (cardiovascular autonomic reflex tests, CART's), проте їх проведення вимагає спеціального обладнання та володіння методиками. **Мета:** провести оцінку діагностичної інформативності україномовної версії опитувальника «Композитна оцінка вегетативних симптомів 31» (Composite Autonomic Symptom Score, COMPASS 31) як скринінгового тесту підтвердження вегетативної дисфункції у хворих на ЦД2. **Матеріал і методи.** Це перехресне дослідження, в якому взяли участь 32 особи, із них 16 – пацієнти з ЦД2 і клінічною КАН (основна група) та 16 – практично здорових (контрольна група). Вік і стать обстежених не відрізнялися ($p > 0,05$). КАН верифікували за допомогою CART's. КАН діагностували при наявності принаймні двох порушених тестів. Лінгвістично валідована українська версія COMPASS 31 була перекладена за допомогою методу прямого/зворотного перекладу. COMPASS 31 складається з 31 запитання, які згруповані в шість доменів. Зважені бали за окремими групами підсумовували до значення загального зваженого бала (total weighted score, TWS). Значення TWS $> 16,44$ вважали порушеним. Статистика – SPSS, IBM SPSS Statistics 20. **Результати.** Встановлено, що пацієнти з ЦД2 і клінічною КАН мали значно вищі показники TWS за шкалою COMPASS 31 порівняно з

контрольною групою ($21,8 \pm 9,4$ vs $11,2 \pm 9,1$; $p < 0,05$). Найбільший внесок у збільшення показників TWS у пацієнтів із КАН належав секретомоторному ($6,4 \pm 1,6$ vs $1,3 \pm 1,1$; $p < 0,05$) та шлунково-кишковому ($6,0 \pm 1,3$ vs $1,8 \pm 1,0$; $p < 0,05$) доменам.

Висновки. Застосування опитувальника COMPASS 31 є прийнятним інструментом для проведення скринінгового обстеження, зокрема, для виокремлення пацієнтів із вегетативною дисфункцією.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, вегетативна дисфункція, кардіальна автономна нейропатія, опитувальник.

КАН при ЦД2 характеризується ураженням нервових волокон парасимпатичного і симпатичного відділів вегетативної нервової системи та вважається незалежним чинником ризику серцево-судинної смертності [1]. Чинні на сьогодні клінічні настанови рекомендують проводити пошук вегетативних симптомів у будь-якого пацієнта з ЦД [2].

CART's вважаються «золотим» стандартом у діагностиці КАН, проте їх проведення вимагає спеціального обладнання та володіння методиками [1, 2]. З метою забезпечення систематичної та кількісної оцінки вегетативних симптомів розроблено опитувальник «Профіль вегетативних симптомів» (Autonomic Symptom Profile, ASP), а також «Опитувальник вегетативних симптомів» (the Survey of Autonomic Symptoms, SAS) та опитувальник COMPASS 31 [3]. COMPASS 31 валідовано для діагностики діабетичної КАН із чутливістю 75% і специфічністю 65% при використанні як порогового значення TWS 16 [4]. Результати інших досліджень продемонстрували чутливість від 65% до 75% і специфічність від 56% до 83% для верифікованої КАН при порогових значеннях від 15 до 19 [5].

Метою нашого дослідження було провести оцінку валідності й діагностичної інформативності україномовної версії опитувальника COMPASS 31 як скринінгового тесту діагностики вегетативної дисфункції у хворих на ЦД2.

Матеріал і методи

Перехресне дослідження здійснено на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, що розташована на базі поліклінічного відділення філії «Центр ендокринологічного здоров'я» КНП ЛОР Львівського обласного клінічного діагностичного центру з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, переглянутої у

2013 році, про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол №7 від 26 червня 2023 року).

Діагноз ЦД2 встановлювали згідно [6]. Обстежено 32 особи, із них 16 з ЦД2 та клінічною КАН, віком від 40 до 60 років, із них 18 (56,25%) жінок і 14 (43,75%) чоловіків із показниками HbA1c $6,6 \pm 0,6\%$. Тривалість захворювання $9,03 \pm 1,2$ роки, ІМТ $26,4 \pm 1,92$ кг/м². Контрольну групу становили 16 практично здорових осіб (вік, стать не відрізнялись, $p > 0,05$). Усі учасники дослідження були двомовними, українська була рідною мовою та володіли англійською.

Критерії включення: ЦД2 в стадії компенсації, клінічна форма діабетичної КАН; вік 40-60 років; вільне володіння англійською мовою. Критерії виключення: ЦД 1-го типу; діабетичний кетоацидоз; вторинний ЦД; ІМТ > 40 кг/м²; діабетична проліферативна ретинопатія; діабетична хронічна хвороба нирок IV и V ст.; діабетична стопа; важкі супутні захворювання; вагітність; психічні розлади та стани, що перешкоджають розумінню анкет.

Вегетативну функцію вимірювали за допомогою зміни частоти серцевих скорочень під час глибокого вдиху, співвідношення 30:15 і проби Вальсальви, ортостатичної проби (CART's) та короткочасної варіабельності ритму серця [7, 8]. Оцінка CART's була отримана із суми балів, наданих кожному CART (0 для нормального, 1 для граничного результату та 2 для аномального результату, діапазон від 0 до 8) [7]. Клінічна стадія КАН визначалася відповідно до верифікації принаймні двох порушених тестів відповідно [9].

Опитувальник COMPASS 31 складається з 31 запитання, які охоплюють 6 доменів веге-

Оригінальні дослідження

тативних симптомів, включаючи 4 запитання щодо ортостатичної непереносності, 3 запитання щодо вазомоторної сфери, 4 запитання щодо секретомоторної, 12 запитань щодо шлунково-кишкової, 3 запитання щодо функції сечового міхура та 5 запитань щодо сфери зниженого рефлексу [3]. Кожній відповіді спочатку присвоюється попередній бал; сума всіх попередніх балів, присвоєних завданням, що охоплюють один із шести доменів, вважається субпопереднім балом (sub raw score) цієї сфери. Потім цей субпопередній бал кожного з шести доменів перетворюється на зважений суббал шляхом множення попереднього балу на так званий ваговий коефіцієнт (який виводиться з релевантності кожної області для оцінки вегетативної функції) [3]. Сума шести зважених суббалів дає TWS, показник якого коливається від 0 до 100, де 0 означає відсутність вегетативних симптомів, а 100 – найважчі вегетативні симптоми [5]. Детальна інформація описана в оригінальній версії COMPASS 31 [3].

COMPASS 31 було перекладено з англійської на українську. Усі перекладені пункти опитувальника спочатку обговорювалися двома незалежними перекладачами для обох мов, а потім перекладалися на англійську двомовними перекладачами, які не знали оригіналу COMPASS 31. Згодом перекладачі та дослідники обговорили суперечливі запитання, щоб створити версію COMPASS 31, яка б найбільше підходила для культурного середовища України. Також були враховані пропозиції пацієнтів щодо запитань опитувальника. Враховуючи усі зауваження та коментарі було створено остаточну, адаптовану українськомовну версію COMPASS 31 (табл. 1).

32 учасника дослідження заповнили COMPASS 31 двічі, один раз українською і англійською мовами. Порядок заповнення анкети був рандомізований у поліклінічному відділенні філії «Центр ендокринологічного здоров'я» КНП ЛОР Львівського обласного клінічного діагностичного центру. Щоб оцінити відтворюваність, ті ж самі учасники заповнили COMPASS 31 з інтервалом у 4 ± 1 тиждень. Результати анкетування були проаналізовані для отримання шести зважених показників доменів та значення TWS. Показники $TWS > 16,44$ вважали порушеними [3].

Для оцінки нормальності розподілу даних використовували критерій Колмогорова-Смір-

нова (Kolmogorov-Smirnov test). Перевірили вікові відмінності між пацієнтами з ЦД і КАН та контрольною групою за допомогою t-критерію Стьюдента (Student's t-test). Для оцінки надійності української версії COMPASS 31 провели порівняння TWS та зважених суббалів української версії COMPASS 31 з відповідними зваженими балами в оригінальній версії. З цією метою використали визначення коефіцієнта кореляції Пірсона (Pearson's correlation coefficient, PCC) для нормально розподілених балів та коефіцієнта кореляції рангу Спірмена (Spearman's rank correlation) для ненормально розподілених балів. З метою визначення внутрішньої узгодженості кожного набору запитань для української та оригінальної версій COMPASS 31 розраховали α -коефіцієнт Кронбаха (Cronbach's alpha coefficient) для кожного з шести наборів запитань, що охоплюють одну з шести сфер COMPASS 31. Вважається, що значення α -коефіцієнта Кронбаха 0,7 або вище вказує на прийнятно тісний зв'язок між запитаннями в межах їх певного набору для конкретного домену, а отже, на достатню їх надійність. З метою порівняння TWS та суббалів оригінальної та української версій опитувальника COMPASS 31 між пацієнтами та здоровими учасниками, дисперсійний аналіз повторних вимірювань (repeated measures analysis of variance, RANOVA), де «мова» («американська, англійська» або «українська») була внутрішньосуб'єктивним чинником, а «група» («пацієнти з ЦД2 і КАН» або «здорові учасники») – міжсуб'єктивним фактором. Для аналізу даних використовувалась статистична програма (SPSS, IBM SPSS Statistics 20). Дані виражені як середнє \pm стандартне відхилення. Статистична значущість припускалася для значень $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Вік хворих на ЦД2 з КАН і контрольною групою становив $53,1 \pm 9,1$ і $48,9 \pm 8,5$ року ($p > 0,05$); стать (чол./жінки) – 7/9 у кожній групі; інтервали між заповненням української та англійської версій COMPASS 31 – $28,3 \pm 4,6$ і $29,0 \pm 4,9$ днів, і, отже, не відрізнялися між пацієнтами та контрольною групою ($p > 0,05$).

Встановлено, що серед 32 учасників дослідження українська версія COMPASS 31 суттєво та позитивно корелювала з оригінальною версією COMPASS 31 щодо TWS (PCC=0,936,

Таблиця 1. Україномовна версія опитувальника «Композитна оцінка вегетативних симптомів-31» (COMPASS) 31
Table 1. Ukrainian version of the questionnaire «Composite Assessment of Autonomic Symptoms-31» (COMPASS) 31

1. Чи протягом останнього року Ви відчували слабкість, запаморочення, «ступіть» або проблеми з мисленням відразу після того, як встали з положення сидячи або лежачи? In the past year, have you ever felt faint, dizzy, «goofy», or had difficulty thinking soon after standing up from a sitting or lying position?			
1) Так / Yes		2) Ні (якщо ви обрали Ні, перейдіть до запитання 5 / No (if you marked No, please skip to question 5)	
2. Як часто виникають ці відчуття або симптоми, коли Ви встаєте? When standing up, how frequently do you get these feelings or symptoms?			
1) Рідко / Rarely		2) Іноколи / Occasionally	
		3) Часто / Frequently	
		4) Майже завжди / Almost Always	
3. Як би Ви оцінили ступінь тяжкості цих відчуттів або симптомів? How would you rate the severity of these feelings or symptoms?			
1) Легка / Mild		2) Помірна / Moderate	
		3) Тяжка / Severe	
4. Як змінилися ці відчуття або симптоми впродовж останнього року? In the past year, have these feelings or symptoms that you have experienced gotten:			
1) Значно гірші / Much worse		2) Дещо гірші / Somewhat worse	
		3) Приблизно такі ж / Stayed about the same	
		4) Дещо кращі / Somewhat better	
		5) Значно кращі / Much better	
		6) Повністю зникли / Completely gone	
5. Чи помічали Ви за останній рік зміни кольору шкіри, наприклад почервоніння, білість чи синюшість? In the past year, have you ever noticed color changes in your skin, such as red, white, or purple?			
1) Так / Yes		2) Ні (якщо ви обрали Ні, перейдіть до запитання 8) / No (if you marked No, please skip to question 8)	
6. Які частини Вашого тіла піддаються змінам кольору шкіри? What parts of your body are affected by these color changes?			
1) Руки / Hands		2) Ноги / Feet	
7. Ці зміни в кольорі Вашої шкіри стають: Are these changes in your skin color getting:			
1) Значно гіршими / Much worse		2) Дещо гіршими / Somewhat worse	
		3) Приблизно такими ж / Stayed about the same	
		4) Дещо кращими / Somewhat better	
		5) Значно кращими / Much better	
		6) Повністю зникли / Completely gone	
8. Які зміни (якщо такі були) відбулися в потовиділенні Вашого тіла за останні 5 років? In the past 5 years, what changes, if any, have occurred in your general body sweating?			
1) Пліткість набагато більша, ніж раніше / I sweat much more than I used to		2) Пліткість дещо більша, ніж раніше / I sweat somewhat more than I used to	
		3) Не помітив жодних змін у плітливості / I haven't noticed any changes in my sweating	
		4) Пліткість дещо менша, ніж раніше / I sweat somewhat less than I used to	
		5) Пліткість значно менша, ніж раніше / I sweat much less than I used to	
9. Чи відчуваєте Ви надмірну сухість очей? Do your eyes feel excessively dry?			
1) Так / Yes		2) Ні / No	
10. Чи відчуваєте Ви надмірну сухість у роті? Does your mouth feel excessively dry?			
1) Так / Yes		2) Ні / No	

Оригінальні дослідження

<p>11. Як змінюється характер симптомів сухості в очах або в роті, який Ви відчуваєте протягом найдовшого періоду часу: For the symptom of dry eyes or dry mouth that you have had for the longest period of time, is this symptom getting:</p> <p>1) У мене не було цих симптомів / I have not had any of these symptoms 2) Набагато гірший / Getting much worse 3) Стан дещо погіршився / Getting somewhat worse 4) Залишається приблизно однако-вим / Staying about the same 5) Дещо кращий / Getting somewhat better 6) Набагато кращий / Getting much better 7) Повністю зникли / Completely gone</p>
<p>12. Чи помітили Ви за останній рік якісь зміни в тому, як швидко Ви відчуваєте ситість під час прийому їжі? In the past year, have you noticed any changes in how quickly you get full when eating a meal?</p> <p>1) Набагато швидше, ніж раніше / I get full a lot more quickly now than I used to 2) Дещо швидше, ніж раніше / I get full less quickly now than I used to 3) Я не помітив жодних змін / I haven't noticed any change 4) Не так швидко, як раніше / I get full less quickly now than I used to 5) Набагато повільніше, ніж раніше / I get full a lot less quickly now than I used to</p>
<p>13. Чи відчували Ви протягом останнього року надмірну ситість або постійну повноту (відчуття здуття) після їжі? In the past year, have you felt excessively full or persistently full (bloated feeling) after a meal?</p> <p>1) Ніколи / Never 2) Іноколи / Sometimes 3) Дуже часто / A lot of the time</p>
<p>14. Чи було у Вас блювання після їжі протягом останнього року? In the past year, have you vomited after a meal?</p> <p>1) Ніколи / Never 2) Іноколи / Sometimes 3) Дуже часто / A lot of the time</p>
<p>15. Чи був у Вас переймоподібний або колікоподібний біль у животі протягом останнього року? In the past year, have you had a cramping or colicky abdominal pain?</p> <p>1) Ніколи / Never 2) Іноді / Sometimes 3) Дуже часто / A lot of the time</p>
<p>16. Чи були у Вас напади діареї протягом останнього року? In the past year, have you had any bouts of diarrhea?</p> <p>1) Так / Yes 2) Ні (якщо Ви обрали Ні, перейдіть до запитання 20) / No (if you marked No, please skip to question 20)</p>
<p>17. Як часто траплялись ці напади? How frequently does this occur?</p> <p>1) Рідко / Rarely 2) Іноколи / Occasionally 3) Часто, ___ разів на місяць / Frequently, ___ times per month 4) Постійно / Constantly</p>
<p>18. Наскільки тяжким є перебіг цих нападів діареї? How severe are these bouts of diarrhea?</p> <p>1) Легкий / Mild 2) Помірний / Moderate 3) Важкий / Severe</p>
<p>19. Ці напади діареї стають? Are your bouts of diarrhea getting:</p> <p>1) Набагато гіршими / Much worse 2) Дещо гіршими / Somewhat worse 3) Залишаються без змін / Staying the same 4) Стає дещо краще / Somewhat better 5) Стає набагато краще / Much better 6) Повністю зникли / Completely gone</p>
<p>20. Чи були у Вас закрепи протягом останнього року? In the past year, have you been constipated?</p> <p>1) Так / Yes 2) Ні (якщо Ви обрали Ні, перейдіть до запитання 24) / No (if you marked No, please skip to question 24)</p>

Оригінальні дослідження

$p < 0,001$), а також у всіх зважених суббалах: домен ортостатичної непереносності (PCC=0,932, $p < 0,001$), вазомоторний (PCC=0,900, $p < 0,001$), секретомоторний (PCC=0,760, $p < 0,001$), шлунково-кишковий домен (PCC=0,918, $p < 0,001$), сечового міхура (PCC=0,760, $p < 0,001$) та домен зіничного рефлексу (PCC=0,760, $p < 0,001$). Значення α -коефіцієнта Кронбаха української версії COMPASS 31 становили 0,901 для домену ортостатичної непереносності, 0,907 для вазомоторного домену, 0,757 для секретомоторного, 0,785 для шлунково-кишкового, 0,850 для домену сечового міхура, 0,855 для домену зіничного рефлексу і 0,884 за всі 31 запитання. TWS в українській та оригінальній версіях COMPASS 31 був значно вищим у пацієнтів із ЦД2 і КАН, ніж у здорових учасників (табл. 2).

В українській та англійській версіях COMPASS 31 зважені субпоказники в секретомоторному та шлунково-кишковому доменах були вищими у хворих на ЦД2 і КАН, ніж у контрольній групі (табл. 2). Інші підрахунки COMPASS 31 суттєво не відрізнялися між пацієнтами та здоровими учасниками в обох версіях COMPASS 31 (табл. 2). Як у групі пацієнтів, так і в контрольній групі, TWS, а також суббали COMPASS 31 не відрізнялися між англійською та українською версіями (табл. 2).

Результати дослідження дозволяють стверджувати, що українська версія COMPASS 31 надає дійсні та надійні дані, які не відрізняються від результатів, отриманих за допомогою оригінальної версії COMPASS 31. Зокрема, TWS та суббали, отримані в пацієнтів і в контрольній групі за допомогою української версії COMPASS 31, демонструють тісний зв'язок із балами, оціненими за допомогою англійської версії. Таким чином, надійність української версії не відрізняється від аналогічної, продемонстрованої в різних дослідженнях із використанням оригінальної версії COMPASS 31 [10, 11]. Крім того, українська версія COMPASS 31 продемонструвала високу внутрішню узгодженість із значеннями α -Кронбаха, які були подібні до значень α -Кронбаха в оригінальному COMPASS 31. Коефіцієнти α -Кронбаха для ортостатичної непереносності, секретомоторного доменів та домену зіничного рефлексу, а також для опитувальника в цілому були навіть дещо вищими за відповідні коефіцієнти англійської версії. Таким чином, внутрішня узгодженість кожного набору запи-

Таблиця 2. Порівняння загальних балів і суббалів версій COMPASS 31 у практично здорових осіб (контрольна група) і пацієнтів із ЦД і КАН (основна група) (M \pm SD)

Table 2. Comparison of total scores and subscores of COMPASS 31 versions in practically healthy individuals (control group) and patients with type 2 diabetes mellitus and cardiac autonomic neuropathy (main group) (M \pm SD)

Домени Domain	Версія Version	Контрольна група Control group (n=16)	Основна група Main group (n=16)
Загальна кількість балів	Англійська	11,5 \pm 8,0	22,1 \pm 8,6*
	English		
Total scores	Українська	11,2 \pm 9,1	21,8 \pm 9,4*
	Ukrainian		
Ортостатична непереносність	Англійська	5,6 \pm 6,9	11,6 \pm 12,7
	English		
Orthostatic intolerance	Українська	5,6 \pm 6,9	11,8 \pm 12,9
	Ukrainian		
Вазомоторний	Англійська	0,3 \pm 0,7	0,3 \pm 0,7
	English		
	Українська	0,3 \pm 0,8	0,2 \pm 0,8
Ukrainian			
	Англійська	1,4 \pm 1,0	6,6 \pm 1,7*
	English		
Секретомоторний	Українська	1,3 \pm 1,1	6,4 \pm 1,6*
	Ukrainian		
	Англійська	1,1 \pm 0,9	5,8 \pm 1,4*
Шлунково-кишковий	English		
	Українська	1,8 \pm 1,0	6,0 \pm 1,3*
	Ukrainian		
Сечовий міхур	Англійська	0,2 \pm 0,4	1,1 \pm 1,8
	English		
	Українська	0,3 \pm 0,8	1,2 \pm 1,9
Bladder	Ukrainian		
	Англійська	0,9 \pm 0,9	1,4 \pm 1,3
	English		
Зіничний рефлекс	Українська	0,9 \pm 0,8	1,4 \pm 1,2
	Ukrainian		
	English		

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці з відповідним показником контрольної групи.

Note. * – $p < 0,05$ – difference with the data of the control group.

тань українською мовою, що оцінюють шість вегетативних сфер, є високою та демонструє таку ж надійність запитань, як і в англійському COMPASS 31. Українська версія COMPASS 31 визначає та кількісно оцінює вегетативну дисфункцію різних органів і функціональних систем із високою чутливістю, подібно до оригінальної версії. Оригінальний і український варіант COMPASS 31 продемонстрували значно вищі TWS у 16 пацієнтів із ЦД і КАН, ніж у 16 практично здорових учасників. Крім того, бали шести доменів були подібними в українській та англійській версіях COMPASS 31 (табл. 2).

Оригінальна версія COMPASS 31 англійською мовою використовувалась у низці досліджень і виявилася надійною та практичною анкетною з метою кількісної оцінки дисфункції ВНС у пацієнтів із неврологічними захворюваннями, а також КАН при ЦД2 [10, 11]. Щоб полегшити використання опитувальника COMPASS 31 у неангломовних країнах, оригінальну версію опитувальника COMPASS 31 було перекладено італійською [12] та іншими мовами. Однак, валідована українська версія COMPASS 31 відсутня, хоча вона потрібна для більш стандартизованої клінічної оцінки пацієнтів із вегетативною дисфункцією. Валідовані переклади анкети сприяють клінічному та науковому обміну та співпраці між дослідницькими групами в різних лабораторіях і в різних країнах.

Як і всі підтверджені версії COMPASS 31, валідована українська версія також може служити клінічно корисним інструментом скринінгу, який дасть можливість визначити необхідність подальшого спеціалізованого тестування.

Висновки

Українська версія опитувальника COMPASS-31 є надійною, внутрішньо узгодженою та забезпечує результати, ідентичні оригінальній версії англійською мовою. Опитувальник підходить для скринінгу вегетативних симптомів, кількісної оцінки індивідуально сприйнятої тяжкості вегетативної дисфункції та оцінки змін в динаміці. Проте позитивні результати COMPASS-31 вимагають подальшого, більш поглибленого діагностичного обстеження.

Список використаної літератури

- Williams S, Raheim SA, Khan MI, Rubab U, Kanagala P, Zhao SS, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Ther.* 2022 Oct;44(10):1394-1416. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.09.002.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. The diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues. 2nd ed. Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG; 2023. Chapter 57, Diabetic cardiac autonomic neuropathy; p. 939-966. doi:10.1007/978-3-031-25519-9_57.
- Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87(12):1196-1201. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013.
- Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. *Diabet Med.* 2017 Jun;34(6):834-838. doi: 10.1111/dme.13310.
- Zhang Z, Ma Y, Fu L, Li L, Liu J, Peng H, et al. Combination of Composite Autonomic Symptom Score 31 and heart rate variability for diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in people with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2020 Oct 30;2020:5316769. doi: 10.1155/2020/5316769.
- Aguilar M, Alberti KGMM, Amiel SA, Azzopachi J, Berne C, Bilous RW, et al. Leitfaden zu typ-2-diabetes mellitus / Guide for type 2 diabetes mellitus (Review). *Diabetes und Stoffwechsel.* 2000 Mar 20;9(2):104-136. ISSN: 09420037.
- Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J.* 2019 Feb;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
- Atala YB, De Matos MR, Zantut-Wittmann DE, Castillo AR, Santos-Bezerra DP, Correa-Giannella ML, et al. Cardiovascular autonomic reflex tests and 7 heart rate variability indices for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes individuals. *Curr Diabetes Rev.* 2022;18(4):e270821195908. doi: 10.2174/1573399817666210827130339.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
- Singh R, Arbaz M, Rai NK, Joshi R. Diagnostic accuracy of composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in early detection of autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Sep 5;12:1735-1742. doi: 10.2147/DMSO.S214085.
- Meling S, Tjora E, Eichele H, Ejksjaer N, Carlsen S, Njølstad PR, et al. The Composite Autonomic Symptom Score 31 questionnaire: a sensitive test to detect risk for autonomic neuropathy. *J Diabetes Res.* 2023 Aug 9;2023:4441115. doi: 10.1155/2023/4441115.
- Pierangeli G, Turrini A, Giannini G, Del Sorbo F, Calandra-Buonaura G, Guaraldi P, et al. Translation and linguistic validation of the Composite Autonomic Symptom Score COMPASS 31. *Neurol Sci.* 2015 Oct;36(10):1897-902. doi: 10.1007/s10072-015-2278-y.

Список скорочень

КАН – кардіальна автономна нейропатія

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

CART's – cardiovascular autonomic reflex tests (тести кардіоваскулярних рефлексів)

COMPASS 31 – Composite Autonomic Symptom Score (компонентна оцінка вегетативних симптомів 31)

РСС – Pearson's correlation coefficient (коефіцієнт кореляції Пірсона)

TWS – total weighted score (загальний зважений бал)

Оригінальні дослідження

Questionnaire «Composite assessment of autonomic symptoms 31» (COMPASS 31): validation and possibilities of application in the diagnostics of autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus**V.A. Serhiyenko, V.B. Sehin, A.A. Serhiyenko**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. Cardiac autonomic neuropathy (CAN) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is considered as an independent risk factor for cardiovascular mortality. Given the impact of CAN on the quality of life of patients with T2DM, it is recommended to assess the symptoms of autonomic dysfunction in each patient with diabetes. The «golden» standard in the diagnosis of CAN is based on the results of cardiovascular autonomic reflex tests (CART's), but their implementation requires special equipment and mastery of techniques. **The aim** is to assess the diagnostic information content of the Ukrainian-language version of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) questionnaire, as a screening test for confirming autonomic dysfunction in patients with T2DM. **Material and methods.** This is a cross-sectional study involving 32 people, 16 of whom were patients with T2DM and clinical CAN (main group) and 16 were practically healthy (control group). CAN was diagnosed in the presence of at least two abnormal tests. Age and gender of the examined subjects did not differ ($p>0.05$). CAN was verified using CART's. CAN was diagnosed in the presence of at least two disturbed tests. The linguistically validated Ukrainian version of COMPASS 31 was translated using the forward/backward translation method. The COMPASS 31 consists of 31 questions grouped into six domains. The weighted scores for individual groups were summed to form a total weighted score (TWS). The TWS value which exceeded 16.44 was considered violated. Statistics: SPSS, IBM SPSS Statistics 20. **Results.** It was found that patients with T2DM and clinical CAN had significantly higher TWS scores on the COMPASS 31 scale compared to the control group (21.8 ± 9.4 vs. 11.2 ± 9.1 ; $p<0.05$). The greatest contribution to the increase in TWS indices in patients with CAN belongs to the secretomotor (6.4 ± 1.6 vs. 1.3 ± 1.1 ; $p<0.05$) and gastrointestinal domains (6.0 ± 1.3 vs. 1.8 ± 1.0 ; $p<0.05$). **Conclusions.** The use of the COMPASS 31 questionnaire is an acceptable tool for screening, particularly for identifying patients with autonomic dysfunction.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, autonomic dysfunction, cardiac autonomic neuropathy, questionnaire.

Для цитування: Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Сергієнко О.О. Опитувальник «Композитна оцінка вегетативних симптомів 31» (COMPASS 31): валідація та можливості застосування в діагностиці вегетативної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Ендокринологія. 2024;29(4):338-346. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.338.

Адрес для листування: Сергієнко Вікторія Олександрівна, serhiyenko@gmail.com; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна.

Відомості про авторів: Сергієнко Вікторія Олександрівна, д-рка мед. наук, професорка кафедри ендокринології, проректорка з наукової роботи, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Сегін Володимир Богданович, аспірант кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0002-8046-8011; Сергієнко Олександр Олексійович, д-р мед. наук, професор кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Особистий внесок: Сергієнко В.О. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел і написання тексту; Сегін В.Б. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел і написання тексту; Сергієнко О.О. – аналіз літературних джерел, написання та редагування тексту.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках виконання стипендіальної роботи Верховної Ради України на тему «Клініко-експертна оцінка стану вегетативної нервової системи у хворих на цукровий діабет 2-го типу при дистресах, пов'язаних із війною та пандемією COVID-19 в Україні» (стипендіат – Сергієнко В.О.).

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

Стаття: надійшла до редакції 14.10.2024 р.; перероблена 08.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko AA. Questionnaire «Composite assessment of autonomic symptoms 31» (COMPASS 31): validation and possibilities of application in the diagnostics of autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. Endokrynologia. 2024;29(4):338-346. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.338.

Correspondence address: Serhiyenko Victoria Alexandrivna, serhiyenko@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarka Str., 69, Lviv 79010, Ukraine.

Information about the authors: Serhiyenko Victoria Alexandrivna, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Sehin Volodymyr Bogdanovich, PhD-student at the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8046-8011; Serhiyenko Alexandr Alexeevich, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Personal contribution: Serhiyenko V.A. – study of literature, analysis of literary sources and writing a text; Sehin V.B. – study of literature, analysis of literary sources and writing a text; Serhiyenko A.A. – analysis of literature sources and text editing.

Funding: the article was prepared as part of the scholarship work of the Verkhovna Rada of Ukraine on the topic «Clinical expert assessment of the state of the autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes mellitus in distress related to the war and the COVID-19 pandemic in Ukraine» (scholarship holder is V.A. Serhiyenko).

Declaration of ethics: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received October 14, 2024; revised November 08, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.347

Порушення вуглеводного метаболізму за умов стеатозу печінки, асоційованого з метаболічною дисфункцією

О.Й. Комариця,
О.Я. Королюк,
О.М. Радченко,
А.Л. Філіпюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Дотепер не встановлені характеристики вуглеводного метаболізму на ранній стадії стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією стадії метаболічно-асоційованого стеатозу печінки (МАСП), оскільки наявні джерела літератури розглядають її разом зі стеатогепатитом, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження. **Мета роботи** – охарактеризувати параметри вуглеводного метаболізму та їх кореляційні зв'язки за умов МАСП та встановити їх діагностичну цінність. **Матеріал і методи.** До дослідження залучені 450 пацієнтів із кардіоревматологічною патологією, які поділені на основні групи (n=324) із супутнім МАСП та контрольні групи (n=126) з інтактною печінкою, в яких оцінено вміст глюкози натще, її кореляційні зв'язки, частота гіперглікемії, діагностична цінність цієї ознаки. У групі 2 проведений стандартний пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) та визначено чутливість печінки до інсуліну за індексом HOMA-IR та чутливість периферійних тканин до інсуліну за індексами Gutt та Cederholm. Результати опрацьовано статистично, за рівень істотності прийнято $p < 0,05$. **Результати.** У пацієнтів без цукрового діабету (ЦД) вміст глюкози натще за умов МАСП істотно перевищував аналогічний за умов інтактної печінки ($5,67 \pm 0,26$ проти $4,86 \pm 0,22$ ммоль/л; $p < 0,05$). Вміст глюкози натще за умов МАСП істотно корелював з іншими критеріями метаболічного синдрому, параметрами запалення, ендогенної інтоксикації та структурно-функціональними параметрами стану печінки та серця. Пацієнти з супутнім МАСП істотно відрізнялись від осіб з інтактною печінкою за вищими значеннями глюкози на 30', 60' та 120' та площею під кривою глюкози, що супроводжувалось істотно нижчими значеннями індексів інсуліночутливості периферійних тканин Gutt та Cederholm. Гіперглікемія натще збільшувала ймовірність виникнення МАСП у 4,73 раза порівняно з інтактною печінкою (95% CI=1,83-12,22; Z-statistic 3,211; $p=0,0013$). **Висновки.** Вуглеводний метаболізм змінюється вже на стадії стеатозу печінки, зі збільшенням інсулінорезистентності печінки та зменшенням інсуліночутливості периферійних тканин; тому гіперглікемія є істотною ознакою диференціації інтактної печінки та стеатозу.

Ключові слова: метаболічно-асоційований стеатоз печінки, глюкоза натще, глюкозотолерантний тест, інсуліночутливість периферійних тканин, гіперглікемія.

Оригінальні дослідження

Відомо, що асоційована з метаболічною дисфункцією жирова хвороба печінки (МАСХП) є пандемією сучасного світу [1], у виникненні якої провідне місце мають порушення вуглеводного метаболізму [2]. Центральним інсуліночутливим органом, який керує метаболічним гомеостазом цілого організму, є печінка [3]. Тому МАСХП замикає патогенетичне хибне коло, коли вона сама посилює порушення метаболізму вуглеводів, які, своєю чергою, викликають прогресування МАСХП. Однак дотепер не встановлені характеристики вуглеводного метаболізму на ранній стадії МАСХП – стадії МАСП, оскільки наявні джерела літератури розглядають її разом зі стеатогепатитом, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета роботи – охарактеризувати параметри вуглеводного метаболізму та їх кореляційні зв'язки за умов МАСП та встановити їх діагностичну цінність.

Матеріал і методи

До дослідження залучені 450 пацієнтів із кардіоревматологічною патологією, які поділені на основні групи (ОГ, n=324) із супутнім МАСП та контрольні групи (КГ, n=126) з інтактною печінкою (**табл. 1**). Критерії виключення: ЦД, гепатити будь-якої етіології, цирози печінки, онкологічні та гострі запальні процеси, вагітність.

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів**Table 1.** Clinical characteristics of patients

Показники Indicators	Контрольна група (КГ) Control group (CG)	Основна група (ОГ) Main group (MG)
Г1, ІХС, гострі форми, стаціонарне лікування Group (G) 1, coronary heart disease (CHD), acute forms, in-patients (n=61)	КГ1 CG1 (n=10)	ОГ1 MG1 (n=51)
Чоловіки, % Males, %	58,82±11,93	38,00±4,85
Жінки, % Females, %	41,18±11,93	62,00±4,85
Вік, років Age, years	54,77±2,98	57,71±1,35
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ² Body mass index (BMI), kg/m ²	28,65±0,74	30,25±0,51

Продовження таблиці 1

Continuation of table 1

Показники Indicators	Контрольна група (КГ) Control group (CG)	Основна група (ОГ) Main group (MG)
Частота серцевих скорочень (ЧСС), уд/хв. Heart rate (HR), beats per minute (b/m)	83,69±5,56	82,15±2,43
Систолічний тиск (САТ), мм рт.ст. Systolic blood pressure (SBP), mm Hg	159,00±5,52	163,47±2,38
Діастолічний тиск (ДАТ), мм рт.ст. Diastolic blood pressure (DBP), mm Hg	94,67±3,36	94,68±1,12
Г2, ІХС, гострі форми, стаціонарне лікування G1, CHD, acute forms, in-patients (n=104)	КГ2 CG2 (n=39)	ОГ2 MG2 (n=65)
Чоловіки, % Males, %	51,28±8,00	58,46±6,11
Жінки, % Females, %	48,72±8,00	41,54±6,11
Вік, років Age, years	65,91±1,68	61,43±1,14*
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ² Body mass index (BMI), kg/m ²	30,55±0,84	30,85±0,61
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	75,17±2,25	76,68±1,98
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	141,80±3,76	142,29±2,69
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	85,89±2,27	85,63±1,66
Г3, ІХС, хронічні форми, стаціонарне лікування G3, CHD, chronic forms, in-patients (n=62)	КГ3 CG3 (n=14)	ОГ3 MG3 (n=48)
Чоловіки, % Males, %	26,31±10,10	46,43±6,66
Жінки, % Females, %	73,69±10,10	53,57±6,66
Вік, років Age, years	39,00±3,00	49,11±1,97*
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	23,82±1,8	28,69±0,97*
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	73,63±3,36	73,71±1,77
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	140,80±3,25	148,36±4,69
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	84,36±2,27	86,54±2,25

Продовження таблиці 1

Continuation of table 1

Показники Indicators	Контрольна група (КГ) Control group (CG)	Основна група (ОГ) Main group (MG)
Г4, хронічна ІХС і хронічне обструктивне захворювання легень; стаціонарне лікування G4, chronic CHD and chronic obstructive pulmonary disease, in-patients (n=32)	КГ4 CG4 (n=8)	ОГ4 MG4 (n=24)
Чоловіки, % Males, %	66,67±15,71	53,85±9,78
Жінки, % Females, %	33,33±15,71	46,15±9,78
Вік, років Age, years	61,22±5,07	61,15±1,96
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	22,36±0,92	31,06±1,53*
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	76,62±3,52	84,62±2,65
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	129,00±4,99	147,58±5,50*
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	80,11±3,60	90,31±3,17*
Г5, ІХС, хронічні форми, амбулаторне лікування G5, CHD, chronic forms, out-patients (n=60)	КГ5 CG5 (n=7)	ОГ5 MG5 (n=53)
Чоловіки, % Males, %	100,0±0,0	100,0±0,0
Вік, років Age, years	62,86±3,39	57,40±1,29
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	23,40±0,58	29,21±0,71*
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	78,54±3,38	85,64±2,29
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	152,14±5,96	155,85±2,59
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	83,57±1,80	88,30±1,73
Г6, геморагічний васкуліт, стаціонарне лікування G6, hemorrhagic vasculitis, in-patients (n=44)	КГ6 CG6 (n=14)	ОГ6 MG6 (n=30)

Продовження таблиці 1

Continuation of table 1

Показники Indicators	Контрольна група (КГ) Control group (CG)	Основна група (ОГ) Main group (MG)
Чоловіки, % Males, %	26,31±10,10	48,39±8,97
Жінки, % Females, %	73,69±10,10	51,61±8,97
Вік, років Age, years	39,00±3,00	49,39±2,55*
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	23,82±1,80	31,33±1,30*
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	73,63±3,36	74,14±1,75
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	135,24±3,26	136,85±2,59
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	78,57±1,25	78,30±1,79
Г7, гостра ревматоїдна лихоманка, стаціонарне лікування G7, acute rheumatic fever, in-patients (n=43)	КГ7 CG7 (n=22)	ОГ7 MG7 (n=21)
Чоловіки, % Males, %	22,58±7,50	33,33±9,07
Жінки, % Females, %	77,42±7,50	66,67±9,07
Вік, років Age, years	30,39±2,06	39,11±2,37*
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	23,82±1,80	25,33±2,30
ЧСС, уд/хв. HR, b/m	91,48±2,52	93,92±4,49
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	121,30±2,93	132,71±4,10*
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	76,34±1,25	78,16±1,56
Г8, хронічна ревматична хвороба з вадами; стаціонарне лікування G8, chronic rheumatic heart disease with valve defects, in-patients (n=44)	КГ8 CG8 (n=12)	ОГ8 MG8 (n=32)
Чоловіки, % Males, %	58,33±14,23	56,25±8,77
Жінки, % Females, %	41,67±14,23	43,75±8,77
Вік, років Age, years	52,00±2,64	55,59±1,98

Оригінальні дослідження

Продовження таблиці 1

Continuation of table 1

Показники Indicators	Контрольна група (КГ) Control group (CG)	Основна група (ОГ) Main group (MG)
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	29,20±1,77	29,09±0,92
ЧСС, уд./хв. HR, b/m	86,92±5,00	83,41±2,18
САТ, мм рт.ст. SBP, mm Hg	134,17±5,67	141,09±5,37
ДАТ, мм рт.ст. DBP, mm Hg	73,33±6,19	79,53±3,38

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці з відповідним показником контрольної групи.

Note. * – $p < 0.05$ – significant difference with the data of the control group.

Порушення вуглеводного обміну в усіх пацієнтів оцінювали за вмістом глюкози натще, її кореляційними зв'язками (за Pearson, «r»), частотою гіперглікемії ($>6,0$ ммоль/л), діагностичною цінністю цієї ознаки з визначенням чутливості, спе-

цифічності та шансового аналізу (odds ratio; 95% confidence interval (CI); Z-statistic; significance level «р»). Додатково в групі 2 проведений стандартний ПГТТ та визначено чутливість печінки до інсуліну за індексом НОМА-ІR та чутливість периферійних тканин до інсуліну за індексами Gutt та Cederholm (табл. 2). Для оцінки стану печінки у всіх обстежених обчислювали глюкозостеатозний індекс, чотирикомпонентний індекс фіброзу печінки, бали за шкалою BARD, відношення нейтрофілів до лімфоцитів та для характеристики ліпідного метаболізму ще індекс Castelli-I (табл. 2), що не вимагало збільшення обсягу обстежень і включено до кореляційного аналізу. Цифрові дані опрацьовано методами варіаційної статистики з кореляційним та шансовим аналізом, за рівень istotності прийнято $p < 0,05$.

Дослідження відповідало Гельсінгській Декларції прав людини та протоколу, розглянутому Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, лікування та обстеження усіх пацієнтів проводили за нормативними документами МОЗ України.

Таблиця 2. Обчислені індексовані показники

Table 2. Calculated indexes

Індекси (i) Index(es)	Обчислення Calculation
Маса тіла Body mass index (BMI) kg/m ²	ІМТ = маса/ріст ² BMI = mass/height ²
НОМА-ІR	НОМА-ІR = $I_0 \times G_0 / 22,5$, інсулінорезистентність при НОМА-ІR $> 2,64$ НОМА-ІR = $I_0 \times G_0 / 22,5$, insulinoreistance if НОМА-ІR $> 2,64$
Gutt	$ISI_{0,120} = (m/MPG) / \log MSI$, де $MPG = [G_0 + G_{120}] / 2$; $SI = [I_0 + I_{120}] / 2$, $m = [75000 + (G_0 - G_{120}) \times 0,19 \times \text{mass (kg)}] / 120$ [4] $ISI_{0,120} = (m/MPG) / \log MSI$, where $MPG = [G_0 + G_{120}] / 2$; $SI = [I_0 + I_{120}] / 2$, $m = [75000 + (G_0 - G_{120}) \times 0,19 \times \text{mass (kg)}] / 120$ [4]
Cederholm	$SI = [75000 + (G_0 - G_{120}) \times 1,15 \times 180 \times 0,19 \times \text{mass}] / [120 \times \log(I_c) \times G_c]$ [5] $SI = [75000 + (G_0 - G_{120}) \times 1,15 \times 180 \times 0,19 \times \text{mass}] / [120 \times \log(I_c) \times G_c]$ [5]
Гепатостеатозний Hepatosteatotic index	$GCI = 8 \times (ALT/ACT) + IMT + (2, \text{ якщо є ЦД}) + (2 \text{ для жінок})$ [6] $HSI = 8 \times (ALT/AST) + BMI + (2 \text{ if DM present}) + (2 \text{ for females})$ [6]
Фіброзу печінки Liver fibrosis	$\text{Вік} \times \text{ACT} / \text{ALT}^{0,5} \times \text{тромбоцити}$ [7] $\text{Age} \times \text{AST} / \text{ALT}^{0,5} \times \text{platelets}$ [7]
Шкала BARD BARD score	$IMT \geq 28 = 1$; індекс Рітиса $\geq 0,8 = 2$; наявність ЦД = 1; сума 2-4 – виражений фіброз печінки [8] $If DMI \geq 28 = 1$; Ritis index $\geq 0,8 = 2$; Diabetes mellitus presence = 1; sum 2-4 – significant liver fibrosis [8]
Відношення нейтрофілів до лімфоцитів Neutrophils to lymphocytes ratio	Нейтрофіли (%) / лімфоцити (%) периферійної крові [9] Neutrophils (%) / lymphocytes (%) in peripheral blood [9]
Castelli-I	Відношення загального холестерину до ліпопротеїнів високої щільності (ЗХС/ЛПВЩ) Total cholesterol to high density lipoproteins ratio (TC/HDLP)

Результати та обговорення

У пацієнтів без діагностованого ЦД вміст глюкози натще за умов МАСП перевищував аналогічний за умов інтактною печінки в Г1 ($5,48 \pm 0,26$ vs $4,71 \pm 0,28$ ммоль/л), Г4 ($6,83 \pm 0,56$ vs $4,89 \pm 0,48$ ммоль/л), Г5 ($5,59 \pm 0,19$ vs $4,93 \pm 0,18$ ммоль/л), усі $p < 0,05$ та в Г8 ($6,45 \pm 0,41$ vs $5,41 \pm 0,39$ ммоль/л; $p = 0,08$); відмінності між ОГ та КГ не досягли рівня істотності в Г3,6,7 ($p > 0,05$). Середнє значення глюкози натще у всіх обстежених із супутнім МАСП становило $5,67 \pm 0,26$ ммоль/л, тоді як за умов інтактною печінки воно було істотно нижчим ($4,86 \pm 0,22$ ммоль/л; $p < 0,05$). Отже, вміст глюкози натще в пацієнтів із супутнім МАСП характеризувався істотно вищими значеннями, ніж за умов інтактною печінки.

Проаналізована частота гіперглікемій ($> 6,0$ ммоль/л) та встановлено, що за умов супутнього МАСП вміст глюкози натще був істотно частіше підвищеним, ніж у контролі (Г3,5,6). Загалом, середня частота підвищення глюкози натще становила $22,39 \pm 2,59\%$ за умов МАСП та $5,75 \pm 2,50\%$ за умов інтактною печінки ($p < 0,05$)

Таблиця 3. Частота підвищення рівня глюкози натще в пацієнтів із супутнім МАСП та з інтактною печінкою (М \pm м; %)

Table 3. Incidence of fasting glucose levels in patient with comorbid liver steatosis and intact liver (M \pm m; %)

Група Group	Інтактна печінка (КГ) Intact liver (CG)	МАСП (ОГ) Liver steatosis (MG)
Група 1 Group 1	10,00 \pm 9,49	17,65 \pm 5,33
Група 3 Group 3	0,0 \pm 0,0	14,58 \pm 5,10*
Група 4 Group 4	25,00 \pm 15,31	50,00 \pm 10,21
Група 5 Group 5	0,0 \pm 0,0	26,42 \pm 6,05*
Група 6 Group 6	0,0 \pm 0,0	13,33 \pm 6,20*
Група 7 Group 7	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0
Група 8 Group 8	16,67 \pm 10,77	37,50 \pm 8,56
Середнє значення Average value n=346	5,75 \pm 2,50	22,39 \pm 2,59*

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці з відповідним показником контрольної групи.

Note. * – $p < 0,05$ – significant difference with the data of the control group.

(табл. 3). Найчастіше вміст глюкози натще був підвищеним у пацієнтів із хронічними формами ІХС та супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, що можна пояснити тривалим застосуванням глюкокортикоїдів у плановому лікуванні, та в пацієнтів із хронічною ревматичною хворобою серця та клапанними вадами.

За даними стандартного ПГТТ, пацієнти зі супутнім МАСП істотно відрізнялись від осіб з інтактною печінкою за вищими значеннями глюкози на 30', 60' та 120' і площею під кривою глюкози, що супроводжувалось істотно нижчими значеннями індексів інсуліночутливості периферійних тканин Cederholm та Gutt (**табл. 4**). За індексом інсулінорезистентності НОМА-ІР обидві підгрупи були подібними, однак за його значеннями усіх пацієнтів із гострими формами ІХС та метаболічним синдромом незалежно від наявності чи відсутності МАСП можна охарактеризувати як інсулінорезистентних, оскільки НОМА-ІР $> 2,64$.

Таблиця 4. ПГТТ, площа під кривою глюкози та індекси інсулінорезистентності та периферійної тканинної інсуліночутливості в пацієнтів із супутнім МАСП та інтактною печінкою (КГ)

Table 4. Oral Glucose Tolerance Test (OGGT), area under curve of glucose and indexes of insulinoreistance and peripheral insulinosensitivity in patients with comorbid liver steatosis and intact liver (CG)

Показник Criteria	КГ2, (n=39) CG2	МАСП (ОГ2), (n=65) MG2
Глюкоза 0' Glucose 0'	5,17 \pm 0,15	5,51 \pm 0,12
Глюкоза 30' Glucose 30'	7,28 \pm 0,24	8,05 \pm 0,22*
Глюкоза 60' Glucose 60'	8,06 \pm 0,31	9,01 \pm 0,27*
Глюкоза 120' Glucose 120'	6,00 \pm 0,14	7,44 \pm 0,22*
Площа під кривою глюкози (AUC gl 0-120')	838,48 \pm 22,96	953,07 \pm 23,58*
Area under curve of glucosae (AUC gl 0-120')		
Індекс НОМА-ІР Index НОМА-ІР	3,75 \pm 0,44	4,35 \pm 0,41
Індекс Cederholm Index Cederholm	56,40 \pm 2,18	47,10 \pm 1,67*
Індекс Gutt Index Gutt	79,89 \pm 4,40	65,90 \pm 2,65*

Примітка. * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці з відповідним показником контрольної групи.

Оригінальні дослідження

Note. * – $p < 0.05$ – significant difference with the data of the control group.

За кореляційним аналізом, вміст глюкози натще корелював з усіма іншими критеріями метаболічного синдрому – із систолічним (ОГ1: $r=0,37$) і діастолічним (ОГ8: $r=0,36$) тисками та тривалістю артеріальної гіпертензії (ОГ3А: $r=0,51$); з ІМТ (ОГ2: $r=0,29$; ОГ4: $r=0,47$) та відношенням обводів талії та стегон (ОГ4: $r=0,58$); із загальним холестерином, тригліцеридами (ОГ5: $r=0,57$ та $r=0,64$) та індексом Castelli-I (ОГ5: $r=0,64$), усі $p < 0,05$. Також рівень глюкози натще був прямо пропорційним розміру печінки та її ехогенності (ОГ1: $r=0,30$; $p < 0,05$ та $r=0,52$; $p < 0,01$), активності обох трансаміназ (ОГ5 АСТ: $r=0,37$; АЛТ: $r=0,33$; обидва $p < 0,05$), а також величині інтегрованих показників стану печінки – глюкозостеатозному індексу (ОГ4: $r=0,47$; $p < 0,05$), чотирикомпонентному індексу фіброзу (ОГ5: $r=0,45$; $p < 0,05$), шкалі BARD (ОГ5: $r=0,38$; $p < 0,05$), відношенню Н/Лі (ОГ1: $r=0,48$; $p < 0,01$).

Підвищення вмісту глюкози також відбувалось паралельно іншим патогенетичним механізмам прогресування МАСП – активації запалення (ОГ1 з ШОЕ: $r=0,38$; $p < 0,05$; сегментоядерними нейтрофілами: $r=0,29$; $p=0,07$; моноцитами: $r=0,31$; $p < 0,05$; загальним фібриногеном: $r=0,34$; $p < 0,05$; С-реактивним протеїном: $r=0,38$; $p < 0,05$) та ендогенної інтоксикації (ОГ3 із сечовиною: $r=0,48$; $p < 0,05$). Крім того, підвищення вмісту глюкози натще істотно асоціювалось з ознаками гепатостеатоз-асоційованої кардіоміопатії – із потовщенням міжшлуночкової перетинки (ОГ3: $r=0,39$; $p < 0,05$), задньої стінки лівого шлуночка (ОГ3: $r=0,41$; ОГ8: $r=0,39$; обидва $p < 0,05$) та зі збільшенням розміру лівого передсердя (ОГ3: $r=0,47$; ОГ6: $r=0,63$; ОГ8: $r=0,37$; усі $p < 0,05$), тобто, із діастолічною дисфункцією.

Таким чином, у пацієнтів із МАСП спостерігалися істотно вищі значення глюкози натще та під час усіх вимірів ПГТТ, що супроводжувалося інсулінорезистентністю печінки та зменшенням інсуліночутливості периферійних тканин. Глюкоза крові натще корелювала з іншими критеріями метаболічного синдрому, активністю запалення та ендогенної інтоксикації, структурно-функціональним станом печінки та серця.

Оцінка діагностичної цінності гіперглікемії як критерію виникнення та прогресування МАСП показала, що чутливість цієї ознаки була відносно невисокою і становила $22,39 \pm 2,59\%$, тоді

як специфічність була значною ($94,13 \pm 2,50\%$). Проведений імовірнісний шансовий аналіз показав, що гіперглікемія збільшувала ймовірність виникнення МАСП у 4,73 раза (95% CI=1,83-12,22; Z-statistic 3,211; $p=0,0013$). Тобто, ця ознака може бути використана для додаткової диференціації між інтактною печінкою та стеатозом печінки.

За даними літератури, у пацієнтів із MASLD без супутнього ЦД постпрандіальний рівень глюкози та С-пептиду були значно вищі, ніж у здорових осіб. Крім того, у них визначалась гіперглюкагонемія як ознака глюкагонової резистентності, також вміст глюкагону в печінці був вищим за рівень у сироватці та рівень фактору росту фіброblastів-21 був вищим у крові печінкових вен, ніж у периферійних венах, тобто, MASLD асоціювалася з постпрандіальними гіперінсулінемією, гіперглюкагонемією та толерантністю до глюкози [10].

Інсулінорезистентність та глюкагонова резистентність ще більше порушують внутрішньопечінковий метаболізм ліпідів та жирів: патогенетичне значення мають збільшення потоків атомів вуглецю через гліколіз, кетогенез, цикл трикарбонових кислот, що активує синтез жирних кислот у печінці та одночасно зі зміною інсулінових сигнальних шляхів та з генетичними схильностями призводить до прогресування MASLD [2]. Гіперглікемія викликає збільшення продукції глюкагону, який, своєю чергою, ще більше збільшує продукцію глюкози печінкою. За умов MASLD виникає глюкагонова резистентність до катаболізму амінокислот, що призводить до підвищення вмісту амінокислот у плазмі та до змін ліпідного метаболізму. Тому глюкагонова резистентність є важливою ланкою патогенезу MASLD [11].

Зменшення індексу Cederholm, запропонованого Дж. Сідерхолмом та Л. Вайбеллом (Cederholm J., Wibell L.) у 1990 р. [5], $< 65,0$ свідчить про зменшення периферійної інсуліночутливості та пригнічення захоплення глюкози м'язами [12]. Важливо, що зменшення індексу Cederholm виявилось незалежним фактором збільшення внутрішньопечінкового вмісту тригліцеридів, визначеного методом протонної магнітної резонансної спектроскопії ($^1\text{H-MRS}$), який також незалежно асоціювався з першою фазою секреції інсуліну та інсуліночутливістю тканин [13]. Зменшення індексу Gutt, запропо-

нованого М. Гаттом зі співавторами у 2000 р. [4], <45,0 виявилось чутливим предиктором як збільшення печінкової інсулінорезистентності, так і зменшення тканинної інсуліночутливості [12]. Описано нижче значення індексу інсуліночутливості Gutt у пацієнтів з ожирінням, надвагою та абдомінальним ожирінням після стандартизації за статтю, віком, тривалістю ЦД, за ІМТ та кількістю вісцерального жиру в абдомінальній ділянці, визначеного біоімпедансним методом [14]. Щобільше, з досліджених 20 індексів вуглеводного метаболізму, індекси тканинної інсуліночутливості Cederholm і Gutt краще передбачали ЦД [15].

Висновки

У пацієнтів без ЦД вміст глюкози натще за умов МАСП істотно перевищував аналогічний за умов інтактною печінки ($5,67 \pm 0,26$ проти $4,86 \pm 0,22$ ммоль/л; $p < 0,05$). Вміст глюкози натще за умов МАСП істотно корелював з іншими критеріями метаболічного синдрому, параметрами запалення, ендогенної інтоксикації та структурно-функціональними параметрами стану печінки та серця. Пацієнти з супутнім МАСП істотно відрізнялись від осіб з інтактною печінкою за вищими значеннями глюкози на 30', 60' та 120' і площею під кривою глюкози, що супроводжувалось істотно нижчими значеннями індексів інсуліночутливості периферійних тканин Gutt та Cederholm. Гіперглікемія натще збільшувала ймовірність виникнення МАСП у 4,73 раза порівняно з інтактною печінкою (95% CI=1,83-12,22; Z-statistic 3,211; $p=0,0013$).

Список використаної літератури

- Boccatonda A, Andreetto L, D'Ardes D, Cocco G, Rossi I, Vicari S, et al. From NAFLD to MAFLD: definition, pathophysiological basis and cardiovascular implications. *Biomedicines*. 2023 Mar 13;11(3):883. doi: 10.3390/biomedicines11030883.
- Bhat N, Mani A. Dysregulation of lipid and glucose metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2023 May 16;15(10):2323. doi: 10.3390/nu15102323.
- Uehara K, Santoleri D, Whitlock AEG, Titchenell PM. Insulin regulation of hepatic lipid homeostasis. *Compr Physiol*. 2023 Jun 26;13(3):4785-809. doi: 10.1002/cphy.c220015.
- Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarniecki EM, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000 Mar;47(3):177-84. doi: 10.1016/s0168-8227(99)00116-3.
- Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990 Oct;10(2):167-75. doi: 10.1016/0168-8227(90)90040-z.
- Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010 Jul;42(7):503-8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32-6. doi: 10.1002/hep.21669.
- Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1441-7. doi: 10.1136/gut.2007.146019.
- Радченко ОО, Комариця ОЙ, Стрільчук ЛМ, Зімба ОО. Співвідношення нейтрофільних гранулоцитів до лімфоцитів при геморагічному васкуліті зі стеатозом печінки: клінічне значення. *Сімейна медицина*. 2021;(5-6):48-52 (Radchenko OM, Komarytsya OY, Strilchuk LM, Zimba OO. The clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in hemorrhagic vasculitis coexisting with nonalcoholic steatohepatitis. *Family Medicine*. 2021;(5-6):48-52. Ukrainian).
- Grandt J, Jensen AH, Werge MP, Rashu EB, Møller A, Junker AE, et al. Postprandial dysfunction in fatty liver disease. *Physiol Rep*. 2023 Apr;11(8):e15653. doi: 10.14814/phy2.15653.
- Winther-Sorensen M, Holst JJ, Wewer Albrechtsen NJ. The feedback cycles between glucose, amino acids and lipids and alpha cell secretion and their role in metabolic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol*. 2023 Feb 1;34(1):27-31. doi: 10.1097/MOL.0000000000000857.
- Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Jan-Feb;19(1):160-4. doi: 10.4103/2230-8210.146874.
- Long XX, Liu D, Wu L, Qian LL, Fang QC, Li HT, et al. [Correlation between intrahepatic triglyceride content quantified by proton magnetic resonance spectroscopy and glucose metabolism]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2021 Dec 1;60(12):1157-1164. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20210308-00191.
- Huang H, Zheng X, Wen X, Zhong J, Zhou Y, Xu L. Visceral fat correlates with insulin secretion and sensitivity independent of BMI and subcutaneous fat in Chinese with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 27;14:1144834. doi: 10.3389/fendo.2023.1144834.
- Onishi Y, Hayashi T, Sato KK, Leonetti DL, Kahn SE, Fujimoto WY, et al. Comparison of twenty indices of insulin sensitivity in predicting type 2 diabetes in Japanese Americans: The Japanese American Community Diabetes Study. *J Diabetes Complications*. 2020 Dec;34(12):107731. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107731.

Список скорочень

- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
 ІМТ – індекс маси тіла
 МАСП – метаболічно-асоційований стеатоз печінки
 ПГТТ – пероральний глюкозолерантний тест
 САТ – систолічний артеріальний тиск
 ЦД – цукровий діабет
 ЧСС – частота серцевих скорочень

Carbohydrate metabolism disorders under conditions of liver steatosis associated with metabolic dysfunction

O.J. Komarytsia, O.Ya. Korolyuk, O.M. Radchenko, A.L. Filipyuk

Danylo Haltsky Lviv National Medical University

Introduction. To date, the characteristics of carbohydrate metabolism at the early stage of steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction – the stage of metabolically associated liver steatosis (MALS) – have not yet been established, since the available literature sources consider it together with steato-

Оригінальні дослідження

hepatitis, which determined the relevance and expediency of our study. **The aim** was to characterize parameters of carbohydrate metabolism and their correlation links under the conditions of the MALS and to establish their diagnostic value. **Material and methods.** 450 patients with cardioreumatic pathology were examined, they were divided into main groups (n=324) with concomitant MALS and control groups (n=126) with an intact liver. We evaluated the fasting blood glucose level, its correlations, the frequency of hyperglycemia, and the diagnostic value of this sign. In group 2, a standard oral glucose tolerance test was performed also liver sensitivity to insulin according to the HOMA-IR index and sensitivity of peripheral tissues to insulin according to the Gutt and Cederholm indices were determined. The results were processed statistically, $p < 0.05$ was taken as the level of significance. **Results.** In patients without diabetes mellitus with MALS, fasting blood glucose was significantly higher than in patients with intact liver conditions (5.67 ± 0.26 vs. 4.86 ± 0.22 mmol/L; $p < 0.05$). Fasting blood glucose level in patients with MALS was significantly correlated with other criteria of metabolic syndrome, parameters of inflammation, endogenous intoxication, structural and functional parameters of liver and heart conditions. Patients with concomitant MALS differed significantly from patients with an intact liver in terms of higher glucose values at 30', 60' and 120' and the area under the glucose curve, which was accompanied by significantly lower values of Gutt and Cederholm indices of insulin sensitivity in peripheral tissue. Fasting hyperglycemia increased the probability of developing MALS by 4.73 times compared to intact liver (95% CI=1.83-12.22; Z-statistic 3.211; $p=0.0013$). **Conclusions.** Carbohydrate metabolism changes already at the stage of liver steatosis, with an increase in insulin resistance of the liver and a decrease in insulin sensitivity of peripheral tissues; therefore, hyperglycemia is an essential feature of the difference between an intact liver and steatosis.

Keywords: metabolic-associated liver steatosis, fasting glucose, glucose tolerance test, insulin sensitivity of peripheral tissues, hyperglycemia.

Для цитування: Комариця ОЙ, Королюк ОЯ, Радченко ОМ, Філіпюк АЛ. Порушення вуглеводного метаболізму за умов стеатозу печінки, асоційованого з метаболічною дисфункцією. Ендокринологія. 2024;29(4):347-354. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.347.

Адреса для листування: Комариця Орест Йосифович; e-mail: komar_or@ukr.net, Львівський національний медичний

університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська 69, Львів 79010, Україна.

Відомості про авторів: Комариця Орест Йосифович, канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0002-5822-8281; Королюк Ольга Ярославівна, канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0003-4236-2061; Радченко Олена Мирославівна, д-рка мед. наук, професорка кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0003-1108-963X; Філіпюк Анжеліка Левонівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0001-6641-0780.

Особистий внесок: Комариця О.Й. – написання рукопису, аналітичний аналіз літературних даних; Королюк О.Я. – дослідження метаболізму, статистичний аналіз даних; Радченко О.М. – концепція та дизайн дослідження, редагування рукопису; Філіпюк А.Л. – статистичний аналіз та інтерпретація даних.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

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

Стаття: надійшла до редакції 03.11.2024 р.; перероблена 23.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Komarytsia OJ, Korolyuk OYa, Radchenko OM, Filipyuk AL. Carbohydrate metabolism disorders under conditions of liver steatosis associated with metabolic dysfunction. Endokrynologia. 2024;29(4):347-354. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.347.

Correspondence address: Komarytsia Orest Yosyphovych, e-mail: komar_or@ukr.net, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, 69 Pekarska Str., Lviv 79010, Ukraine.

Information about authors: Komarytsia Orest Yosyfovych – Cand. Sci. (Medicine), Associated Professor, Head of the Department of Internal Medicine N2, ORCID: 0000-0002-5822-8281; Korolyuk Olga Yaroslavivna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine N2, ORCID: 0000-0003-4236-2061; Radchenko Olena Myroslavivna, PhD, Prof., Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0003-1108-963X; Filipyuk Anzhelika Levonivna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine N2, ORCID: 0000-0001-6641-0780.

Personal contribution: Komarytsia O.Y. – writing a manuscript and analytical analysis of literature data; Korolyuk O.Y. – research of metabolism and statistical data analysis; Radchenko O.M. – research concept and design, manuscript editing; Filipyuk A.L. – statistical analysis and interpretation of data.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received November 03, 2024; revised November 23, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.355

Клініко-онкологічні характеристики спорадичних медулярних карцином щитоподібної залози у хворих різної статі

Б.Б. Гуда,
І.І. Комісаренко

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

Резюме. Спорадична медулярна карцинома щитоподібної залози (МК ЩЗ) є гетерогенним орфанним захворюванням зі змінним та непередбачуваним перебігом, що асоціюється з гетерогенними генетичними порушеннями, зокрема різною роллю низки соматичних мутацій генів *RET*, *RAS*, а також мутованих варіантів інших генів, які є причинами виникнення карцином. Клінічний перебіг МК варіює від надзвичайно «млявої» пухлини, яка може залишатися незмінною роками, до агресивного варіанту, який призводить до високого рівня летальності. Однією з причин таких особливостей розглядають різницю в частоті мутацій генів серед жінок та чоловіків і, отже, вплив статі на агресивність МК. **Мета.** Визначити онкологічні та клінічні характеристики хвороби в пацієнтів різної статі зі спорадичними МК ЩЗ. **Матеріал і методи.** Ретроспективний аналіз клінічних даних 66 хворих на спорадичну МК ЩЗ. Дані про пацієнтів включали вік, стать, розміри пухлин та їх класифікацію за системою TNM, наявність агресивних характеристик, супутнього хронічного автоімунного тиреоїдиту (ХАІТ), обсяг хірургічного втручання, рівень кальцитоніну (КЦ) у сироватці крові до та після операції, кількість рецидивів, повторних операцій, а також поопераційний стан здоров'я (здорові, *prolongatio morbi*, померлі). **Результати.** Пік захворюваності в жінок припадає на вік 51-60 років, у чоловіків на 10 років раніше. У хворих чоловіків порівняно з жінками розмір карцином суттєво збільшений, що підтверджено також більшою часткою чоловіків у когорті, які мали пухлини категорії T3 і T4. У чоловіків МК утричі частіше, ніж у жінок метастазують одночасно в центральні та латеральні лімфовузли шиї (N1ab) та у 18,5 раза частіше віддалено (найчастіше в печінку). Частота мультифокальних спорадичних МК не різниться серед чоловіків та жінок як і частота інвазії МК до капсули пухлини та наявності ХАІТ, тоді як інтра- та екстратиреоїдна інвазія зустрічалася частіше у хворих чоловічої статі. У всіх пацієнтів до операції рівень КЦ у сироватці крові був вищим за верхню межу норми; у чоловіків майже утричі вищим, ніж у жінок. Практично всім пацієнтам незалежно від статі була виконана тотальна тирео-

Оригінальні дослідження

їдектомія одночасно з центральною та латеральною лімфодисекцією, проте в п'ятій частини хворих жінок лімфодисекція була обмежена лише центральним відсіком шиї (у чоловіків таку операцію не проводили). У поопераційний період у третини хворих чоловіків відмічали рецидиви, у зв'язку з чим виникала необхідність у проведенні повторних операцій; необхідність їх у жінок була у п'ятеро нижчою. У 14,6% жінок та 27,7% чоловіків при повторних оглядах реєстрували неповну біохімічну ремісію, про що свідчили результати визначення концентрації КЦ у сироватці крові. У жінок поопераційна концентрація КЦ зменшувалася у 21 раз, у чоловіків у 3,7 раз. Водночас нормалізація поопераційної концентрації КЦ залежала від наявності віддалених метастазів чи неповної біохімічної ремісії. Суттєвіше ця залежність проявлялась у хворих чоловіків. Шестеро з 18 хворих чоловіків зі спорадичною МК померли; серед жінок летальність у 4 рази нижча. Середній термін, який пройшов між видаленням карциноми й смертю хворих чоловіків, був на 3 роки меншим, ніж у жінок. Водночас середній вік останніх був на 20 років більшим, ніж у померлих чоловіків. **Висновки.** Агресивніша поведінка МК у чоловіків (ніж у жінок) охоплює більший розмір пухлини, частішу інтра- та екстратиреоїдну інвазію, широкі метастазування в лімфатичні вузли шиї, частіше віддалене метастазування, вищий рівень КЦ у сироватці крові, часті післяопераційні рецидиви та вищу летальність. Для хворих жінок, які частіше хворіють на МК, ніж чоловіки, і для яких пік захворюваності припадає на 10 років пізніше, ніж у чоловіків, негативним чинником щодо перебігу хвороби може бути вік понад 60 років.

Ключові слова: спорадична медулярна карцинома щитоподібної залози, характеристики пухлин, кальцитонін, рецидиви, летальність, хворі різної статі.

Спорадична форма МК ЩЗ становить 75-80% усіх випадків МК, який, зважаючи на його рідкість, справедливо вважають орфанним захворюванням, а карциному, що виникає з парафолікулярних клітин ЩЗ, які мають походження від нервового гребінця, – нейроендокринною пухлиною [1]. Через нейроендокринне походження МК пухлинні клітини зберігають здібність до секреції низки біоактивних сполук, серед яких КЦ і раковомембрональний антиген є чутливими онкомаркерами МК; зміну їх концентрації в сироватці крові використовують як для діагностики МК, так і в період поопераційного ведення пацієнтів [2, 3].

З погляду біологічних характеристик спорадична МК ЩЗ є гетерогенним захворюванням зі змінною та непередбачуваною поведінкою, що асоціюється з гетерогенними генетичними порушеннями, які є причинами виникнення карцином. Клінічний перебіг МК варіює від надзвичайно млявої пухлини, яка може залишатися незмінною роками, до агресивного варіанта, за якого спостерігається високий рівень летальності.

Пухлинний патогенез МК, в основному, пов'язаний з активацією протоонкогена *RET* (REarranged-during-Transfection), який кодує трансмембранний білок, що належить до надродини кадгеринів, із функцією рецепторної тирозинкінази [4, 5]. Спадкові МК (20-25%) спричинені патогенними варіантами *RET* зародкової

лінії; вони присутні в усіх клітинах організму, успадковуються за автосомно-домінантним типом і поділяються на сімейну карциному та МК у складі синдрому множинної ендокринної неоплазії 2 типу (MEN2). У спорадичній МК генетичні зміни є соматичними, виникають *de novo* в окремих мутованих С-клітинах ЩЗ, виявляються лише в пухлині пацієнтів із негативним сімейним анамнезом. Спорадичні МК не пов'язані з ендокринними синдромами [2, 6].

Клінічні характеристики спорадичних МК ЩЗ здебільшого досліджені за карцином із мутаціями *RET*, проте навіть для них результати та висновки часто суперечливі. Так, дані про різницю частоти мутацій *RET* серед жінок та чоловіків неоднозначні: за одними, порівняно з чоловіками жінки, які мають МК ЩЗ, частіше є позитивними щодо онкогенних мутацій *RET* [7], тоді як за іншими, порівнюючи пацієнтів із мутацією *RET* M918T із хворими з іншими мутаціями *RET*, а також хворими з *RET/RAS* дикого типу, не було зазначено відмінностей у їх статі [8]. Такі ж різні висновки стосуються і частоти захворюваності на МК у жінок та чоловіків [9, 10], а також агресивності МК у хворих різної статі [11, 12].

Мета роботи – визначити онкологічні та клінічні характеристики хвороби в пацієнтів різної статі зі спорадичними МК ЩЗ.

Матеріал і методи

Для проведення досліджень була сформована когорта пацієнтів зі спорадичним МК ЩЗ, які були обстежені та прооперовані у хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2000-2024 рр. У когорту увійшло 66 хворих, із них 48 жінок у віці 14-74 років і 18 чоловіків у віці 26-83 років. Діагноз спорадичного МК ЩЗ базувався на даних анамнезу: відсутність у родині пацієнта хворих на рак ЩЗ, захворювань надниркових і парацитоподібних залоз та особливостей ознак зовнішнього вигляду, які мають діагностичне значення для спадкової МК. Рівень КЦ у сироватці крові членів родини хворих був у межах норми.

Ретроспективно дані про пацієнтів були отримані з клінічного реєстру хворих та включали вік, стать, розміри пухлин та їх класифікацію за системою TNM (8 редакція), наявність агресивних характеристик (мультифокальність, інвазія), супутнього ХАІТ, обсяг хірургічного втручання, рівень КЦ у сироватці крові до та після операції, кількість рецидивів, повторних операцій, а також поопераційний стан здоров'я (здорові, *prolongatio morbi*, померлі).

Наявність двох і більше пухлинних вогнищ ПК незалежно від локалізації (однобічна чи двобічна) визначали як мультифокальність. За ступенем інвазії на основі результатів патоморфологічних досліджень виділяли окремо капсульну, інтра- чи екстратиреоїдну. ХАІТ був підтверджений результатами патологоанатомічних експертиз про наявність лімфоцитарного тиреоїдиту. Не застосовували новітню класифікацію МК, що рекомендована нещодавно [13], бо необхідна інформація про відповідні характеристики, на яких базується поділ МК (високий/низький ступінь злоякісності), відсутня для більшості хворих, прооперованих у 2000-2020 рр.

Статистичну обробку даних проводили за використання критерію узгодженості розподілів χ^2 Пірсона (P_χ) та незалежного t-тесту (критерій Стьюдента, P_t). Статистичні розрахунки виконані при використанні пакета комп'ютерних програм «Statistica 12 by StatSoft, Inc.». Критичний рівень значущості приймали за 0,05.

Ретроспективний характер дослідження не потребує узгодження з Комісією з питань біоетики Інституту.

Результати та обговорення

Середній вік хворих жінок і чоловіків на момент діагностики МК суттєво не різнився (48,3 року і 50,4 року відповідно для жінок і чоловіків). Пік захворюваності в жінок припадає на вік 51-60 років, у чоловіків дещо раніше (на 41-50 років) (рис.). Співвідношення між кількістю хворих жінок і чоловіків становило 2,67:1.

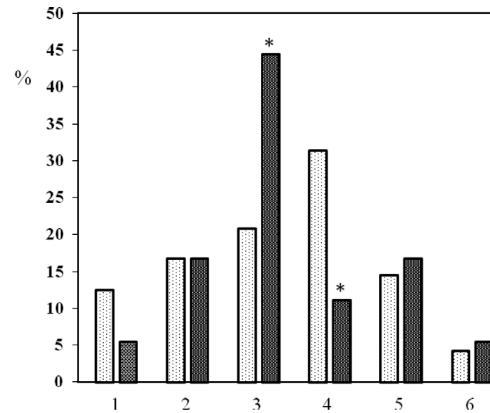


Рисунок. Розподіл хворих різної статі залежно від віку на момент діагностики МК ЩЗ.

Примітка. Світлі стовпчики – жінки, темні – чоловіки; 1 – до 30 років; 2 – 31-40 років; 3 – 41-50 років; 4 – 51-60 років; 5 – 61-70 років; 6 – 71 рік і більше. * – різниця за даними для жінок вірогідна ($P_\chi < 0,05$).

Figure. Distribution of patients of different sexes depending on age at the time of diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland.

Note. Light bars are women, dark bars are men; 1 – up to 30 years; 2 – 31-40 years old; 3 – 41-50 years old; 4 – 51-60 years old; 5 – 61-70 years old; 6 – 71 years and older. * – the difference with the data for women is significant ($P_\chi < 0,05$).

У хворих чоловіків порівняно з жінками розмір карцином суттєво більший ($34,4 \pm 0,98$ мм і $27,8 \pm 0,47$ мм відповідно в чоловіків і в жінок, $p < 0,001$). Це також підтверджено більшою часткою чоловіків у когорті (порівняно з відсотком жінок), які мали пухлини категорії Т3 і Т4, дещо меншою часткою хворих чоловіків із карциномами категорії Т1 і відсутністю таких із пухлинами категорії Т2 (табл. 1). Зазначаємо, що як у жінок, так і в чоловіків не реєстрували мікрокарцином.

У чоловіків МК утрічі частіше, ніж у жінок метастазували одночасно в центральні та латеральні лімфовузли шиї (N1ab) та у 18,5 раза частіше віддалено. Найчастіше віддалені метастази діагностували в печінці. Натомість у жінок у 2 рази частіше реєстрували неметастазуючі карциноми (див. табл. 1).

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Характеристики спорадичних МК ЩЗ у хворих різної статі, n (%)**Table 1.** Characteristics of sporadic medullary carcinomas of the thyroid gland in patients of different sexes, n (%)

Характеристики пухлин Tumor characteristics	Жінки Women (n=48)	Чоловіки Men (n=18)	P _x
Категорія: Category:			
T1	28 (58,3)	6 (33,3)	0,070
T2	13 (27,1)	0 (0,0)	0,013
T3	6 (12,5)	8 (44,4)	0,004
T4	1 (2,1)	4 (22,2)	0,005
N0	35 (72,9)	7 (38,8)	0,010
N1a	5 (10,4)	3 (16,7)	0,488
N1b	5 (10,4)	3 (16,7)	0,488
N1ab	3 (8,3)	5 (27,8)	0,017
N1a-N1ab	13 (29,1)	11 (61,2)	0,010
M	1 (2,1)	7 (38,9)	0,001
Мультифокальні Multifocal	3 (6,3)	0 (0,0)	0,277
Інвазія: Invasion:			
капсульна capsule	32 (66,7)	15 (83,3)	0,182
інтратиреоїдна intrathyroid	24 (50,0)	14 (77,8)	0,041
екстратиреоїдна extrathyroid	5 (10,4)	8 (44,4)	0,001
ХАІТ Chronic autoimmune thyroiditis	15 (31,3)	2 (11,1)	0,095

Частота мультифокальних спорадичних МК не різнилася серед чоловіків та жінок як і частота інвазії МК до капсули пухлини та наявності ХАІТ, тоді як інвазія пухлинних клітин у тканину ЩЗ та екстратиреоїдна інвазія зустрічалася частіше у хворих чоловічої статі (див. табл. 1). У всіх пацієнтів рівень КЦ у сироватці крові був вищим за верхню межу норми – від помірного підвищення до значного (табл. 2). У чоловіків середній рівень КЦ до операції був майже утричі вищим, ніж у жінок.

Таблиця 2. Концентрація КЦ у сироватці крові хворих різної статі зі спорадичною карциномою ЩЗ до та після видалення пухлини, пг/мл**Table 2.** Concentration of calcitonin in blood serum of patients of different sexes with sporadic carcinoma of the thyroid gland before and after tumor removal, pg/mL

Концентрація КЦ Concentration of calcitonin	Жінки Women (n=48)	Чоловіки Men (n=18)
До операції Before the operation	816,1±28,3	2372,4±214,9*
Після операції After surgery	37,9±4,4**	643,1±62,7**,**

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з відповідним показником у жінок, ** – $p < 0,001$ порівняно з відповідним показником до операції; референтний рівень КЦ у крові здорових осіб становить для чоловіків – не більше 9,4 пг/мл, для жінок – не більше 6,5 пг/мл.

Note. * – $p < 0,001$ compared to the corresponding indicator in women, ** – $p < 0,001$ compared to the corresponding indicator before surgery; the reference level of calcitonin in the blood of healthy individuals is no more than 9.4 pg/ml for men, and no more than 6.5 pg/ml for women.

Практично усім пацієнтам незалежно від статі була виконана тотальна тиреоїдектомія – у 97,9% жінок та 94,4% чоловіків (табл. 3). У п'ятої частини хворих жінок одночасно з тиреоїдектомією виконували лише лімфодисекцію центрального відсіку шиї, тоді як у чоловіків таку операцію не проводили. Натомість центральну та латеральну лімфодисекцію виконували в більшості хворих зі спорадичною МК ЩЗ.

У поопераційний період у третини хворих чоловіків відмічали рецидиви, у зв'язку з чим виникала необхідність у проведенні повторних операцій (селективна дисекція шиї, видалення метастазів середостіння); необхідність їх у жінок була в'ятеро нижчою. Двоє хворих чоловіків отримали сеанси променевої терапії на область шиї, а двоє приймають (і понині) інгібітори тирозинкінази – вандетаніб (Капрелса, 7 міс.) чи сунітініб (Сутент, 2,5 роки). Жінки поопераційне лікування не отримували. У 14,6% жінок та 27,7% чоловіків при повторних оглядах реєстрували неповну біохімічну ремісію, про що свідчили результати визначення концентрації КЦ у сироватці крові.

Назагал середній рівень КЦ у сироватці крові після оперативного видалення карциноми та дисекції лімфовузлів шиї був суттєво нижчим, ніж до операції: у жінок концентрація КЦ зменшувалася у 21 раз, у чоловіків у 3,7 раза (див.

Таблиця 3. Характер проведеного лікування хворих різної статі зі спорадичними МК ЩЗ, n (%)**Table 3.** The nature of the treatment of patients of different sexes with sporadic medullary carcinomas of the thyroid gland, n (%)

Клінічні показники Clinical indicators	Жінки Women (n=48)	Чоловіки Men (n=18)	P _x
Гемитиреоїдектомія/резекція ЩЗ Hemithyroidectomy/thyroid resection	1 (2,1)	1 (5,6)	0,490
Тотальна тиреоїдектомія Total thyroidectomy	4 (8,3)	2 (11,1)	0,726
Тиреоїдектомія та лімфодисекція * Thyroidectomy and lymphodissection *	9 (18,8)	0 (0,0)	0,048
Тиреоїдектомія та лімфодисекція ** Thyroidectomy and lymphodissection **	34 (70,8)	15 (83,3)	0,301
Рецидиви Relapses	1 (2,1)	6 (33,3)	<0,001
Повторні операції Repeat operations	2 (4,2)	4 (22,2)	0,023
Неповна біохімічна ремісія Incomplete biochemical remission	7 (14,6)	5 (27,7)	0,215
Поопераційне лікування *** Postoperative treatment ***	0 (0,0)	4 (22,2)	<0,001
Летальність Lethality	4 (8,3)	6 (33,3)	0,011

Примітка. * – центральна лімфодисекція, ** – центральна та латеральна лімфодисекція, *** – двоє хворих отримують таргетну терапію (до цього часу), двоє – отримували променеву терапію.

Note. * – central lymphodissection, ** – central and lateral lymphodissection, *** – two patients receive targeted therapy (so far), two – received radiation therapy.

табл. 2). Водночас нормалізація поопераційної концентрації КЦ залежала від наявності віддалених метастазів чи неповної біохімічної ремісії. Суттєвіше ця залежність проявлялась у хворих чоловіків. Так, рівень КЦ у крові хворих чоловіків, які не мали цих чинників у поопераційний період, становив $2,80 \pm 0,35$ пг/мл, тоді як за наявності неповної біохімічної ремісії – $88,3 \pm 12,9$ пг/мл, а в разі віддалених метастазів – $1511,6 \pm 207,1$ пг/мл. Для жінок рівень КЦ у крові хворих, які не мали ускладнень, становив $2,23 \pm 0,35$ пг/мл, за наявності неповної біохімічної ремісії – $41,4 \pm 0,5$ пг/мл.

На жаль, шестеро з 18 хворих чоловіків зі спорадичною МК померли; серед жінок летальність у 4 рази нижча (див. табл. 3). Середній термін, який пройшов між видаленням карциноми й смертю хворих становив для жінок $7,8 \pm 0,4$ року, для чоловіків $5,0 \pm 0,6$ року ($<0,01$).

МК ЩЗ – рідкісний тип нейроендокринного новоутворення, є третьою за поширеністю карциномою ЩЗ після папілярної та фолікулярної [2]. Відсоток хворих із МК серед усіх пацієнтів із тиреоїдними карциномами, які обстежені та проліковані в Інституті за тривалий період (1997-2015 рр.), становила 1% [14].

Відомо, що, назагал, для тиреоїдного раку характерним є чітке переважання хворих жінок, але для МК у більшості робіт зазначена відсутність суттєвих переваг кількості хворих жіночої статі [15, 16]. З іншого боку, у деяких серіях встановлено, що співвідношення між кількістю хворих чоловіків і жінок є на користь останніх – 2,3:1-4:1 [17, 18] чи МК зустрічається частіше в чоловіків, ніж у жінок (0,41:1 чи 0,73:1 [10, 19]. За нашими даними, жінки зі спорадичними МК ЩЗ все ж мають кількісну перевагу над чоловіками (2,67:1); вірогідних змін у співвідношенні кількості жінок і чоловіків залежно від віку пацієнтів не спостерігали.

Спорадичні МК зазвичай виникають після 30 років, пік захворюваності припадає на п'яте-шесте десятиліття життя [20, 21]. Наші результати підтверджують ці висновки, уточнюючи, що пік захворюваності в чоловіків настає на 10 років раніше, ніж у жінок.

При стратифікації за статтю ми з'ясували, що хворі чоловіки мають більші за розміром карциноми, вищі категорії пухлин Т (Т3 і Т4), частішу інтра- та екстратиреоїдну інвазію пухлинних клітин, частіше широке метастазування МК у лімфовузлі ший (N1ab), а також віддалене (переважно в печінку), вищий середній доопераційний базальний рівень КЦ у сироватці крові, ніж у жінок. Подібні дані, а саме вищу в чоловіків концентрацію КЦ, частішу екстратиреоїдну інвазію пухлини та частіші метастази в більшу кількість лімфовузлів ший отримані іншими, які зазначають, що ця різниця не суттєва в пацієнтів із дуже маленькими (≤ 5 мм) пухлинами ЩЗ, але стає очевидною за МК розміром 5-40 мм. Статеві відмінності є найзначнішими для частоти метастазування й меншими для екстратиреоїдної інвазії. У разі великих пухлин (>40 мм) статеві різниця зазначених характеристик

Оригінальні дослідження

зникала [18]. У когорті, яка досліджена нами, мікрокарцином не було ні у хворих жінок, ні в чоловіків, а статеві відмінності, навпаки, найзначнішими були для частоти екстратиреоїдної інвазії (4,2 раза) і меншими для метастазування (2,1 раза).

Результати аналізу, який проведений нами, підтверджує також висновок, що чоловіча стать є прогностичним чинником не тільки щодо інтенсивності метастазування в лімфовузли, але й щодо виникнення рецидиву та/чи смерті [22, 23]. Підтверджують агресивнішу поведінку МК у чоловіків дані, що в групі пацієнтів із МК високого ступеня злоякісності співвідношення жінки : чоловіки було на користь чоловіків (0,57:1), а в групі МК низького ступеня злоякісності, навпаки, частка жінок значно переважувала (5,33:1). При цьому в першій групі відсоток рецидивів у 15 разів перевищував такий у другій, що збігається з нашими результатами. У групі, де більшість була за чоловіками, спостерігали також частішу судинну інвазію й десмоплазію; останню розглядають як маркер метастазування карцином [11]. Вважають, що переважання чоловіків у характеристиках агресивності МК значною мірою зумовлене біологічними чинниками, з'ясування яких потребує подальших досліджень [18]. Водночас згідно з іншими повідомленнями, жінки частіше мають більш прогресуючу стадію захворювання і більш несприятливий клінічний розвиток хвороби, що підтверджувалося частішим виникненням рецидивів [12, 24].

Летальність серед чоловіків із МК ЩЗ у декілька разів вища, ніж серед хворих жінок, при цьому термін, що пройшов між видаленням карциноми й смертю в чоловіків майже на 3 роки був коротшим. Зазначимо, що в п'ятьох із шести померлих чоловіків МК метастазувала віддалено, тоді як це не спостерігали серед померлих жінок. Водночас середній вік останніх був на 20 років більшим (66,5 року), ніж у померлих чоловіків (46,1 року). Про несприятливий клінічний розвиток хвороби саме в жінок, вік яких перевищує 55 років, сповіщали раніше [12, 24].

Окремо необхідно зазначити, що й дотепер у літературі існує думка, що діти та підлітки не хворіють на спорадичну МК ЩЗ [25, 26]. Проте ця усталена теза в останні роки почала піддаватися сумніву. У 2024 році опублікована робота групи дослідників із Галле-Вітенбергського університету ім. Мартина Лютера (Німеччина), в якій наведені результати ретроспективного порівняльного

дослідження лікування пацієнтів із МК ЩЗ впродовж 30-річного періоду. Серед 1252 хворих 107 (8,5%) були у віці до 18 років і лише четверо з них у віці 14-17 років мали спорадичну форму хвороби, що підтверджено результатами генетичних досліджень. Автори зробили висновок, що спорадична МК ЩЗ є винятком у дитинстві (чи взагалі виникає?) та рідкістю в підлітковому віці без залежності від статі. Вона проявляється як захворювання *de novo* і на момент встановлення діагнозу може мати таке ж широке метастазування, як і спадкові карциноми категорії найвищого ризику [27].

Про рідкісну можливість виникнення спорадичної МК у дітей і підлітків свідчать також надсучасні дані про 20 хворих (9 жіночої статі) у віці 10-21 рік, які входили в когорту, що містила пацієнтів, прооперованих впродовж 60 років. Діагноз «спорадична МК» ставили за клінічними характеристиками, концентрація КЦ у крові цих хворих суттєво перевищувала таку порівняно з хворими з MEN2. Переважна більшість хворих мали категорію пухлини T2N1b [28].

У когорті, що досліджена нами, є дві пацієнтки у віці 14 років. В одному випадку МК кваліфікована як пухлина категорії T2N0M0, у другому – T2N1bM0. Обидві пухлини без екстратиреоїдної інвазії, із високим доопераційним рівнем КЦ у сироватці крові; у другому випадку МК мультифокальна. Після операції в обох пацієнток зареєстровано біохімічне виліковування, без рецидивів. Схоже, що наше повідомлення також сповіщає про рідкісні випадки виникнення спорадичної МК ЩЗ у підлітків.

Висновки

1. Результати ретроспективного дослідження характеристик спорадичної МК ЩЗ у пацієнтів різної статі свідчать, що МК у чоловіків є суттєво агресивнішими, ніж у жінок. Агресивна поведінка МК у хворих чоловічої статі охоплює більший розмір пухлини, частішу інтра- та екстратиреоїдну інвазію, широке метастазування в лімфатичні вузли шиї, віддалені метастази, вищий рівень КЦ у сироватці крові, часті післяопераційні рецидиви й вищу летальність.

2. Для хворих жінок, які частіше хворіють на МК, ніж чоловіків, і для яких пік захворюваності припадає на 10 років пізніше, ніж у чоловіків, негативним чинником щодо перебігу хвороби може бути вік понад 60 років.

Список використаної літератури

- Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):115-54. doi: 10.1007/s12022-022-09708-2.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
- Corsello A, Ramunno V, Locantore P, Pacini G, Rossi ED, Torino F, et al. Medullary thyroid cancer with ectopic Cushing's syndrome: a case report and systematic Review of detailed cases from the literature. *Thyroid.* 2022 Nov;32(11):1281-98. doi: 10.1089/thy.2021.0696.
- Ciampi R, Romei C, Ramone T, Prete A, Tacito A, Cappagli V, et al. Genetic landscape of somatic mutations in a large cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas studied by next-generation targeted sequencing. *iScience.* 2019 Oct 25;20:324-36. doi: 10.1016/j.isci.2019.09.030.
- Elisei R, Tacito A, Ramone T, Ciampi R, Bottici V, Cappagli V, et al. Twenty-five years experience on RET genetic screening on hereditary MTC: an update on the prevalence of germline RET mutations. *Genes (Basel).* 2019 Sep 10;10(9):698. doi: 10.3390/genes10090698.
- Kiesewetter B, Riss P, Scheuba C, Raderer M. How I treat medullary thyroid cancer. *ESMO Open.* 2021 Jun;6(3):100183. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100183.
- Prabhash K, Saldanha E, Patil V, Bal M, Reddy P S, Sanjeev A, et al. *RET* alterations differentiate molecular profile of medullary thyroid cancer. *JCO Precis Oncol.* 2024 May;8:e2300622. doi: 10.1200/PO.23.00622.
- Shirali AS, Hu MI, Chiang YJ, Graham PH, Fisher SB, Sosa JA, et al. Next-generation sequencing in sporadic medullary thyroid cancer patients: mutation profile and disease aggressiveness. *J Endocr Soc.* 2024 Apr 24;8(6):bvae048. doi: 10.1210/jendso/bvae048.
- Carvalho T, Ferreira MM, Madeira J, Lopes S, Saraiva J, Oliveira P, et al. Medullary thyroid carcinoma – a 22-year case series from a tertiary hospital center [abstract]. In: *Endocrine Abstracts.* 2024;99. Abstracts of the 26th European Congress of Endocrinology; 2024 May 11-14; Stockholm, Sweden. Bristol (UK): Bioscientifica; 2024. p. doi: 10.1530/endoabs.99.EP795.
- Caillé S, Debreuve-Theresette A, Vitellius G, Deguelte S, La Manna L, Zalzal M. Medullary thyroid cancer: epidemiology and characteristics according to data from the Marne-Ardenne Register 1975-2018. *J Endocr Soc.* 2024 May 13;8(6):bvae084. doi: 10.1210/jendso/bvae084.
- Ruz-Caracuel I, Caniego-Casas T, Alonso-Gordoa T, Carretero-Barrio I, Ariño-Palao C, Santón A, et al. Transcriptomic differences in medullary thyroid carcinoma according to grade. *Endocr Pathol.* 2024 Sep;35(3):207-18. doi: 10.1007/s12022-024-09817-0.
- Giusca SE, Andriescu EC, Caruntu ID, Ciobanu D. Clinicopathological profile of medullary thyroid carcinoma-could we predict aggressive behavior? *Biomedicines.* 2023 Jan 3;11(1):116. doi: 10.3390/biomedicines11010116.
- Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al. International medullary thyroid carcinoma grading system: a validated grading system for medullary thyroid carcinoma. 2022 Jan 1;40(1):96-104. doi: 10.1200/JCO.21.01329.
- Трощко МД, Гуда ББ, Пушкарёв ВМ, Ковзун ОІ, Терехова ГМ, Пушкарёв В.В. Рак щитоподібної залози: етіопатогенез, діагностика та лікування: монографія. Біла Церква: Час Змін Інформ, 2023. 776 с. (Tronko MD, Guda BB, Pushkarev VM, Kovzun OI, Terekhova GM, Pushkarev VV. Thyroid cancer: etiopathogenesis, diagnosis and treatment: monograph. Bila Tserkva: Chas Zmin Inform, 2023. 776 p. Ukrainian).
- Zhang H, Zhang D, Sui C, Li J, Li C, He Q, et al. Does pretreatment elevated calcitonin level cause the poor prognosis in patients with medullary thyroid cancer? *Ann Transl Med.* 2022 Jun;10(12):709. doi: 10.21037/atm-22-2737.
- de Oliveira DHA, Huning LP, Belim MC, Rodrigues PF, Nagai HM, Graf H. Is there a place for measuring serum calcitonin prior to thyroidectomy in patients with a non-diagnostic thyroid nodule biopsy? *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 1;65(1):40-8. doi: 10.20945/2359-3997000000320.
- Broecker-Preuss M, Simon D, Fries M, Kornely E, Weber M, Vardarli I, et al. Update on calcitonin screening for medullary thyroid carcinoma and the results of a retrospective analysis of 12,984 patients with thyroid nodules. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 17;15(8):2333. doi: 10.3390/cancers15082333.
- Machens A, Bensch C, Wickenhauser C, Dralle H, Lorenz K. Comparing nodal with primary tumor desmoplasia uncovers metastatic patterns in multiple endocrine neoplasia 2B. *Eur J Endocrinol.* 2024 Jan 3;190(1):K21-25. doi: 10.1093/ejendo/lvad177.
- Li P, Ding Y, Liu M, Wang W, Li X. Sex disparities in thyroid cancer: a SEER population study. *Gland Surg.* 2021 Dec;10(12):3200-10. doi: 10.21037/gs-21-545.
- Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, Mikula A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the diagnosis and management of medullary thyroid cancer: what has changed in recent years? *Cancers (Basel).* 2022 Jul 27;14(15):3643. doi: 10.3390/cancers14153643.
- Fugazzola L. Medullary thyroid cancer – an update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jan;37(1):101655. doi: 10.1016/j.beem.2022.101655.
- Zhou TH, Zhao LQ, Zhang Y, Wu F, Lu KN, Mao LL, et al. The prediction of metastases of lateral cervical lymph node in medullary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 17;12:741289. doi: 10.3389/fendo.2021.741289.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Fukushima M, Miya A. Static prognostic factors and appropriate surgical designs for patients with medullary thyroid carcinoma: the second report from a single-institution study in Japan. *World J Surg.* 2018 Dec;42(12):3954-66. doi: 10.1007/s00268-018-4738-z.
- Gogna S, Goldberg M, Samson D, Gachabayov M, Felsenreich DM, Azim A, Dong XDE. Medullary thyroid cancer in patients older than 45-epidemiologic trends and predictors of survival. *Cancers (Basel).* 2020 Oct 26;12(11):3124. doi: 10.3390/cancers12113124.
- Elisei R, Matrone A, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Bottici V, et al. Fifty years after the first description, MEN 2B syndrome diagnosis is still late: descriptions of two recent cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jul 1;104(7):2520-6. doi: 10.1210/je.2018-02102.
- Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1517-25. doi: 10.1056/NEJMoa012915.
- Machens A, Lorenz K, Weber F, Dralle H. Oncological features of sporadic vs. hereditary pediatric medullary thyroid cancer. *Endocrine.* 2024 Sep;85(3):1091-5. doi: 10.1007/s12020-024-03959-1.
- Hensley SG, Hu MI, Bassett RL, Ying AK, Zafereo ME, Perrier ND, et al. Pediatric medullary thyroid carcinoma: clinical presentations and long-term outcomes in 144 patients over 6 decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Aug 13;109(9):2256-68. doi: 10.1210/clinem/dgae133.

Список скорочень

- КЦ** – кальцитонін
МК – медулярна карцинома
ХАІТ – хронічний автоімунний тиреоїдит
ЩЗ – щитоподібна залоза

Clinical and oncological characteristics of sporadic medullary thyroid carcinoma in patients of different sexes

B.B. Guda, I.I. Komisarenko

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

Abstract. Sporadic medullary thyroid carcinoma (MTC) is a heterogeneous orphan disease with a variable and unpredictable course associated with heterogeneous genetic disorders, in

Оригінальні дослідження

particular the different role of somatic mutations of the *RET*, *RAS* genes, as well as mutated variants of other genes, which are the causes of carcinomas. The clinical course of MTC varies from an extremely indolent tumor, which can remain unchanged for years, to an aggressive variant with a high mortality rate. One of the reasons for such features is considered to be the difference in the frequency of gene mutations among women and men and, therefore, the influence of gender on the aggressiveness of MTC. **The aim** is to determine the oncological and clinical characteristics of the disease in patients of different sexes with sporadic thyroid cancer. **Material and methods.** Clinical data of 66 patients with sporadic MTC were analyzed retrospectively. Patient data included age, sex, tumor size and TNM classification, presence of aggressive characteristics, concomitant chronic autoimmune thyroiditis (CAIT), extent of surgical intervention, preoperative and postoperative serum calcitonin (Ctn) levels, number of relapses, repeated operations, and as well as postoperative health status (healthy, prolongatio morbi, deceased). **Results.** The peak incidence in women occurs at the age of 51–60 years, in men – 10 years earlier. In male patients, the size of carcinomas is significantly larger than in females, which is also confirmed by a higher proportion of men in the cohort who had tumors of the T3 and T4 categories. In men, MCs metastasize simultaneously to the central and lateral lymph nodes of the neck (N1ab) three times more often than in women and are removed 18.5 times more often (most often to the liver). The frequency of multifocal sporadic MCs does not differ among men and women, as well as the frequency of MC invasion into the tumor capsule and the presence of CAIT, whereas intra- and extrathyroidal invasion was more common in male patients. In all patients the preoperative serum Ctn level was above the upper limit of normal; in men it was almost three times higher than in women. Almost all patients, regardless of gender, underwent total thyroidectomy simultaneously with central and lateral lymph node dissection, however, in in one fifth of female patients, lymph node dissection was limited to the central neck compartment only (in men, such an operation was not performed). In the postoperative period, relapses were noted in one third of male patients, which necessitated repeated operations; the need for them in women was five times lower. Incomplete biochemical remission was recorded in 14.6% of women and 27.7% of men during follow-up examinations, as evidenced by the results of determining the Ctn concentration in the blood serum. In women, the postoperative concentration of Ctn decreased by 21 times, in men by 3.7 times. At the same time, normalization of the postoperative concentration of Ctn depended on the presence of distant metastases or incomplete biochemical remission. This dependence was manifested more significantly in male patients. Six out of 18 male patients with sporadic medullary carcinoma died; among women, the mortality rate is 4 times lower. The average time between carcinoma removal and death of male patients

was 3 years less than that of female patients. At the same time, the average age of the latter was 20 years older than that of the deceased male patients. **Conclusions.** The more aggressive behavior of MTC in men (than in women) includes larger tumor size, more frequent intra- and extrathyroidal invasion, extensive neck lymph node metastasis, more frequent distant metastasis, higher serum Ctn levels, frequent postoperative recurrences, and higher mortality. For female patients, who suffer from MTC more often than men, and for whom the peak incidence occurs 10 years later than in men, a negative factor in the course of the disease may be age over 60 years.

Keywords: sporadic medullary thyroid carcinoma, characteristics of tumors, calcitonin, relapses, mortality, patients of different sexes.

Для цитування: Гуда ББ, Комісаренко ІІ. Клініко-онкологічні характеристики спорадичних медулярних карцином щитоподібної залози у хворих різної статі. Ендокринологія. 2024;29(4):355-362. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.355.

Адреса для листування: Гуда Богдан Богданович, bguda@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Комісаренко Ігор Ігорьович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X.

Особистий внесок: Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних літератури, написання статті; Комісаренко І.І. – збір та аналіз даних літератури, підготовка й оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

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

Стаття: надійшла до редакції 11.11.2024 р.; перероблена 20.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Guda BB, Komisarenko II. Clinical and oncological characteristics of sporadic medullary thyroid carcinoma in patients of different sexes. Endokrynologia. 2024;29(4):355-362. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.355.

Correspondence address: Guda Bogdan Bogdanovich, bguda@ukr.net; 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: Guda Bogdan Bogdanovich, Dr Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Komisarenko I.I., Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X.

Personal contribution: Guda B.B. – research concept and design, literature data analysis, article writing; Komisarenko I.I. – collection and analysis of literature data, preparation and design of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received November 11, 2024; revised November 20, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.

Cytological prediction of thyroid cancer aggression as a new promising direction in clinical thyroidology

H.V. Zelinska

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

Abstract. Despite the favorable prognosis for most patients with papillary thyroid cancer (PTC) there are problems of timely prediction of aggressive subtypes, metastasis, radioiodine resistance (RIR) of PTC, differentiation of indolent from aggressive forms of microcarcinomas, since the treatment tactics depend on this. This report considers a new direction in the development of clinical thyroidology – cytological prediction of aggression and RIR of PTC. **The aim** was to analyze the literature data and present the results of our own studies on the determination of cytological manifestations of aggression and RIR of PTC, which will allow us to develop effective methods for early preoperative prediction of tumor aggression, which will help determine adequate treatment tactics. **Material and methods.** A review of literature sources was conducted, and the data of our own studies were analyzed. Methods of cytological and immunocytochemical examinations of PTC and their metastases smears obtained as a result of fine-needle aspiration biopsy (FNAB) were used. **Results.** Literature data indicate that the latest approach in thyroidology is the determination of certain cytological features (adhesive properties of cells, architecture of cell layers, nuclear-cytoplasmic ratio, presence of atypical histiocytoid cells, multinucleated cells of the foreign body type) as prognostic factors. We have conducted for the first time a comprehensive cytological and immunocytochemical studies of PTC and their metastases punctates of patients with the development of aggression and RIR compared to patients with a positive effect of radioiodine therapy (RIT). This allowed us to propose a decrease in the expression of thyroid peroxidase (TPO), high expression of cytokeratin 17 (CK17) and the emergence of special cellular phenotypes as cytological markers for predicting aggression and RIR of PTC. **Conclusions.** The results of the analysis of literary data and our own studies demonstrate fundamentally new possibilities for using the method of cytological examination of the FNAB material for PTC.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, aggression, metastasis, radioiodine-resistant metastases, cytological prediction

PTC is the most common subtype of thyroid cancer, accounting for 80-85% of all thyroid cancers. Patients with differentiated thyroid cancer have a favorable prognosis, with the majority (>95%) surviving for more than 20 years thanks

to an effective treatment protocol based on thyroidectomy followed by RIT [1]. However, some subtypes of PTC exhibit aggressive behavior and poor prognosis. Regional metastases to the cervical lymph nodes occur in 30–50% of patients with

Огляди

PTC, leading to regional tumor recurrence and mortality. The recurrence rate in PTC patients is as high as 25%, according to long-term follow-up statistics [2, 3]. The vast majority of patients with recurrence require surgical reoperations, which is costly and a cause of physical loading for the patient. In addition, reoperation increases the risk of postoperative complications, such as damage to the recurrent laryngeal nerve and temporary or permanent hypoparathyroidism [4]. Therefore, identifying factors that predict lymph node metastasis (LNMs) and recurrence of PCT can significantly help in the diagnosis, treatment, and postoperative monitoring of patients. Preoperative detection of LNMs is crucial for planning PCT surgery. Currently, ultrasound is the best method for screening thyroid and cervical lymph nodes [5]. However, only 20-40% of patients with cervical lymph node metastases can be diagnosed preoperatively by ultrasound [6]. Previous studies have shown that cervical lymph node metastases correlate with histopathological features of PCT, such as lymphatic invasion, the presence of psammomatous bodies, micropapillary structures, discohesive tumor cells, Hobnail and tall cells [7, 8]. However, these histopathological features can be identified in surgical specimens after surgery. A small proportion of PCT shows aggressive clinical behavior, such as high rates of extracapsular invasion (ECI), multifocality, regional and distant metastases, and recurrences [9]. Some aggressive types of PCT are recognized by the World Health Organization as biologically aggressive variants, which include tall-cell, columnar-cell, solid, Hobnail, diffuse-sclerosing, even some non-aggressive subtypes (classical or follicular subtype) can also exhibit aggressive clinical behavior [10]. A serious problem is the presence of aggressive variants among thyroid microcarcinomas, which are important to differentiate from indolent papillary microcarcinomas to determine the tactics of therapy. Therefore, the issue for early prediction of aggressive PTC behavior in order to determine adequate therapy is extremely relevant.

Currently, there are different staging systems for PTC, based on which their behavior is predicted. According to the AMES (age, metastases, extension, size) system, the main prognostic factors are the patient's age, the presence of distant metastases at the time of observation, extrathyroidal extension, and tumor size. According to this system, patients under 40 (men) or 50 (women) years of

age with no distant metastases and patients of any age with carcinoma <5 cm, without extrathyroidal extension and microinvasive follicular histology are classified as a low-risk group, and other patients as a high-risk group. Relapse-free survival rate in patients in the low-risk group is 98.2%, and the recurrence rate is 5.0%, while for high-risk groups these figures are 54.0% and 55.0%, respectively [11]. Another staging system, AGES (age, grade, extension, size), is based on such parameters as age, tumor extension, its size, and histological class. For the low-risk group, 25-year survival is 87%, for the high risk group – 35%. The MACIS (metastases, age, completeness of resection, invasion, size) system takes into account the presence of distant metastases, the patient's age, tumor size, and extrathyroidal extension [12]. In 2009, the American Thyroid Association proposed the TNM (tumor, node, metastases) prognostic system, which classifies patients into very low-risk groups (unifocal, intrathyroid $T_{1a}N_0M_0$), intermediate ($T_{1b}N_0M_0$, $T_2N_0M_0$, or multifocal $T_1N_0M_0$) and the high risk ones (T_3 or T_4N_1 , or M_1). The high risk group based on the extrathyroidal tumor extension is divided into intermediate-risk (minimal extrathyroidal extension, N1) and high-risk (massive extrathyroidal extension, M1, incomplete tumor resection) subgroups [13]. Identification of prognostic factors and formation of risk groups of differentiated thyroid cancers helps to formulate individual rational therapeutic approaches that allow avoiding costly unnecessary treatment, but adding really necessary stages. In addition, molecular markers are used for preoperative prediction of differentiated thyroid cancer behavior, on the basis of which risk groups are formed and more or less aggressive surgical tactics are used.

The most important histological factors for tumor behavior are extrathyroidal extension, vascular invasion, tumor size and its multicentric growth. Extrathyroidal extension is considered an independent unfavorable factor for tumor behavior and patient survival. Patients with minor tumor extension (T3) have a better prognosis compared to those with significant extension (T4) into the trachea, larynx, and esophagus. For patients with extrathyroidal extension of PTC, the risk of relapse and death is higher than for patients without such extension [14, 15]. Detailed studies have demonstrated an association of extrathyroidal tumor extension with factors that coordinate the regulation of genes involved in the organization of the extra-

cellular matrix, with genes important for iodine transport (SLC5A5 and SLC26A4) [16, 17]. Vascular invasion is considered an important predictor of the distant metastasis development and the effectiveness of RIT for Hurtle cell, follicular, and poorly differentiated thyroid cancers [18]. Tumor size is also the most important prognostic factor for the TC behavior. Its increase correlates with an increase in the frequency of local relapses and negatively affects the patient survival. The presence of distant metastases is also considered an independent prognostic factor. In addition, it is noted that patients with multicentric papillary carcinomas have an older age, a higher TNM stage, and a higher relapse rate than patients with unifocal PTC. Patients with multicentric papillary microcarcinoma demonstrate a higher relapse rate and mortality than patients with unifocal microcarcinoma [18, 19]. The prognostic value of histological classification of tumors was compared with a combined assessment of key histological features, such as severe nuclear atypia, vascular invasion, i.e. with histological class. It turned out that the subclassification of PTC does not have a high prognostic value, while histological class is an important independent marker. The presence of tumor necrosis in histological samples reflects not only tumor biology, but also provides additional valuable information regarding the prognosis. The prognostic value increases if both the subclassification and histological class of the tumor are taken into account. There is evidence that the prognostic value of subclassifications may be low in cases of heterogeneous structure of carcinomas. Other authors believe that the amount of aggressive component of thyroid cancer (insular or poorly differentiated) is important for the prognosis [20, 21]. Thus, there are different staging PTC systems (AMES, AGES, MACIS, TNM), based on which the prognosis of the disease course is carried out, which are based on general clinical characteristics of patients and histological characteristics of tumors. In this case, the prognosis of tumor behavior is carried out at the postoperative stage, when it is impossible to change the approach to surgical intervention.

Since surgical treatment of PTC is currently reduced to a minimum, individual preoperative assessment of thyroid carcinoma aggression is an important component in determining the extent of surgical resection. Due to prophylactic lymphadenectomy, even lymph nodes that do not have me-

tastases are often resected. As a result, the operation volume is unjustifiably increased and problems such as hypocalcemia and recurrent laryngeal nerve damage arise; therefore, debates on the effectiveness and necessity of prophylactic lymphadenectomy continue [4]. While prophylactic removal of central clinically negative (cN0) lymph nodes in PTC was recommended in the previous 2016 American Thyroid Association guidelines, it is no longer recommended in the revised 2009 and 2015 American Thyroid Association guidelines [1, 22].

Therefore, if the required surgical volume could be determined by predicting the LNMs before surgery, it would be possible to select the optimal surgical method for each patient in more detail and reduce various side effects associated with prophylactic lymphadenectomy. It is very important to differentiate aggressive from indolent PTCs at the preoperative stage, which will allow developing an appropriate treatment plan, that include more aggressive surgery, adjuvant therapy and closer surveillance. Intraoperative diagnostics cannot help to determine the exact subtype of PTC and has a high rate of false-negative results of LNMs [23, 24]. At the same time, cytological diagnostics of FNAB material has become widespread and is used as the most effective tool for early preoperative diagnostics of benign and malignant tumors [1, 25, 26]. Previously, the main tasks of cytological diagnostics were differential diagnostics of benign and malignant neoplasms, diagnostics of lymphoproliferative and metastatic processes. Currently, there are much more modern possibilities of cytological diagnostics, in particular, preoperative prediction of tumor behavior, on the basis of which adequate therapy is developed for each specific tumor. The capabilities of the cytological method are significantly increased by the use of immunocytochemical research. There are many examples of successful preoperative prediction of tumor behavior for the selection of adequate therapy using material obtained by FNAB of malignant neoplasms of various localizations (determination of the hormonal status of breast tumors, differential diagnostics of lymphomas etc.) [27]. Fundamentally new possibilities for the use of pancreatic cancer smears material for testing targeted anticancer drugs in culture are shown. Similar approaches are also being developed for anaplastic thyroid cancer [29]. The latest approach in thyroidology is the analysis of certain cytological features of epithelial cells (structure of

Огляди

nuclei and cytoplasm, adhesive properties of cells, cellularity of the smears, architecture of cell sheets, nuclear-cytoplasmic ratio), as well as background cytological processes (the presence of histiocytes, macrophages, multinucleated foreign body cells, the presence of lymphoid infiltration) as prognostic factors of thyroid tumor aggression [30]. Many studies have been conducted on the prognostic LNM factors, since it is their presence that affects the volume of surgical intervention [31, 32]. Y. Zhu et al. using univariate and multivariate analysis using logistic regression identified important cytomorphological features that correlate with some clinicopathological indicators in patients with PTC. The results obtained after analyzing studies conducted in 216 patients showed that cellularity, intranuclear pseudoinclusions, cell adhesion, nuclear size and nuclear pleomorphism were strong predictors of some clinicopathological parameters such as ECI and the LNM presence, while lymphocytes, membrane nuclear regularity and multinucleated giant cells were not prognostic factors [30].

It is known that the adhesive properties of epithelial cells differ in benign and malignant tumors. If in benign tumors the epithelial cells are closely connected to each other, then in malignant tumors the cells lose this adhesive connection, which allows them to separate more easily from the epithelial layer and be ready for migration and metastasis. Cytological assessment of the cell adhesion (degree of aggregation) and the amount of cytoplasm in the cell smears is carried out using a scoring system from 0 to 2. Adhesion score 0 means the presence of predominantly small epithelial layers in the smears and the absence of individual isolated cells. Adhesion score 1 is assigned to smears containing several isolated cells or small epithelial layers. Adhesion score 2 (in this case the adhesive properties of the cells are lost) is assigned to preparations with the presence of predominantly isolated epithelial cells, or the presence of solid cell clusters. Multivariate logistic regression analysis demonstrated that ECI was present in a greater number of patients with a cell adhesion score of 2 than in those with an adhesion score of 0 ($P=0.002$, $OR=5.248$), but there was no significant difference between patients with an adhesion score of 1 and 0. This meant that for PTC, including microcarcinomas, the ECI possibility increases significantly in the presence of predominantly isolated thyrocytes, i.e., epithelial cells with loss of adhesive properties. These studies made it

possible to propose prognostic models of LNM using cytological characteristics in PTC smears. The LNM rates in patients with scores of 2, 1, and 0 were 62.7% (52/83), 31.3% (21/67), and 3.9% (3/76), respectively, i.e., with a gradual decrease in cellular adhesion of PTC, the incidence of LNM increases accordingly. This is of great practical importance in clinical work for making clinical decisions, for example, regarding the need for prophylactic lymph node dissection. The next cytological characteristic that the researchers focused on was the amount of cytoplasm in thyrocytes: scanty (score 0), medium (score 1), and abundant (score 2). The LNM rates of patients with scanty, medium and abundant cytoplasm were 16.7% (15/90), 32.2% (19/59) and 54.5% (42/77), respectively. This may be typical for some aggressive subtypes of PTC with frequent metastasis to the lymph nodes, such as diffuse sclerosing, tall cell, and columnar cell subtypes, the cells of which are characterized by a large amount of cytoplasm. That is, a large amount of cytoplasm in epithelial cells may indicate increased invasiveness of tumors. Thus, such cytomorphological features as cell adhesion and the amount of cytoplasm may be a valuable tool for identifying ECI or LNM in patients with PTC, including the T1 variant (microcarcinomas).

The next promising cytologic factors for predicting thyroid carcinoma behavior were atypical histiocytoid cells and multinucleated giant cells [33]. AHCs detected in FNA material of thyroid and LNM tumors are tumor cells that have a histiocytoid or epithelioid appearance, dark to vesicular nuclei, and abundant cytoplasm [34, 35]. M. Canepa et al. reported that AHCs were identified in 68% FNA of PTC involving cervical lymph node metastases [34]. In their study, AHCs were identified in 122 (55.0%) of 222 aspirates in primary PTC and found a significant correlation between their presence in PTC and LNM smears after surgical resection. Thus, it was suggested that AHCs in FNA of primary PTC do not simply represent cystic variants of PTC, but serve as potential biomarkers for predicting LNM. Studies have shown that BGCs are associated with larger tumor size and extrathyroidal extension of PTC [36]. As a result of the studies conducted, it was shown that cytomorphological characteristics such as AGCs and BGCs observed in FNA material of PTC were significantly correlated with LNM ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). In multivariate logistic re-

gression analysis, AGCs (OR, 2.761; $p=0.005$) were a significant factor associated with LNM [33]. We have contributed to preoperative tumor prognosis by developing new effective methods for preoperative prognosis of PTC behavior for the first time. The problem of diagnosis and treatment of PTC is RI-resistant metastases (RIRM), the cells of which lose the ability to accumulate RI, which occur in 2-25% of cases. At the same time, the average median survival of patients with distant RIRM is only 2.5–3.5 years [37, 38]. Delay in detection of metastases significantly worsens survival rates of patients with thyroid cancer, so it is important to have the ability to predict the RIRM development early for possible prevention of their appearance or for timely detection. The earliest way to predict RIRM of PTC is preoperative cytological prediction using FNA material. In world practice, molecular genetic methods, such as detection of BRAF gene mutations, are used to predict the thyroid carcinoma behavior on preoperative material. However, these methods are very expensive and can hardly be used in current practice in Ukraine [39]. The basis for the development of RI process in PTC resistance is the disruption of molecular, biological, physical and genetic mechanisms of RI accumulation by thyroid cells [40, 41]. To date, few studies have been conducted to study the molecular, histological and immunohistochemical characteristics of PTC [42, 43]. At the same time, no data on the study of the FNA material and cytological characteristics that could correlate with the iodine-accumulating capacity of PTC were found in the scientific literature. The analysis of the scientific literature on this issue prompted us to conduct a pilot complex cytological and immunocytochemical study of the PTC smears material (in comparison with the corresponding groups of PTC and their metastases) in order to identify characteristic cytological features and create, on their basis, methods for preoperative predicting RIR.

We have conducted a comprehensive cytological and immunocytochemical study of FNA smears from 161 RIRM of PTCs compared with 164 patients with a positive effect of RIT and 90 primary PTCs. This allowed us to detect some specific cytological and immunocytochemical features of their thyrocytes and, on this basis, to develop for the first time methods for preoperative prediction of aggression and RIR in PTCs. We propose the use of decreased TPO expression, high expression of CK17,

and the emergence of special cellular phenotypes as cytological markers for predicting aggression and RIR in PTCs. The analysis of the correlation between a number of epithelial cells reacting with antibodies to TPO in the FNA smears samples of PTC and the frequency of metastases detection in these patients in the postoperative period (after thyroidectomy and RIT) proves the presence of an inverse correlation between the parameters ($p<0.05$), both by the definition of gamma correlation (-0.489362) and by the Spearman method (-0.344788). It was shown that with a high content of thyrocytes and a positive reaction of antibodies to TPO (TPO+) in smears of the primary PTC (from 50 to 92%), metastases were not detected in the postoperative period. At the same time, the appearance of RIRM was recorded only in cases of the absence of TPO expression in the FNA smears material of PTC, or if it occurred in a maximum of 25.0% of thyrocytes in the smears. The results of the conducted studies show that the determination of the thyrocytes content with the TPO presence in the FNAB material of PTC can be used to predict their behavior and metastasis tendencies in the postoperative period. The absence of expression or a low percentage (less than 25%) of thyrocytes with TPO in the material of PTC FNA smears does not exclude metastasis in the postoperative period and the occurrence of RIRM, a high percentage of TPO+ epithelial cells in the smears (more than 50%) allows predicting a favorable tumor behavior without waiting for the formation of postoperative metastases [44]. The use of immunocytochemical detection of cells containing cytokeratin No. 17 (CK17) in PTC FNA smears allows predicting the occurrence of RIRM with 70% significance in cases where the percentage of these cells is more than 10% [45]. This method allows identifying a risk group of patients with a high significance of RIRM and more carefully monitoring them. That is, in the presence of RI-negative scanograms, use additional research methods (X-ray, ultrasound, FDG PET diagnostics). Given the high risk of aggression of CK17-positive PTC, hemithyroidectomy should be avoided even in cases of small size of such carcinomas.

We have demonstrated the presence of phenotypic heterogeneity of follicular epithelium in the RIRM FNA smears of PTC, which was manifested by a greater diversity of subclones and structures of thyrocytes compared to RI-sensitive metastases (RISM). One of the cytological features of RISM

Огляди

is the presence of special phenotypes of epitheliocytes (S- or «light» cells), which differed from the general population of epithelium by the presence of a clear contour, light cytoplasm, and the absence of thyroglobulin and TPO involved in the RI accumulation. The difference between the frequency of metastasis in the groups with and without S-cells in the FNA smears of primary PTCs was statistically confirmed ($p = 0.0272$). It was shown that postoperative metastases, including RIRMs, were identified in 60.97% cases of the S-cell presence in smears of primary PTCs. At the same time, in patients with the absence of these cells in the PTC smears, such metastases were determined only in 35.42%. The study of the correlation between the S-cell presence in the smears of primary PCT and the number of regional metastases showed that in patients with multiple regional metastases, these cells were detected in 42% of cases, while in patients with the absence of regional metastases, S-cells were detected only in 22% of cases ($p < 0.05$) [44]. **Figure 1** shows the scheme for predicting postoperative metastases based on the detection of cytological factors in the FNA material of PTC.

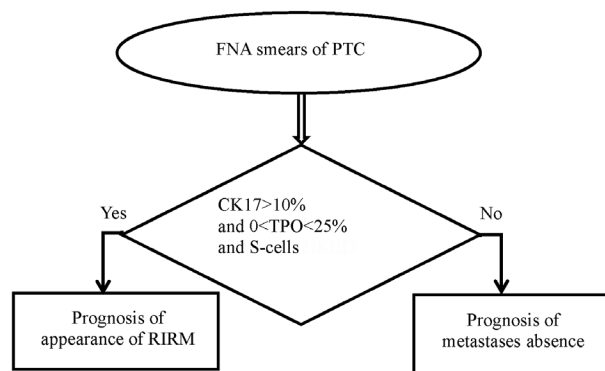


Fig. 1. Algorithm for predicting the appearance of metastases in the postoperative period based on the identification of cytological factors in the material of PTC FNAB.

The next method of preoperative prediction of PTC RIRM concerns metastases that can appear in the postoperative period even against the background of standard treatment of thyroid cancer (thyroidectomy, hormonal suppressive therapy, RI therapy). It is known that the conditions for effective accumulation of RI by thyrocytes are not only its absorption by the cell, but also the effective period of isotope half-life. The period of iodine organization, which is catalyzed by TPO, has an important

influence on it. A decrease in the process of iodine organization due to a decrease in TPO expression leads to its rapid efflux from the cell and reduces the efficiency of RI accumulation [46]. A significant difference was determined between the percentage of TPO+ thyrocytes in RIRM and RISM of PTC ($p < 0.001$). Statistical analysis showed that the median specific gravity of cells containing TPO for the RIRM group was 0, and for the RISM group – 72.5%. We will use the median of 72.5% as the average percentage of TPO+ cells, the excess of which clearly indicates RI sensitivity of the metastasis. At the same time, the absence of cells with TPO clearly indicates RIR of the metastasis. The maximum percentage of TPO+ cells was 20% for the RIRM group, which is lower than the minimum value of the same indicator for the RISM group (30%).

Analysis of the effectiveness for the conducted RIT demonstrated that, despite the fact that all metastases in this group accumulated RI, the RIT effectiveness of patients with different percentages of TPO+ cells was different. Thus, in 75.0% of cases, RIT was successful in patients of this group. In such patients, the percentage of TPO+ cells in the punctates (aspirates) of postoperative metastases exceeded 60%. At the same time, in 25% of patients of this group, although metastases initially accumulated RI, they lost this ability over time, i.e. secondary RIR of metastases developed. The latter were removed surgically. The relative number of TPO+ cells in the FNA smears of these metastases ranged from 30 to 50%. This indicates that intermediate values of the specific gravity of TPO+ cells (from 30 to 50%), although they suggest moderate RI accumulation, but it may be insufficient for successful RIT. These results allowed us to propose for the first time a new method for preoperative prediction of RIR and determination of the RIT efficiency for PTC based on immunocytochemical determination of TPO expression in the FNA smears of postoperative metastases. The absence of TPO expression indicates the inability of metastatic cells to accumulate RI, the futility of treating this metastasis with RI and the advisability of its surgical removal. If more than 72.5% of the thyrocytes of the metastasis smears contain TPO, the ability of the metastasis to accumulate RI, high efficiency and the appropriateness of further RIT are assumed. If the content of TPO+ cells in the metastasis smears is from 30% to 50%, moderate accumulation of RI is possible, but the efficiency of RIT may be low [47].

Literature data confirm that TPO can be a prognostic factor for thyroid tumor aggression. Immunohistochemical determination of this antigen in the material of thyroid neoplasms is considered as a factor for metastasis and recurrence [48]. A strong negative correlation was demonstrated between TPO expression in the histological material of PTC and metastasis to the lymph nodes in patients ($p=0.004$). The results of the studies showed that TPO expression at the TNMIV tumor stage significantly exceeded that ($p<0.0001$), and the level of TPO expression was significantly lower at tumor stages T3 and T4 than at stage T1. In addition, TPO expression was significantly higher in patients with PTC without LNMs than in patients with such metastasis ($p<0.0001$), confirming the role of TPO expression in predicting LNM [48].

Our cytological studies of RIRM and RISM smears demonstrated that RIRM are characterized by phenotypic heterogeneity of the epithelium, represented by special cellular phenotypes, such as «clear cells», the presence of cystic degeneration and special cellular complexes (psamomal bodies surrounded by thyrocytes with signs of vacuolation). Correlation analysis of the presence of the cytological sign of cystic degeneration and TPO expression in RIRM of PTC smears did not reveal a relationship between these factors of preoperative prognosis of RIR (Spearman's rank correlation coefficient is -0.061967). That is, the presence of cystic degeneration and TPO expression in postoperative metastases act as independent cytological prognostic factors of RIR of PTC [44]. The scheme for cytological prognosis of RIRM is presented in Fig. 2.

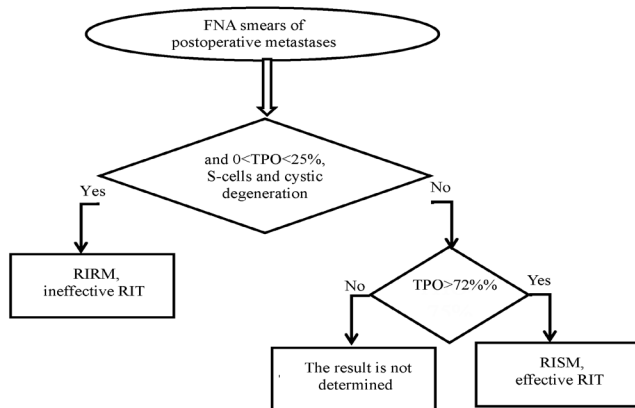


Fig. 2. Algorithm for predicting RIR of metastases based on the detection of cytological factors in their FNA smears.

Thus, this work shows fundamentally new possibilities for using the method of cytological examination of FNA material for PTC.

References

- 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.
- Pyo JS, Sohn JH, Chang K. Prognostic role of metastatic lymph node ratio in papillary thyroid carcinoma. *J Pathol Transl Med*. 2018 Sep;52(5):331-8. doi: 10.4132/jptm.2018.08.07.
- Liu FH, Kuo SF, Hsueh C, Chao TC, Lin JD. Postoperative recurrence of papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *J Surg Oncol*. 2015 Aug;112(2):149-54. doi: 10.1002/jso.23967.
- Sitges-Serra A, Lorente L, Mateu G, Sancho JJ. Therapy of endocrine disease: Central neck dissection: a step forward in the treatment of papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2015 Dec;173(6):R199-206. doi: 10.1530/EJE-15-0481.
- Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol*. 2019 Mar;112:14-21. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.01.006.
- Lee YJ, Kim DW, Park HK, Kim DH, Jung SJ, Oh M, et al. Preoperative ultrasound diagnosis of nodal metastasis in papillary thyroid carcinoma patients according to nodal compartment. *Ultrasound Med Biol*. 2015 May;41(5):1294-300. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.01.003.
- Cai YF, Wang QX, Ni CJ, Guo GL, Li Q, Wang OC, et al. The clinical relevance of psammoma body and Hashimoto thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: a large case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(44):e1881. doi: 10.1097/MD.0000000000001881.
- Kim Y, Kim MH, Jeon S, Kim J, Kim C, Bae JS, et al. Prognostic implication of histological features associated with EHD2 expression in papillary thyroid carcinoma. *PLoS One*. 2017 Mar 30;12(3):e0174737. doi: 10.1371/journal.pone.0174737.
- Tumors of the thyroid gland. In: Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, eds. WHO classifications of tumours of the endocrine organs. 4th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
- Roman S, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013 Jan;25(1):33-8. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835b7c6b.
- Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm SM. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the surveillance, epidemiology and end results national cancer data registry. *Surgery*. 2010 Dec;148(6):1147-52; discussion 1152-3. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.016.
- Teo KW, Yuan NK, Tan WB, Parameswaran R. Comparison of prognostic scoring systems in follicular thyroid cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017 Jul;99(6):479-84. doi: 10.1308/rcsann.2017.0072.
- Casella C, Ministrini S, Galani A, Mastriale F, Cappelli C, Portolani N. The new TNM staging system for thyroid cancer and the risk of disease downstaging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Sep 18;9:541. doi: 10.3389/fendo.2018.00541.
- Anwar SL, Cahyono R, Suwardjo S, Hardiyanto H. Extrathyroidal extension and cervical node infiltration are associated with recurrences and shorter recurrence-free survival in differentiated thyroid cancer: a cohort study. *Thyroid Res*. 2022 Jul 26;15(1):13. doi: 10.1186/s13044-022-00131-7.
- Kauffman RM, Hamner JB, Ituarte PHG, Yim JH. Age greater than 60 years portends a worse prognosis in patients with papillary thyroid cancer: should there be three age categories for staging? *BMC Cancer*. 2018 Mar 22;18(1):316. doi: 10.1186/s12885-018-4181-4.
- Medas F, Canu GL, Boi F, Lai ML, Erdas E, Calò PG. Predictive factors of recurrence in patients with differentiated thyroid

Огляди

- carcinoma: a retrospective analysis on 579 patients. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 22;11(9):1230. doi: 10.3390/cancers11091230.
17. Sun JH, Li YR, Chang KH, Liou MJ, Lin SF, Tsai SS, et al. Evaluation of recurrence risk in patients with papillary thyroid cancer through tumor-node-metastasis staging: A single-center observational study in Taiwan. *Biomed J*. 2022 Dec;45(6):923-930. doi: 10.1016/j.bj.2021.11.009.
 18. Wreessmann VB, Nixon IJ, Rivera M, Katabi N, Palmer F, Ganly I, et al. Prognostic value of vascular invasion in well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 May;25(5):503-8. doi: 10.1089/thy.2015.0052.
 19. Barbosa MP, Momesso D, Bulzico DA, Farias T, Dias F, Lima RA, et al. Metastatic lymph node characteristics as predictors of recurrence/persistence in the neck and distant metastases in differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 Dec;61(6):584-9. doi: 10.1590/2359-3997000000307.
 20. Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000 Apr 15;88(8):1902-8.
 21. 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.
 22. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109-42. doi: 10.1089/thy.2006.16.109.
 23. Jozaghi Y, Richardson K, Anand S, Mlynarek A, Hier MP, Forest VI, et al. Frozen section analysis and sentinel lymph node biopsy in well differentiated thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Sep 11;42(1):48. doi: 10.1186/1916-0216-42-48.
 24. Ji YB, Lee DW, Song CM, Kim KR, Park CW, Tae K. Accuracy of intraoperative determination of central node metastasis by the surgeon in papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Apr;150(4):542-7. doi: 10.1177/0194599813519405.
 25. Zhu Y, Song Y, Xu G, Fan Z, Ren W. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC): A report of 2,781 cases in a Chinese population. *Chin J Cancer Res*. 2020 Apr;32(2):140-8. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.02.
 26. Puztaszeri MP, Ager M, Stelow EB, Yang GC, Sanchez MA, LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma, variants, and related tumors. In *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: definitions, criteria, and explanatory notes*; Ali SZ, Cibas ES, eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland; 2018. p. 119-56.
 27. Marrazzo A, Taormina P, Leonardi P, Lupo F, Filosto S. Immunocytochemical determination of estrogen and progesterone receptors on 219 fine-needle aspirates of breast cancer. A prospective study. *Anticancer Res*. 1995 Mar-Apr;15(2):521-6.
 28. Cho J. Basic immunohistochemistry for lymphoma diagnosis. *Blood Res*. 2022 Apr 30;57(S1):55-61. doi: 10.5045/br.2022.2022037.
 29. Eckhardt S, Hoffmann S, Damanakis AI, Di Fazio P, Pfestroff A, Luster M, et al. Individualized multimodal treatment strategy for anaplastic thyroid carcinoma – Case report of long-term remission and review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2016;25:174-8. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.06.013.
 30. Zhu Y, Ren W, Song Y, Fan Z, Wang Q, Jin H, et al. Cytomorphologic features as predictors of aggressiveness in patients with pT1 papillary thyroid carcinoma: a retrospective study of associations with clinicopathological parameters in 226 fine-needle aspirates. *Gland Surg*. 2021 Jan;10(1):319-327. doi: 10.21037/gs-20-618.
 31. Legesse T, Parker L, Heath J, Staats PN. Distinguishing non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) from classic and invasive follicular-variant papillary thyroid carcinomas based on cytologic features. *J Am Soc Cytopathol*. 2019 Jan-Feb;8(1):11-7. doi: 10.1016/j.jasc.2018.07.004.
 32. Rossi ED, Faquin WC, Pantanowitz L. Cytologic features of aggressive variants of follicular-derived thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2019 Jul;127(7):432-46. doi: 10.1002/cncy.22136.
 33. Choi JE, Bae JS, Lim DJ, Jung SL, Jung CK. Atypical histiocytoid cells and multinucleated giant cells in fine-needle aspiration cytology of the thyroid predict lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2019 Jun 12;11(6):816. doi: 10.3390/cancers11060816.
 34. Canepa M, Elsheikh TM, Sabo DA, Kolosiwsky AM, Reynolds JP. Atypical histiocytoid cells in metastatic papillary thyroid carcinoma: an underrecognized cytologic pattern. *Am J Clin Pathol*. 2017 Jul 1;148(1):58-63. doi: 10.1093/ajcp/axq049.
 35. Chen YA, Lin SJ, Teng HY, Yang CS. Atypical histiocytoid cells in fine-needle aspiration cytology of metastatic papillary thyroid carcinoma: a potential diagnostic pitfall. *Diagn Cytopathol*. 2022 Mar;50(3):133-40. doi: 10.1002/dc.24932.
 36. Brooks E, Simmons-Arnold L, Naud S, Evans MF, Elhosseiny A. Multinucleated giant cells' incidence, immune markers, and significance: a study of 172 cases of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2009 Jun;3(2):95-9. doi: 10.1007/s12105-009-0110-9.
 37. Shen H, Zhu R, Liu Y, Hong Y, Ge J, Xuan J, et al. Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Molecular mechanisms and therapeutic strategies for radioiodine resistance. *Drug Resist Updat*. 2024 Jan;72:101013. doi: 10.1016/j.drup.2023.101013.
 38. Petranović Ovčariček P, de Keizer B, Campenni A, Kreissl MC, Deandreis D, et al. Radioiodine-refractory thyroid cancer-is it time to change the definition in light of novel redifferentiation therapies? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024 Nov 19. doi: 10.1007/s00259-024-06991-5.
 39. Colombo C, Minna E, Gargiuli C, Muzza M, Dugo M, De Cecco L, et al. The molecular and gene/miRNA expression profiles of radioiodine resistant papillary thyroid cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020 Nov 16;39(1):245. doi: 10.1186/s13046-020-01757-x.
 40. Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics*. 2021 Apr 15;11(13):6251-77. doi: 10.7150/thno.57689.
 41. Chai J, Zhang R, Zheng W, Zhang G, Jia Q, Tan J, et al. Predictive value of clinical and pathological characteristics for metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a 16-year retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 28;13:930180. doi: 10.3389/fendo.2022.930180.
 42. Stegenga MT, van Velsen EFS, Oudijk L, Verburg FA, van Ginhoven TM, Peeters RP, et al. Clinical and histopathological risk factors for radioactive iodine-refractory follicular and oncocyctic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Nov 18;109(12):e2334-41. doi: 10.1210/clinem/dgae084.
 43. Luo Y, Jiang H, Xu W, Wang X, Ma B, Liao T, et al. Clinical, pathological, and molecular characteristics correlating to the occurrence of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2020 Sep 30;10:549882. doi: 10.3389/fonc.2020.549882.
 44. Tronko M, Zelinska H, Bozhok Yu, Kvachenyuk A, Gulevatyi S, Kulinichenko H, et al. Cytological factors in the prognosis of postoperative metastasis and radioiodine resistance in papillary thyroid cancer. *Endokrynologia*. 2021;26(4):326-35. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.326.
 45. Zelinska HV. Cytokeratin No. 17 and thyroid peroxidase as immunocytochemical markers for preoperative prediction of radioiodine resistance and efficacy of radioiodine therapy for papillary thyroid cancer. *Oncology*. 2019;21(1):31-5.
 46. Calil-Silveira J, Serrano-Nascimento C, Kopp PA, Nunes MT. Iodide excess regulates its own efflux: a possible involvement of pendrin. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016 Apr 1;310(7):C576-82. doi: 10.1152/ajpcell.00210.2015.
 47. Zelinskaya A. Immunocytochemical characteristics of thyrocytes in radioiodine refractory metastases of papillary thyroid cancer. *Experimental Oncology*. 2019; 41(4): 342-5. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-4.13705.
 48. Li X, Cheng R. TPO as an indicator of lymph node metastasis and recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Sci Rep*. 2023 Jul 5;13(1):10848. doi: 10.1038/s41598-023-37932-1.

Abbreviations

- ECI** – extra capsular invasion
LNM – lymph node metastasis
PTC – papillary thyroid carcinoma

RIT – radioiodine therapy
RI – radioiodine
RIR – radioiodine resistance
RIRM – radioiodine resistant metastasis
RISM – radioiodine sensitive metastases
FNAB – fine-needle aspiration biopsy
TPO – thyroid peroxidase
CK17 – cytokeratin 17

Цитологічне прогнозування агресії раку щитоподібної залози як новітній перспективний напрямок у клінічній тиреоїдології

Г.В. Зелінська

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

Резюме. Незважаючи на сприятливий прогноз для більшості пацієнтів із папілярною карциномою щитоподібної залози (ПКЩЗ), існують проблеми своєчасного прогнозування агресивних субтипів, метастазування, радіюдрезистентності ПКЩЗ, диференціювання індолентних від агресивних форм мікрокарцином, оскільки від цього залежить тактика лікування. У цьому повідомленні розглянутий новий напрямок розвитку клінічної тиреоїдології – цитологічне прогнозування агресії та радіюдрезистентності ПКЩЗ. **Мета.** Проаналізувати літературні дані та навести результати власних досліджень щодо визначення цитологічних проявів агресії та радіюдрезистентності ПКЩЗ, що дозволить розробити ефективні методи раннього передопераційного прогнозування агресії пухлин, що допоможе визначити адекватну тактику лікування. **Матеріал і методи.** Проведено огляд джерел літератури, проаналізовано дані власних досліджень. Використані методи цитологічного та імуноцитохімічного дослідження пунктів ПКЩЗ та їх метастазів, отриманих у результаті проведення тонкогільчастої аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ). **Результати.** Літературні дані свідчать, що новітнім підходом у тиреоїдології є визначення певних цитологічних ознак (адгезивних властивостей клітин, архітектури клітинних пластів, ядерно-цитоплазматичного співвідношення, наявності атипичних гістіоцитоїдних клітин, багатоядерних клітин типу інородних тіл) в якості прогностичних чинників агресії пухлин щитоподібної залози. Нами вперше проведено комплексне цитологічне та імуноцитохімічне дослідження пунктів ПКЩЗ та їх метастазів пацієнтів із розвитком агресії та радіюдрезистентності порівняно з пацієнтами з позитивним ефектом радіюдотерапії. Це дозволило запропонувати зниження експресії тиреоїдної пероксидази (ТПО), високу експресію цитокератину 17 (ЦК17) та появу особливих клітинних

фенотипів в якості цитологічних маркерів прогнозування агресії та радіюдрезистентності ПКЩЗ. **Висновки.** Результати аналізу літературних даних та власних досліджень демонструють принципово нові можливості використання методу цитологічного дослідження матеріалу ТАПБ ПКЩЗ.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози, агресія, метастазування, радіюдрезистентні метастази, цитологічне прогнозування

For citation: Zelinska H.V. Cytological prediction of thyroid cancer aggression as a new promising direction in clinical thyroidology. Endokrynologia. 2024;29(4):363-371. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.363.

Correspondence address: Zelinska Hanna Volodymyrivna, ann.zelinskaya@ukr.net; State Institution «VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the author: Zelinska Hanna Volodymyrivna, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Personal contribution: Zelinska H.V. – concept and design of research, literature analysis, cytological and immunocytochemical researches, analysis and interpretation of the results, writing an article.

Funding: the study was carried out within the budget funding according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (registration number: 0120U10064).

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

Article: received November 23, 2024; revised November 26, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.

Для цитування: Зелінська Г.В. Цитологічне прогнозування агресії раку щитоподібної залози як новий перспективний напрямок у клінічній тиреоїдології. Ендокринологія. 2024;29(4):363-371. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.363.

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, м. Київ 04114, Україна.

Відомості про автора: Зелінська Ганна Володимирівна, д-рка біол. наук, старша наукова співробітниця лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Зелінська Г.В. – концепція та дизайн дослідження, аналіз літератури, цитологічні та імуноцитохімічні дослідження, аналіз та інтерпретація результатів, написання статті.

Фінансування: дослідження виконано в межах бюджетного фінансування згідно з планом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (реєстраційний номер 0120U10064).

Декларація з етики: автор заявив про відсутність конфлікту інтересів або фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 23.11.2024 р.; перероблена 26.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.372

Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 2)

Н.Я. Кобринська,
В.М. Пушкарьов,
Н.І. Левчук,
О.І. Ковзун,
І.І. Комісаренко,
М.Д. Тронько

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

Резюме. Рак викликається низкою факторів, включаючи хімічний канцерогенез, соматичні мутації, епігенетичні зміни та вірусні інфекції. Більшість смертей, пов'язаних із раком, відбувається через утворення метастазів. У випадку папілярної карциноми щитоподібної залози (ПК ЩЗ) метастази формуються не так часто, як при інших типах раку та все ж спостерігаються рецидиви хвороби з появою метастазів у лімфатичних вузлах, легенях, кістках. Особливу небезпеку становлять радіюдрезистентні метастази, які є основною причиною летальних випадків. Тому дослідження метастатичних маркерів є важливим на перед- і післяопераційному етапах лікування хворих з метою оцінки ймовірності виникнення метастазів у найближчій та віддаленій перспективах. **Мета дослідження.** Огляд літератури присвячено опису найбільш відомих маркерів метастазування ЩЗ. **Матеріал і методи.** За ключовими словами «маркери метастазування» ТА «щитоподібна залоза» ТА «папілярна карцинома»; «markers of metastasis» AND «thyroid» AND «papillary carcinoma», проведено пошук джерел у наукових базах ResearchGate, PubMed® та Google Scholar. Для поглибленого аналізу було відібрано 33 літературних джерела. **Результати.** Підкреслюється важливість визначення факторів, які сприяють формуванню метастатичних ніш при карциномах ЩЗ та радіюдрезистентності. Головна увага приділяється маркерам метастазування ЩЗ, які беруть участь у перетворенні пухлинних клітин у метастатичні та в епітеліально-мезенхімальному переході (epithelial-mesenchymal transition, EMT). Аналізується значущість таких маркерів метастазування ЩЗ, як сурвівін, трансформуючий фактор росту бета (transforming growth factor beta, TGF- β) та його ізоформа DEx3, регулятори EMT – E-кадгерин/N-кадгерин, віментин, S100A4, Інтеграктор Абельсона 1, матриксні металопротеази (matrix metalloproteinases, MMPs), фактор росту фібробластів 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19), фактор, що індукується гіпоксією-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α), ендотеліальний фактор росту судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), муцини, мембранні білки й білки цитоскелета – фібронектин, інтегрини, альфа-актин гладких м'язів (α -smooth muscle actin, α -SMA),

синдекани, кінази сімейства Src, вісь CXCL12/CXCR4, маркери ракових стовбурових клітин CD133, CD44 (CD44v6), маркери проліферації Ki-67, ядерний антиген проліферуючих клітин (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) та циклін D1. Особливий інтерес викликають маркери, які можна виявити в плазмі крові в доопераційний період – амінокислоти, фосфоліпіди, MMP-2/9, тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1/2, TIMP-1/2), білок судинної адгезії-1 (vascular adhesion protein-1, VAP-1), фрагмент СК19 – CYFRA21-1. **Висновки.** Дослідження молекулярних біомаркерів метастазування з високою специфічністю та чутливістю при карциномах ЩЗ може допомогти у визначенні об'єму хірургічного втручання та подальшої терапії радіоїодом.

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярна карцинома, метастази, маркери метастазування.

Маркери метастазування у диференційованих карциномах ЩЗ

Маркери ЕМТ. ЕМТ є одним із ключових етапів метастатичного процесу. В основі ЕМТ процесу лежить придбання мезенхімальних маркерів, таких як віментин або S100A4 (S100 кальційзв'язуючий білок A4, також відомий як фібробласт-специфічний білок 1 (fibroblast specific protein 1, FSP1)) епітеліальними клітинами карциноми, пов'язане з підвищеним метастатичним потенціалом, як і ядерна надекспресія β -катеніну та втрата молекул адгезії епітеліальних клітин, таких як Е-кадгерин. Ініціація експресії FSP1 і, можливо, DDR2 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2), пов'язана з порушенням базальної мембрани [1-4]. Підвищена кількість HSP47, колагену I ($\alpha 1$), колагену 2 ($\alpha 2$), N-кадгерину або віментину, ядерна релокалізація CBF-A (CArG box-binding factor-A) або β -катеніну/LEF (lymphoid enhancer factor), початок експресії факторів транскрипції: Snail, Slug, Twist, втрата або часткова втрата маркерів епітелію, таких як цитокератин, Е-кадгерин, білка щільних контактів (zonula occludens-1, ZO-1) асоціюється з ЕМТ. Для моніторингу прогресу ЕМТ часто використовується заміна Е-кадгерину на N-кадгерин, який експресується в мезенхімальних клітинах, фібробластах та клітинах раку. Уп-регуляція білка позаклітинного матриксу (ПКМ) ламініну 5 ($\alpha 3\beta 3\gamma 2$) асоціюється з ЕМТ 3 типу – у злоякісних пухлинах. Ламінін 5, що виявляється в переривчастих структурах ламіну, пов'язаний з інвазивними пухлинами [3].

N-кадгерин. N-кадгерин – молекула клітинної адгезії, яка відіграє важливу роль в ЕМТ. Ознакою ЕМТ є так званий «перемикач кадгеринів», втрата Е-кадгерину та підвищена експресія N-кадгерину *de novo*. Цей процес пов'язаний зі збільшенням міграційної та інвазивної здатності пухлинних клітин та гіршим прогнозом

для пацієнтів. Рівень експресії N-кадгерину був значно вищим у тканині ПК, ніж у нормальній тканині ЩЗ. N-кадгерин стимулює пухлиноутворення в ЩЗ шляхом посилення клітинної проліферації та інгібування апоптозу. Крім того, він сприяє метастатичному потенціалу пухлини через процеси деградації ПКМ, посилення експресії MMP та транскрипції генів, пов'язаних з індукцією метастатичної активності. Значні відмінності були виявлені між пацієнтами з метастазами в лімфатичні вузли (МЛВ) і без них. N-кадгерин впливає на цитоскелет, адгезію клітин, взаємодіє з мембранними рецепторами, що може сприяти розвитку раку та набуттю більш агресивних ознак [5].

Сурвівін і PCNA. Сурвівін, білок, що належить до сімейства інгібіторів апоптозу, бере участь у регуляції клітинного циклу та проліферації. Він переважно виявляється в ракових пухлинах, тому експресія сурвівіну стала значущим діагностичним і прогностичним маркером, а також мішенню для протипухлинної терапії. Експресія сурвівіну у фолікулах ЩЗ зростає разом зі ступенем дедиференціації. Надмірна кількість сурвівіну спостерігалася в диференційованих та медулярних карциномах ЩЗ. Однак не було різниці між фолікулярною карциномою й аденомою ЩЗ. Два варіанти сплайсингу сурвівіну 2В і DEx3 демонструють різні біологічні властивості. Сурвівін 2В бере участь у апоптозі. Сурвівін DEx3 пов'язаний з агресивністю пухлини та поганим прогнозом при багатьох типах раку. Є дані щодо надмірної експресії сурвівіну та його мРНК DEx3 при карциномах ЩЗ [6]. У ПК спостерігається суттєва експресія сурвівіну. Більше його в пухлинах із МЛВ і віддаленими метастазами. Інтенсивність утворення сурвівіну в метастазах така ж, як і в первинних пухлинах. Посилення експресії сприяє прогресуванню пухлини до агресивного та недиференційованого фено-

Огляди

типу [7]. Асоціація високих рівнів коекспресії VEGF-C, сурвівіну та активної MMP-9 із лімфатичними метастазами й локальною інвазивністю ПК говорить про їх потенційну користь як прогностичних біомаркерів агресивної ПК [3, 8].

PCNA бере участь у реплікації ДНК, тому його рівень корелює зі швидкістю поділу клітини. Експресія сурвівінів і PCNA в злоякісних пухлинах ЩЗ була значно вищою порівняно з доброякісними ураженнями. Крім того, кількість PCNA є найкращим провісником РЩЗ. За нашими даними, експресія PCNA в карциномах ЩЗ суттєво посилювалась. Причому, якщо в інкапсульованих пухлинах це перевищення становило 185%, то в неінкапсульованих, метастазуючих пухлинах кількість PCNA вище від норми в середньому більш ніж у 3 рази, а в окремих пухлинах із метастазами в легені – навіть у 4 рази (6,215 Од/мг білка в пухлинах проти 1,539 Од/мг білка в умовно-нормальній тканині) [9]. Порівняно з PCNA, експресія сурвівіну DEx3 демонструє вищу специфічність з аналогічною чутливістю. Дослідження також продемонструвало сильну позитивну кореляцію між експресією сурвівіну DEx3 і PCNA та ураженнями ЩЗ.

Отже, експресія сурвівіну DEx3 має високу специфічність і чутливість для розрізнення злоякісних і доброякісних типів пухлин ЩЗ. Його можна вважати біологічним маркером злоякісності ЩЗ і застосовувати в клінічній практиці [6].

Також може бути корисним тестування рівня сурвівіну, як біомаркера, у сироватці крові, що можна визначати до хірургічного втручання. Він досліджувався в деяких роботах, для визначення можливості його використання для скринінгу, раннього діагностичного тесту та подальшого спостереження. Як експресія в пухлинах, так і високі рівні сурвівіну в сироватці крові можуть бути пов'язані з поганим прогнозом у пацієнтів із деякими типами раку, зокрема й ЩЗ [10].

Антиген Ki-67. Антиген Ki-67 є білком, присутнім під час активних фаз клітинного циклу і відсутнім під час неактивних фаз. Таким чином, він є важливим маркером для оцінки проліферативної активності клітин. Відсоток пухлинних клітин, позитивних щодо ядерного забарвлення Ki-67, описується за допомогою індексу мічення Ki-67(LI). Ki-67LI потенційно може застосовуватися для оцінки уражень ЩЗ: визначення зло-

якісних і доброякісних пухлин і прогнозування прогресування та наслідків. Однак у випадках раку ЩЗ роль Ki-67 все ще сумнівна. Ki-67 є перспективним маркером для сепарації доброякісних пухлин від диференційованих карцином, демонструючи високу чутливість і специфічність [11, 12]. Якщо розглядати фолікулярну карциному (ФК) або ПК окремо, то результати будуть дещо неоднозначними. Наприклад, за Ki-67 можна відрізнити ПК від ФК і ФА, але індекс Ki-67 не відрізнятиметься, якщо ПК порівнювати з вузловим зобом. Також виявили, що вузловий зоб менш інтенсивно експресує Ki-67, ніж ФА [12]. Агресивні варіанти ПК були пов'язані з вищим рівнем Ki-67LI, ніж класичні. Інтенсивність експресії Ki-67 також має тенденцію бути вищою в пацієнтів із супутнім тиреоїдитом [7, 12].

Інтерактор Абельсона 1 (ABI1). ABI1 кодує клас адаптерних білків, які можуть утворювати комплекси з одним або декількома білками – WAVE2, NWASP, EPS8 і PI3K, що беруть участь у патолофізіологічних процесах. Показано, що ABI1 є ключовим регулятором EMT через модуляцію сигнальної осі WNT5a-FYN-STAT3 – головного драйвера опосередкованої WNT5a клітинної міграції та EMT [13]. Дослідження *in vitro* та *in vivo* і клінічні тести показали, що аномальна експресія та фосфорилування ABI1 відіграють важливу роль у виникненні та прогресуванні багатьох пухлин [13]. ABI1 функціонує як онкоген при колоректальному раку, у злоякісних пухлинах молочної залози, печінки, підшлункової залози та яєчників, і пацієнти, які страждають на ці захворювання з високою експресією ABI1, характеризуються високим рівнем метастазування та поганим прогнозом [13, 14].

Муцини. Експресія MUC15 сильно корелює з прогресуванням РЩЗ і відіграє найважливішу роль в опосередковуванні стовбурових властивостей клітин пухлин ЩЗ. Висока експресія MUC15 в пухлинах корелює з віком, віддаленими метастазами та наявністю мультифокальності. Ектопічна експресія MUC1 підвищує рівень маркерів ракових стовбурових клітин (PCK), таких як OCT4, SOX2, ALDH1A1, IL-6 та CXCR4. Вважається, що up-регуляція MUC1 суттєво сприяє агресивності ПК, а експресія MUC4 спостерігається у 20% клітин ПК [3, 15].

Циклін-D1. Циклін D1 контролює фазу G1/S клітинного циклу. Зміни в експресії цикліну призводять до втрати контролю над нормаль-

ним поділом клітин і індукують онкогенез. Надекспресія була помічена в різних типах раку, включаючи рак ЩЗ. Циклін D1 частіше експресується при злоякісних, ніж доброякісних ураженнях ЩЗ. Попри деякі відмінності в даних, надмірна експресія була значною мірою пов'язана з більш агресивним фенотипом, включаючи наявність екстратиреоїдного розповсюдження (extrathyroidal extension, ETE), метастази, ризик рецидиву та відсутність відповіді на лікування. Циклін D1 із високою чутливістю та специфічністю можна використовувати як предиктор раку в матеріалі FNAВ. Посилена експресія цикліну D1 була предиктором ETE, метастазів у середині залози й МЛВ [7, 16].

CXCR4 відомий як прогностичний біомаркер для багатьох видів раку, зокрема й раку ЩЗ. Вісь *CXCR4/CXCL12* активує фізіологічні процеси, пов'язані з ростом пухлини, виживанням, інвазією та хомінгом. *CXCL12* рекрутує *CXCR4*+ запальні, судинні та стромальні клітини до пухлинного мікрооточення (ПМО) і їхній сигналінг призводить до агресивного росту пухлини та стовбуровості шляхом секреції цитокінів, хемокінів і факторів росту. *CXCR4/CXCL12* також відіграє важливу роль у забезпеченні виживання та стійкості ракових клітин до ліків через сигналінг інтегринів та адгезію до ПКМ, що призводить до активації антиапоптичних шляхів. VEGF, FGF, MMP та фактор некрозу пухлин- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) відіграють ключову роль в ангиогенезі через сигнальні ефекти *CXCR4*. Показано, що ламініни, сімейство глікопротеїнів базальної мембрани, можуть ініціювати перехресні зв'язки між VEGF, інтегрином $\alpha 2\beta 1$ та *CXCR4* сприяючи росту пухлини та ангиогенезу [17]. Сигналінг *CXCR4/CXCL12* також бере участь у метастазуванні через стимулювання активації малої GTP-ази RhoA, яка необхідна для ремоделювання ПКМ та спрямованої міграції клітин. Експресія *CXCL12* є найвищою в метастатичних ділянках і може призводити до активації молекул адгезії та секреції MMP, що сприяє метастазуванню. Іншим доказом участі *CXCR4* у метастазуванні є його зв'язок із CD44, трансмембранним глікопротеїном, який тісно взаємодіє з ПКМ. Різні фактори росту та гіпоксичні умови в ПМО сприяють експресії *CXCR4*. Активність *CXCR4* у РСК пов'язана з їх самовідновленням, метастатичним потенціалом і здатністю до виживання [17].

CD44 (CD44v6). CD44 є універсальною поверхневою молекулою, яка існує у вигляді кількох ізоформ і бере участь у багатьох фізіологічних процесах. Аномальна експресія та дерегуляція CD44 зумовлюють ініціацію та прогресування пухлин. CD44 є біомаркером РСК і сприяє ЕМТ. Він бере участь у проліферації ракових клітин, інвазії, метастатичній активності та стійкості до терапії. Крім того, CD44 може слугувати несприятливим прогностичним маркером серед онкологічної популяції клітин та мішенню для терапевтичного втручання. Порушення регуляції CD44 сприяє утворенню пухлин у багатьох органах, включаючи ЩЗ [18]. Варіант 6 CD44 (CD44v6) експресується лише в клітинах ЩЗ, що проліферують, і активується в карциномах. Його посилена експресія пов'язана з агресивною поведінкою та появою метастазів. CD44v6 може бути корисним маркером пухлини для прогнозування ризику бічних шийних LNM у пацієнтів із ПК. Експресія CD44, до того ж сильно корелює з мутацією BRAF. Кількість CD44v6 значно вища в зразках ПК, ніж у доброякісних вузлах ЩЗ або прилеглий нормальній тканині. ПК із латеральними МЛВ показали більш інтенсивне фарбування CD44v6, ніж без метастазів. Високий рівень білка CD44v6 у зразках ПК може свідчити про прогрес захворювання в пацієнтів на ранніх стадіях. Він може бути прогностичним маркером для МЛВ. За його експресії, індивідуальне лікування необхідно розпочати якомога раніше [7, 19].

CD133. Білок CD133 є один із маркерів РСК. Експресія CD133 корелює з самовідновленням клітин, міграцією, інвазією та виживанням в умовах стресу при раку. Експресія CD133 була пов'язана з ко-експресією генів плюрипотентності, які регулюють диференціацію та самооновлення стовбурових клітин [20]. ПМО впливає на експресію CD133 в пухлинних клітинах, і її модуляція може бути частиною адаптивної відповіді. Надійність CD133 як біомаркера для РСК залишається суперечливою, насамперед через наявність CD133-негативних клітин із пухлиногенним потенціалом. Таргетування CD133 підвищує чутливість клітин до традиційної хіміотерапії шляхом пригнічення його надмірної експресії [21].

Інтегрини. Зміни в ПКМ і спектрі інтегринів на пухлинних клітинах сприяють дерегуляції їх сигналінгу. Клітини карциноми відокремлю-

Огляди

ються одна від одної та від суміжних нормальних клітин і розчиняють підлягаючу базальну мембрану через зниження продукції та посилення протеолізу багатьох її компонентів. Згодом ракові клітини рекрутують різні клітини господаря в ПМО, включаючи фібробласти, імунні та ангіогенні ендотеліальні клітини, що сприяє їх інвазивному росту. ПКМ, який спільно виробляється та депонується в позаклітинному просторі пухлинними клітинами та клітинами господаря, зазнає глибоких змін у складі, структурі та механічних властивостях під час прогресування раку. Індукований гіпоксією фактор 1, стимулює продукцію лізооксидази (lysyl oxidase, LOX), яка зшиває колаген I типу та інші фібрилярні коллагени, збільшуючи жорсткість матриксу пухлини, посилюючи сигналінг інтегринів та проліферацію. Діючи на початку пухлиноутворення, до інвазії, неопластична конверсія глибоко впливає на рівень експресії окремих інтегринів, змінюючи їх спектр на ракових клітинах і провокуючи модифікації в сигналінгу, які підтримують неопластичні трансформації. Активовані K-Ras і BRAF індукують експресію пропухлинних субодиниць інтегрину $\alpha 6$ і $\beta 3$ через активацію ERK при деяких видах раку. Дослідження показали, що інтегрини $\alpha \nu \beta 3$ і $\alpha 6 \beta 4$ є позитивними регуляторами пухлиногенезу. Експресія інтегрину $\alpha 5$ також корелює з метастатичним потенціалом клітин [22].

Наразі необхідно зрозуміти залежність від інтегринів у різних типах раку та встановити відповідні біомаркери, щоб розробити ефективні засоби, які блокують передачу сигналів інтегрину при раку.

Онкомаркери в крові хворих на рак ЩЗ

У хворих на папілярний рак ЩЗ в сироватці крові порівняно зі здоровими особами знижується кількість валіну, аланіну, креатину, тирозину; стосовно до пацієнтів із доброякісними вузлами, вміст валіну та молочної кислоти також значно зменшується, тоді як порівняно з пацієнтами з аденомою ЩЗ знижується лише рівень молочної кислоти. Дослідження крові пацієнтів із множинним зобом, із ПК та здорових осіб показало, що є досить очевидні варіації в рівнях міоїнозиту, акулячого інозиту, триптофану, аланіну, молочної кислоти, гомоцистеїну, 3-метилглутарової кислоти, аспарагіну та аспартату в зразках сироватки пацієнтів із ПК. Також іс-

точно змінювався вміст аспарагінової кислоти, холіну та ацетаміду. Порівняно з пацієнтами з множинним зобом, зміни в ПК лимонної кислоти, ацетилкарнітину, глутаміну, гомосерину, глутатіону, кінуреніну, ніацину, гіпурової кислоти, тирозину, триптофану, β -аланіну та ксантину були більш вираженими. Була підтверджена діагностична значущість фосфатидилхолінів (34:1), фосфатидних кислот (36:3) і сфінгомієлінів (34:1). Фосфатидилхоліни (34:1) можуть відрізнитися в пацієнтів із вузлами та здоровими особами, тоді як фосфатидні кислоти (36:3) і сфінгомієліни (34:1) можуть відрізнитися в доброякісних та злоякісних вузлах. Вважають, що поєднання цих трьох показників, може бути здатним відрізнити доброякісні та злоякісні вузли ЩЗ від крові здорових людей. Порівняно зі здоровими людьми виявлено, що ліпідний профіль пацієнтів із раком ЩЗ часто демонструє відмінну від інших видів раку тенденцію, а підвищення рівня лізофосфатидилінозитолів (18:0 і 18:1) і лізофосфатидилетаноламіну (18:1 і 18:2) може бути ознакою раку ЩЗ. Фібриноген α і комплемент C4A/B вважаються потенційними маркерами для діагностики ПК [23-27].

Встановлено, що вміст 1,25(OH)2D3 у сироватці крові хворих на ПК значно нижчий, ніж у здорових людей, тому вітамін D може стати потенційним діагностичним маркером для ПК [27].

Хронічне запалення пов'язане з патогенезом раку, а кальпротектин бере участь у виникненні та розвитку різних запалень. Встановлено, що концентрація кальпротектину в сироватці крові хворих із ПК значно зростала, а потім суттєво знижувалася після тотальної тиреоїдектомії, до рівня близького до здорових осіб. Таким чином, збільшення кальпротектину може бути потенційним маркером окислювального стресу при раку ЩЗ [28].

Деякі дослідження показали інтенсивну експресію мідкіну (плейотропного фактора росту, який значною мірою експресується під час ембріогенезу та регулює клітинний ріст, виживання, міграцію, ангіогенез та антиапоптотичну активність, але зазвичай характеризується низькими рівнями в дорослому віці) у ПК і це пов'язано з клініко-патологічною характеристикою та метастазуванням [29, 30]. В інших роботах підтвердили потенціал мідкіну як маркера раку ЩЗ. Автори використовували 323,12 пг/мл як гра-

ниче значення для розрізнення доброякісних і злоякісних вузлів ЩЗ та отримали показники чутливості, специфічності та діагностичної точності 75,70%, 75,00% і 75,31% відповідно [26, 31].

ММР є цинкзалежною ендопептидазою, функція якої полягає в перетравленні желатину та різноманітних колагенів, і яка бере участь у розвитку багатьох пухлин. Дослідження підтвердили її цінність як діагностичного маркера раку ЩЗ. Концентрація ММР-2 в сироватці крові хворих на ПК більша, ніж у здорових людей, а її рівень може знижуватись після операції. Крім того, це також може мати значний вплив на прогностичну оцінку та лікування. Припустили, що ММР-9, ТІМР-1 і ТІМР-2 здійснюють аналогічні ефекти, а дисбаланс між ММР і ТІМР може спричинити прогресування пухлини [32].

VAR-1 – це молекула адгезії ендотеліальних клітин, яка бере участь у процесі перенесення, ролінгу та адгезії лейкоцитів до запальних місць. Визначення VAR-1 у сироватці крові в пацієнтів із раком ЩЗ та доброякісними аденомами ЩЗ виявило, що рівні VAR-1 у сироватці крові в групі раку ЩЗ були значно нижчими, ніж у здорових осіб контрольної групи та групи з доброякісними вузлами. Це негативно корелювало з концентрацією тиреоглобуліну в сироватці крові в пацієнтів із раком ЩЗ. Оптимальне граничне значення VAR-1 для діагностики раку ЩЗ становило 456,6 нг/мл, зі специфічністю 77,4% і чутливістю 66,7%. Інші автори також підтвердили його цінність як потенційного маркера [33].

СУFRA21-1 – фрагмент СК19, який демонструє великий потенціал у діагностиці метастатичних лімфатичних вузлів ДРЩЗ у поєднанні з FNAВ. Проте він неефективний у розпізнаванні доброякісних і злоякісних вузлів ЩЗ [26].

На даному етапі лікування РЩЗ не можна обмежуватися якимось одним маркером. Потрібно досліджувати комплекс найважливіших маркерів, які характерні для багатьох популяцій клітин пухлини та ПКМ. Особливу цінність можуть мати маркери крові, які легко визначати в доопераційному періоді. Молекулярні біомаркери з високою специфічністю та чутливістю можуть бути корисними для прийняття рішень щодо тиреоїдектомії.

Список використаної літератури

- Liang H, Zhong Y, Luo Z, Huang Y, Lin H, Zhan S, et al. Diagnostic value of 16 cellular tumor markers for metastatic thyroid cancer: an immunohistochemical study. *Anticancer Res.* 2011;31(10):3433-40.

- Barcus CE, Hwang PY, Morikis V, Brenot A, Pence P, Clarke M, Longmore GD. Tyrosine kinase-independent actions of DDR2 in tumor cells and cancer-associated fibroblasts influence tumor invasion, migration and metastasis. *J Cell Sci.* 2021 Oct 1;134(19):jcs258431. doi: 10.1242/jcs.258431.
- Зінич ПП, Пушкарьов ВМ, Болгов МЮ, Гуда ББ, Пушкарьов ВВ. Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд власних та літературних даних. *Ендокринологія* 2020;25(3):249-264 (Zinich PP, Pushkarev VM, Bolgov MYu, Guda BB, Pushkarev VV. Molecular mechanisms of the formation of metastases. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (review literary). *Endokrynologia.* 2020;25(3):249-264. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.227.
- Romayor I, García-Vaquero ML, Márquez J, Arteta B, Barceló R, Benedicto A. Discoidin Domain Receptor 2 Expression as Worse Prognostic Marker in Invasive Breast Cancer. *Breast J.* 2022 Mar 7;2022:5169405. doi: 10.1155/2022/5169405.
- Da C, Wu K, Yue C, Bai P, Wang R, Wang G, et al. N-cadherin promotes thyroid tumorigenesis through modulating major signaling pathways. *Oncotarget.* 2017 Jan 31;8(5):8131-8142. doi: 10.18632/oncotarget.14101.
- Waligórska-Stachura J, Sawicka-Gutaj N, Zabel M, Andrusiewicz M, Gut P, Czarnywojtek A, et al. Survivin DEx3 as a biomarker of thyroid cancers: A study at the mRNA and protein level. *Oncol Lett.* 2017 Apr;13(4):2437-2441. doi: 10.3892/ol.2017.5713.
- Nicoporuka R, Nazarovs J, Ozolins A, Narbutis Z, Miklasevics E, Gardovskis J. Can We Predict Differentiated Thyroid Cancer Behavior? Role of Genetic and Molecular Markers. *Medicina (Kaunas).* 2021 Oct 19;57(10):1131. doi: 10.3390/medicina57101131.
- Selemetjev S, Savin S, Paunovic I, Tatic S, Cvejcic D. Concomitant high expression of survivin and vascular endothelial growth factor-C is strongly associated with metastatic status of lymph nodes in papillary thyroid carcinoma. *J Can Res Ther.* 2018;14(Suppl):S114-9.
- Гуда ББ, Пушкарьов ВВ, Журавель ОВ, Коваленко АЄ, Пушкарьов ВМ, Зурнаджи ЛЮ, та ін. Експресія ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA) в нормальних тканинах, доброякісних та високодиференційованих злоякісних (з наявністю метастатичного ураження та без метастазів) пухлинах щитоподібної залози людини. *Допов Нац акад наук Укр.* 2015;(10):94-8. doi: 10.15407/dopovidi2015.10.093 (Guda BB, Pushkarev VV, Zhuravel OV, Kovalenko AYe, Pushkarev VM, Zurnadzhi LYU, et al. Proliferating cells nuclear antigen (PCNA) expression in normal tissues, benign and malignant (metastatic and not metastatic) differentiated human thyroid tumors. *Dopov Nac akad nauk Ukr.* 2015;(10):94-8. doi: 10.15407/dopovidi2015.10.093. Ukrainian).
- Mahmoudian-Sani MR, Alghasi A, Saedi-Boroujeni A, Jalali A, Jamshidi M, Khodadadi A. Survivin as a diagnostic and therapeutic marker for thyroid cancer. *Pathol Res Pract.* 2019 Apr;215(4):619-625. doi: 10.1016/j.prp.2019.01.025.
- Zhou Y, Jiang HG, Lu N, Lu BH, Chen ZH. Expression of ki67 in papillary thyroid microcarcinoma and its clinical significance. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(4):1605-8. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.4.1605.
- Tang J, Gui C, Qiu S, Wang M. The clinicopathological significance of Ki67 in papillary thyroid carcinoma: a suitable indicator? *World J Surg Oncol.* 2018 May 31;16(1):100. doi: 10.1186/s12957-018-1384-8.
- Lin T, Guo J, Peng Y, Li M, Liu Y, Yu X, et al. Pan-cancer transcriptomic data of ABI1 transcript variants and molecular constitutive elements identifies novel cancer metastatic and prognostic biomarkers. *Cancer Biomark.* 2024;39(1):49-62. doi: 10.3233/CBM-220348.
- Ortiz MA, Mikhailova T, Li X, Porter BA, Bah A, Kotula L. Src family kinases, adaptor proteins and the actin cytoskeleton in epithelial-to-mesenchymal transition. *Cell Commun Signal.* 2021 Jun 30;19(1):67. doi: 10.1186/s12964-021-00750-x.
- Choi C, Thi Thao Tran N, Van Ngu T, Woong Park S, Suk Song M, Hyun Kim S, et al. Promotion of tumor progression and cancer stemness by MUC15 in thyroid cancer via the GPCR/ERK and integrin-FAK signaling pathways. *Oncogenesis.* 2018;7(11):85.
- Teshima M, Tokita K, Ryo E, Matsumoto F, Kondo M, Ikegami Y, et al. Clinical impact of a cytological screening system using cyclin D1

Огляди

- immunostaining and genomic analysis for the diagnosis of thyroid nodules. *BMC Cancer*. 2019 Mar 18;19(1):245. doi: 10.1186/s12885-019-5452-4.
17. Ullah TR. The role of CXCR4 in multiple myeloma: Cells' journey from bone marrow to beyond. *J Bone Oncol*. 2019 Jul 16;17:100253. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100253.
 18. Xu H, Niu M, Yuan X, Wu K, Liu A. CD44 as a tumor biomarker and therapeutic target. *Exp Hematol Oncol*. 2020 Dec 10;9(1):36. doi: 10.1186/s40164-020-00192-0.
 19. Su M, Wang P, Wang X, Zhang M, Wei S, Liu K, et al. Nuclear CD44 Mediated by Importin β Participated in Naïve Genes Transcriptional Regulation in C3A-iCSCs. *Int J Biol Sci*. 2019 May 11;15(6):1252-1260. doi: 10.7150/ijbs.28235.
 20. Hatina J, Kripnerová M, Houdek Z, Pešta M, Tichánek F. Pluripotency Stemness and Cancer: More Questions than Answers. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1376:77-100. doi: 10.1007/5584_2021_663.
 21. Moreno-Londoño AP, Robles-Flores M. Functional Roles of CD133: More than Stemness Associated Factor Regulated by the Microenvironment. *Stem Cell Rev Rep*. 2024 Jan;20(1):25-51. doi: 10.1007/s12015-023-10647-6.
 22. Cooper J, Giancotti FG. Integrin Signaling in Cancer: Mechanotransduction, Stemness, Epithelial Plasticity, and Therapeutic Resistance. *Cancer Cell*. 2019 Mar 18;35(3):347-367. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.
 23. Lu ZL, Chen YJ, Jing XY, Wang NN, Zhang T, Hu CJ. Detection and identification of serum peptides biomarker in papillary thyroid cancer. *Med Sci Monit*. 2018;24:1581-1587. doi:10.12659/MSM.907768.
 24. Lee GB, Lee JC, Moon MH. Plasma lipid profile comparison of five different cancers by nanoflow ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta*. 2019;1063:117-126. doi:10.1016/j.aca.2019.02.021.
 25. Wojakowska A, Cole LM, Chekan M, Bednarczyk K, Maksymiak M, Oczko-Wojciechowska M, et al. Discrimination of papillary thyroid cancer from non-cancerous thyroid tissue based on lipid profiling by mass spectrometry imaging. *Endokrynol Pol*. 2018;69(1):2-8. doi: 10.5603/EP.a2018.0003.
 26. Wang W, Chang J, Jia B, Liu J. The Blood Biomarkers of Thyroid Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020 Jul 6;12:5431-5438. doi: 10.2147/CMAR.S261170.
 27. Zhang T, Zhang H, He L, Wang Z, Dong W, Sun W, Zhang P. Potential Use of 1-25-dihydroxyvitamin D in the Diagnosis and Treatment of Papillary Thyroid Cancer. *Med Sci Monit*. 2018 Mar 19;24:1614-1623. doi: 10.12659/msm.909544.
 28. Tabur S, Korkmaz H, Özkaya M, Elboğa U, Tarakçıoğlu M, Aksoy N, Akarsu E. Serum calprotectin: a new potential biomarker for thyroid papillary carcinoma. *Tumour Biol*. 2015 Sep;36(10):7549-56. doi: 10.1007/s13277-015-3468-1.
 29. Choi YW, Kim YH, Lee J, Soh EY, Park TJ, Kim JH. Strong immunoeexpression of midkine is associated with multiple lymph node metastases in BRAFV600E papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol*. 2015;46(10):1557 – 1565. doi:10.1016/j.humpath.2015.06.018.
 30. Kuzu F, Arpacı D, Unal M, Altas A, Haytaoglu G, Can M, et al. Midkine: A Novel Biomarker to Predict Malignancy in Patients with Nodular Thyroid Disease. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:6035024. doi: 10.1155/2016/6035024.
 31. Li N, Zhang C, Meng Z, Xu K, He X, Yu Y, et al. Changes of serum midkine as a dynamic prognostic factor to monitor disease status in papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12242. doi: 10.1097/MD.00000000000012242.
 32. Zhang WJ, Song B, Yang T. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in the Peripheral Blood of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019 Dec 23;11:10675-10681. doi: 10.2147/CMAR.S233776.
 33. Baki A, Tosun İ, Yıldız M. Can VAP-1 protein be used as a biomarker in thyroid cancer? *Istanbul Med J*. 2019;20(6):335-340. doi:10.4274/imj.galenos.2019.26817.

Список скорочень

ДПК – дисеміновані пухлинні клітини
ДРЩЗ – диференційований рак щитоподібної залози
ЕМТ – епітеліально-мезенхімальний перехід

МЛВ – метастази в лімфатичні вузли
ММР – матриксні металопротеїнази
ПК – папілярна карцинома
ПКМ – позаклітинний матрикс
ПМО – пухлинне мікрооточення
РСК – ракові стовбурові клітини
ФК – фолікулярна карцинома
ФН – фібронектин
ЩЗ – щитоподібна залоза
АВІ1 – інтерактор Абельсона 1
DDR2 – рецептор дискоїдинового домену 2
PCNA – ядерний антиген проліферуючих клітин
TGF- β – трансформуючий фактор росту бета (transforming growth factor beta)
VAP-1 – білок судинної адгезії-1

Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 2)

**N.Ya. Kobrynska, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk,
 O.I. Kovzun, I.I. Komisarenko, M.D. Tronko**

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

Abstract. Cancer is caused by a number of factors, including chemical carcinogenesis, somatic mutations, epigenetic changes, and viral infections. Most cancer-related deaths occur due to the formation of metastases. In the case of papillary thyroid carcinoma, metastases are not formed as often as in other types of cancer, but relapses of the disease with the appearance of metastases in the lymph nodes, lungs, and bones are still observed. Of particular danger are radioiodine-resistant metastases, which are the main cause of death. Therefore, the study of metastatic markers is important at the pre- and postoperative stages of patients treatment in order to assess the probability of occurrence of metastases in the near and distant future. **The aim.** The literature review is devoted to the description of the most well-known markers of thyroid metastasis.

Material and methods. The keywords «markers of metastasis» AND «thyroid» AND «papillary carcinoma» were used to search for sources in the scientific databases ResearchGate, PubMed® and Google Scholar. A total of 33 literature sources were selected for in-depth analysis. **Results.** The importance of identifying the factors that contribute to the formation of premetastatic niches in thyroid carcinomas and radioiodine resistance is emphasized. The main attention is paid to thyroid metastasis markers, involved in the transformation of tumor cells into metastatic ones and in the epithelial-mesenchymal transition. The significance of such markers of thyroid metastasis as survivin, transforming growth factor beta and its DEX3 isoform, regulators of epithelial-mesenchymal transition – E-cadherin/N-cadherin, vimentin, S100A4, Abelson interactor 1, matrix metalloproteinases, fibroblast growth factor 19, hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, mucins, membrane proteins and cytoskeleton proteins – fibronectin, integrins, alpha-smooth muscle actin, syndecans, Src family kinases, CXCL12/CXCR4

axis, cancer stem cell markers CD133, CD44 (CD44v6), proliferation markers Ki-67, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and cyclin D1 is analyzed. Of particular interest are markers that can be detected in blood plasma in the preoperative period – amino acids, phospholipids, MMP-2/9, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1/2, vascular adhesion protein –1, CK19 fragment – CYFRA21-1.

Conclusions. The study of molecular biomarkers of metastasis with high specificity and sensitivity in thyroid carcinomas can help in determining the extent of surgical intervention and subsequent radioiodine therapy.

Keywords: thyroid gland, papillary carcinoma, metastases, markers of metastasis.

Для цитування: Кобринська НЯ, Пушкарьов ВМ, Левчук НІ, Ковзун ОІ, Комісаренко ІІ, Тронько МД. Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 2). *Ендокринологія*. 2024;29(4):372-379. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.372.

Адреса для листування: Пушкарьов Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кобринська Наталія Яремівна, канд. мед. наук, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення, лікар хірург-ендокринолог, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Пушкарьов Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Комісаренко Ігор Ігоревич, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І. та Комісаренко І.І. – аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання й редагування тексту, оформлення та переклад статті; Тронько М.Д. – ідея роботи й консультації під час редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «544» (N державної реєстрації: 0123U100933).

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

Стаття: надійшла до редакції 17.09.2024 р.; перероблена 19.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Tronko MD. Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 2). *Endokrynologia*. 2024;29(4):372-379. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.372.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, pushkarev.vm@gmail.com. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska st., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Kobrynska N.Ya., Cand. Sci. (Medicine), Head of the consulting polyclinic department, surgeon-endocrinologist, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. of Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. of Sci. (Biology), Prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Komisarenko Ihor Ihorovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. of Sci. (Medicine), Prof., Corresponding Member of NAS of Ukraine, Academician of NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Personal contribution: Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Kovzun O.I., Komisarenko I.I. – data analysis, analysis of literary sources, writing and editing the text, design and translation of the article; Tronko M.D. – the idea of work and consultation during the editing of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the research work plan «544» (state registration number: 0123U100933).

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

Article: received September 19, 2024; revised November 19, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.380

Н.М. Кушнар'ова,
О.В. Зінич,
А.А. Шупрович

Маркери серцевої недостатності, пов'язані з умовами пролонгованого стресу, та можливості їх корекції сучасними цукрознижувальними препаратами

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

Резюме. Відомо, що при гострих та хронічних стресах часто вражається серцево-судинна система із формуванням у майбутньому серцевої недостатності. Особливого значення набуває моніторинг можливого розвитку серцево-судинних розладів у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), які представляють групу ризику цих ускладнень, які пов'язані з різноманітними неврологічними та серцево-судинними захворюваннями, зокрема серцевою недостатністю (СН). ЦД2 асоціюється з гіршим клінічним статусом і підвищеною смертністю від усіх причин і серцево-судинної смертності в пацієнтів із СН як зі зниженою, так і зі збереженою фракцією викиду (ФВ), порівняно з пацієнтами із СН без ЦД2. Зі свого боку, зниження ФВ є незалежним предиктором летальних і нелетальних клінічних результатів у пацієнтів із ЦД2. Найважливішими причинами СН при ЦД2 є ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія та прямий шкідливий вплив ЦД2 на міокард. Поєднання цих порушень з особливостями змін ФВ лівого шлуночка визначає (ФВЛШ) один із трьох можливих фенотипів СН у пацієнтів, у диференційній діагностиці яких, поряд із клінічними та кардіографічними ознаками, важливу роль відіграють лабораторні маркери СН. Визначення цих біомаркерів в останні роки відкрило нову еру в галузі діагностики та моніторингу серцевої патології, який набуває все більшого поширення в рамках новітнього наукового напрямку – метаболоміки (або метаболічного фенотипування). Оцінка кількісного вмісту цих біомаркерів дозволяє скласти індивідуальну картину механізмів обмінних порушень та визначити шляхи їх корекції. Дані клінічних досліджень виділяють 3 основні біомаркери, які можна розглядати окремо або в комбінації: N-кінцевий пропептид натрійуретичного пептиду (N-проНУП), супресор туморогенезу-2 (СТ2) та білок 7, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (БЗІФР-7). **Метою** цього огляду є аналіз значення відомих серцево-судинних біомаркерів у діагностиці СН у пацієнтів із ЦД2 та

змін рівнів цих біомаркерів у процесі терапії пацієнтів, а також визначення впливу на ризик ускладнень, зокрема при застосуванні сучасних протидіабетичних засобів: інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) та агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1).

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, лабораторні біомаркери, протидіабетичні засоби.

Населення України в сучасних умовах перебуває в стані постійного стресу, пов'язаного спочатку із наслідками пандемії коронавірусної інфекції, а в теперішній час із війною. Зрозуміло, що війна має особливо значний вплив на психічний стан тих, хто перебуває в зоні бойових дій, де немає програми поведінки іншої, ніж загострення інстинкту самозбереження. Проте під таким же стресом знаходяться родичі військовослужбовців, медичні працівники, тимчасово переміщені особи й всі, хто залишаються в Україні, через постійні повітряні та інформаційні атаки. Відомо, що при гострих та хронічних стресах досить часто вражається серцево-судинна система із формуванням у майбутньому серцевої недостатності. Особливого значення набуває моніторинг можливого розвитку серцево-судинних розладів, які у хворих на ЦД2 представляють групу ризику цих ускладнень у зв'язку з множинними неврологічними та серцево-судинними захворюваннями. Зростання поширеності серцевої недостатності (СН) в сучасному світі призводить до підвищеного ризику смерті, збільшення рівня госпіталізації, зниження якості життя та підвищення витрат через комплексні терапевтичні стратегії [1].

Цукровий діабет 2-го типу і серцева недостатність

Співіснування ЦД2 та СН є частим явищем: клінічно маніфестована СН відзначається в 10–30% усіх осіб із ЦД2, особливо часто у віці 70 років і старше, тоді як у 30–40% усіх випадків гострої чи хронічної СН переважає ЦД2. Пацієнти зі встановленим ЦД2 мають на 33% більший ризик госпіталізації з приводу СН, ніж особи без ЦД2 [2-4]. З усіх цих причин нещодавно рекомендаціями 2021 ESC/HFA визнано, що ЦД2 є основним фактором ризику виникнення СН, виходячи з припущення, що пацієнти з ЦД2 перебувають на першій стадії СН (стадія А). Крім того, проспективні когортні дослідження показують, що СН може передувати розвитку ЦД2 [5]. Отже, крім структурних і функціональ-

них змін, які характеризують діабетичну кардіоміопатію, існує комплексна та взаємопов'язана патофізіологія ЦД2 та СН: ЦД2 підвищує ризик СН, а остання може збільшити ризик розвитку ЦД2 через декілька механізмів, які схиляють пацієнта з СН до інсулінорезистентності [4, 6].

ЦД2 пов'язаний із гіршим клінічним статусом і підвищеною смертністю від усіх причин і серцево-судинної смертності в пацієнтів із СН як зі зниженою, так і зі збереженою ФВ, порівняно з пацієнтами із СН без ЦД2. І навпаки, зниження ФВ є незалежним предиктором летальних і нелетальних клінічних результатів у пацієнтів із ЦД2 [3, 7]. Найважливішими причинами СН при ЦД2 є ІХС, артеріальна гіпертензія та прямий шкідливий вплив ЦД2 типу на міокард. ЦД2 часто не розпізнається в пацієнтів із СН, що підкреслює важливість активного виявлення обох захворювань у клінічній практиці [2].

Попри успіх багатьох широко використовуваних нових цукрознижувальних препаратів при ЦД2, висока поширеність СН при цьому зберігається. Описано порушення регуляції багатьох клітинних механізмів у кардіоміоцитах. До них належать окислювальний стрес, запалення, стрес ендоплазматичного ретикулуму, аберантна передача сигналів інсуліну, накопичення глікованих кінцевих продуктів, зміни автофагії, клітинної та мітохондріальної біоенергетики, ліпотоксичність і змінена трансдукція сигналів (наприклад, кінази рецептора протеїну G, сигналів реніну, ангіотензину, альдостерону, передача сигналів β -2 адренорецепторів). Ці патофізіологічні шляхи можуть підлягати фармакологічній корекції для зниження ризику СН у контексті ЦД2. Успішне націлювання на ці шляхи може змінити прогноз і ризик розвитку СН понад те, що зараз досягається за допомогою наявних цукрознижувальних засобів і препаратів для лікування серцевої недостатності [8].

Фенотипи серцевої недостатності

Традиційно СН поділяють на окремі фенотипи на підставі вимірювання ФВЛШ. Це

Огляди

пов'язано з початковими дослідженнями лікування серцевої недостатності, які продемонстрували істотне поліпшення результатів у пацієнтів із ФВЛШ $\leq 40\%$. Відповідно до рекомендацій ESC/HFA (2021 р.) оновлена класифікація СН: зі збереженою ФВЛШ $\geq 50\%$ (СНзбФВ), зі зниженою ФВЛШ $\leq 40\%$ (СНзФВ), із помірно зниженою ФВЛШ – від 41% до 49% (СНпзФВ).

СН зі збереженою ФВЛШ (СНзбФВ), за сучасними оцінками, є найбільш частою, домінуючою формою СН [9, 10]. Через зростаючу поширеність СНзбФВ було визначено як неінфекційну епідемію, хоча під одним визначенням можна знайти гетерогенні клінічні фенотипи з різними характеристиками та механізмами. Відомо, що метаболічний синдром або його окремі компоненти, такі як фібриляція передсердь, хронічна обструктивна хвороба легень і синдром апное уві сні, захворювання нирок та анемія є постійними супутниками цього фенотипу СН [11].

Визначення фенотипів СНзбФВ поки що не отримало повного консенсусу серед дослідників, частково через різне розуміння молекулярних механізмів, відповідальних за численні аспекти захворювання. Описано шість основних фенотипів НГрЕЕ, які характеризуються чіткими клінічними ознаками [11]:

- фенотип, що характеризується процесами старіння (фенотип старіння);
- фенотип, що характеризується надлишковою наявністю жирової тканини (ожиріння або кардіометаболічний фенотип);
- фенотип, пов'язаний з артеріальною гіпертензією;
- фенотип, пов'язаний із легеневою артеріальною гіпертензією;
- фенотип, пов'язаний із захворюванням коронарних артерій (ІХС);
- фенотип, пов'язаний із міопатією лівого передсердя.

Біомаркери серцевої недостатності

У диференційній діагностиці фенотипів СН, поряд із клінічними та кардіографічними ознаками, не останню роль відіграють лабораторні маркери СН, застосування яких в останні роки відкрило нову еру в галузі діагностики та моніторингу у серцевої патології, що набуває все більшого поширення в рамках новітнього наукового напрямку – метаболоміки (інакше метаболічне фенотипування). Застосування сучасних ме-

тодів досліджень дозволило визначити багато розчинних метаболітів (біомаркерів), які змінюються при захворюваннях серцево-судинної системи; оцінка кількісного вмісту цих біомаркерів дозволяє скласти індивідуальну картину механізмів обмінних порушень та шляхів їх корекції. У поєднанні з неінвазивними інструментами візуалізації серцево-судинної системи, метаболоміка може допомогти розумінню причин та патологічних наслідків дисфункції серцево-судинної системи, зокрема й серцевої недостатності [12].

На основі численних досліджень, здійснених у різних країнах, Американською та Європейською спілками кардіологів, для попередження, оцінки та ведення СН у випадках розвитку гіпертонічної хвороби, ускладненої ХСН, Всеукраїнською асоціацією кардіологів, рекомендовано біомаркери для встановлення первинного діагнозу ХСН [10, 13-15]. Саме у хворих зі збереженою ФВЛШ із коморбідною патологією (гіпертонічна хвороба II і ЦД2) особливу вагу мають маркери первинного діагнозу ХСН для раннього визначення ризику маніфестації СН, як-от діастолічної дисфункції лівого шлуночка [16].

Біомаркери серцевої недостатності, що циркулюють і відображають різні механізми ураження серцевих структур, можуть ідентифікувати групи підвищеного ризику серед осіб із цукровим діабетом, які потребують посилення терапії та призначення цукрознижувальних засобів із кардіопротективним ефектом, щоб запобігти розвитку СН, або вже з наявною СН зі збереженою чи зниженою ФВ.

Дані клінічних досліджень виділяють 3 основні маркери, які можна розглядати окремо або в комбінації: N-проНУП, СТ2 та БЗІФР-7 [17] (рис.).

Існують три ендогенні натрійуретичні пептиди (НУП), що секретуються як препрогормони: передсердний (П-НУП), В-типу (В-НУП) і С-типу (С-НУП). Відповідно існує три рецептори НУП: рецептор А, рецептор В і рецептор кліренсу С [18, 19].

СН призводить до погіршення пружно-еластичних властивостей серцевого м'яза, внаслідок чого він не в змозі ефективно опиратися внутрішньому тиску крові та забезпечувати її ефективний викид. Це спричиняє зростання кінцевої діастолічного тиску в камерах серця. Розтягнення цих структур спричиняє збільшення синтезу

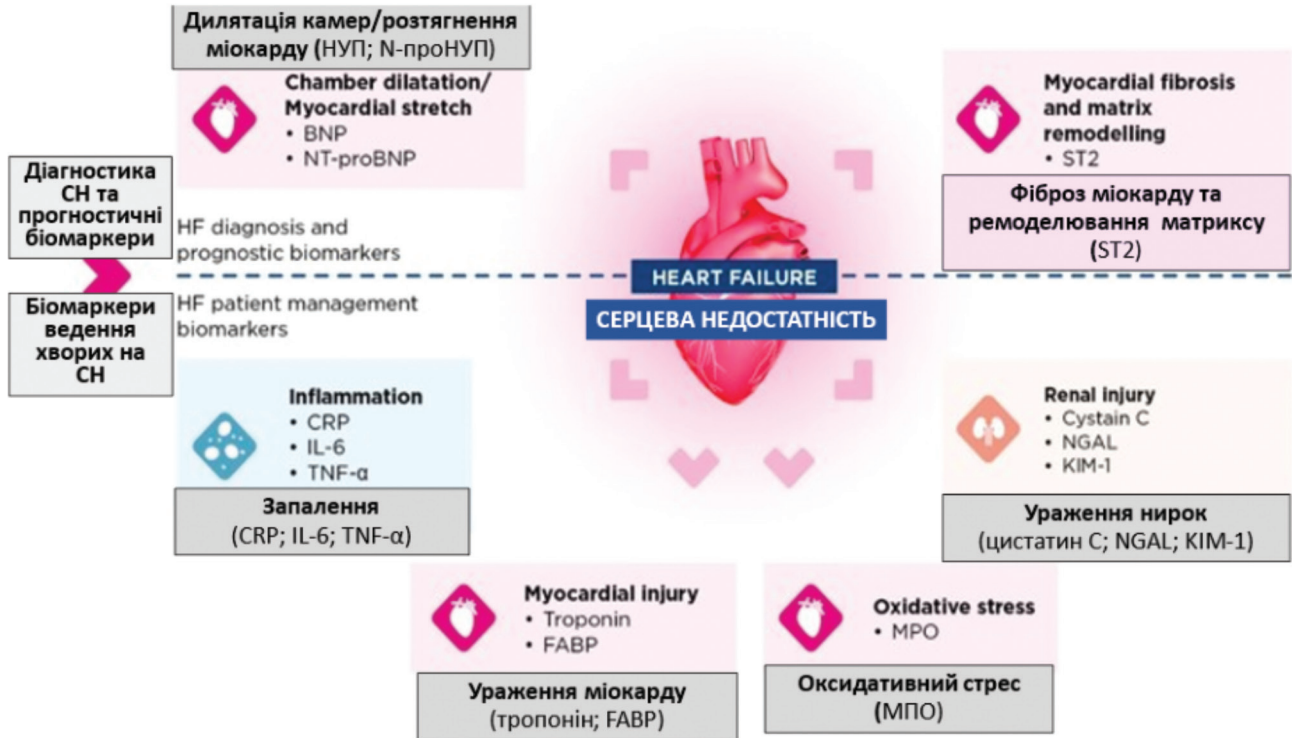


Рис. Потенційні біомаркери в діагностиці та менеджменті серцевої недостатності (СН) [17].

Примітка. НУП – натрійуретичний пептид; N-проНУП – N-кінцевий пропептид натрійуретичного пептиду; СРР – С-реактивний протеїн; ІЛ – інтерлейкін; ФНП – фактор некрозу пухлин; БЗЖК – білок, що зв'язує жирні кислоти; МПО – мієлопероксидаза; МУН-1 – маркер ураження нирок-1; ST2 – супресор туморогенезу (розчинний маркер фіброзу)

Fig. Potential biomarkers in the diagnosis and management of heart failure (HF) [17]

Note. BNP – brain natriuretic peptide; CRP – C-reactive protein; IL – interleukin; TNF – tumor necrosis factor; FABP – fatty acid binding protein; MPO – myeloperoxidase; NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin; KIM-1 – Kidney Injury Molecule1; ST2 – suppression of tumourigenicity 2 (soluble marker of fibrosis).

попередників НУП у міокарді передсердь і шлуночків, причому В-НУП та N-проНУП синтезуються виключно в тканинах серця. Через зв'язування із численними рецепторами, НУП посилюють натрійурез, діурез і вазодилатацію, покращують розслаблення міокарда та зменшують фіброз [20].

Отже, концентрація НУП є віддзеркаленням ранньої чутливої та специфічної регуляторної відповіді організму, кількісним маркером наявності та важкості гемодинамічного стресу і СН [21]. Їхня концентрація відповідає ступеню зростання кінцево-діастолічного тиску, внутрішньо-серцевих тисків наповнення порожнин серця, які є доміантними тригерами розвитку СН.

Мозковий В-НУП і його N-кінцевий фрагмент (N-проНУП) є одними з найбільш широко вивчених біомаркерів, які вважаються золотим стандартом у діагностиці СН. Клінічно ці два

маркери вважаються взаємозамінними, однак слід враховувати деякі відмінності, пов'язані зі швидкістю виведення з плазми. Порівняно з В-НУП, N-проНУП має довший період напіввиведення (60-120 хв) та більш тривалу стабільність у зразках цільної крові при кімнатній температурі, оскільки рівень N-проНУП зберігається в пробі стабільним протягом трьох діб, тоді як В-НУП – 4 години.

Європейські рекомендації визначають, що граничні значення для В-НУП становлять ≤ 35 пг/мл в амбулаторних пацієнтів, відповідно ≥ 100 пг/мл у разі серцевої декомпенсації. Так само для N-проНУП граничні значення становлять ≤ 125 пг/мл в амбулаторних пацієнтів, відповідно ≥ 300 пг/мл у разі серцевої декомпенсації [22].

Інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) має важливе значення для регуляції росту та

Огляди

клітинної диференціації в різних тканинах, виступаючи основним медіатором у системі гормонів росту. Було доведено, що ІФР-1 стимулює ангиогенез і має протизапальну та антиапоптозну дію. Крім того, він справляє непрямий вплив на серцево-судинну систему, підвищуючи чутливість до інсуліну [23]. У дослідженні PRIME було припущено існування зв'язку між низьким рівнем ІФР-1, що циркулює, і високою поширеністю ІХС у людей [24].

БЗІФР-7 належить до групи білків, споріднених до ІФР-1, причому має в 500 разів більшу афінність до ІФР-1, ніж інші БЗІФР-(1-6). Основна функція БЗІФР-7 полягає в регуляції доступності ІФР в тканинах, а також у модулюванні зв'язування ІФР-1 з його рецепторами [25]. Завдяки високій спорідненості до інсуліну, БЗІФР-7 спричиняє зниження рівня вільного інсуліну в сироватці крові, він конкурує за зв'язування інсуліну з рецепторами інсуліну, блокуючи зв'язування і зменшуючи фізіологічну відповідь на інсулін. Як наслідок, це може сприяти розвитку інсулінорезистентності та метаболічного синдрому, що значно підвищує ризик розвитку цукрового діабету та ІХС [26-28].

БЗІФР-7 експресується в багатьох нормальних тканинах, зокрема в судинній системі, де він бере участь у регулюванні ангиогенезу. Цей білок пов'язаний із багатьма фізіологічними процесами, включаючи клітинну проліферацію, адгезію, старіння, апоптоз і ангиогенез. Доведено, що БЗІФР-7 бере участь у розвитку багатьох захворювань, включаючи цукровий діабет, ожиріння, гостре ураження нирок і рак, а також може відігравати важливу роль у розвитку атеросклерозу коронарних та периферичних артерій [23, 29].

За даними досліджень, пацієнти з метаболічним синдромом мали в п'ять разів більший ризик розвитку ЦД і вдвічі більший ризик ІХС порівняно з особами без метаболічного синдрому [30]. У дослідженні китайської популяції пацієнти з метаболічним синдромом мали значно вищі рівні сироваткового БЗІФР-7, ніж контрольні здорові суб'єкти [27]. Беручи до уваги роль БЗІФР-7 у метаболізмі інсуліну, він може бути новою потенційною мішенню для лікування інсулінорезистентності та метаболічного синдрому [23].

Білок БЗІФР-7 було ідентифіковано як незалежний прогностичний біомаркер СН зі зниженою ФВ. Він демонстрував значний зв'язок

із наявністю та тяжкістю ехокардіографічних параметрів аномальної діастолічної функції зі зниженою ФВ. У пацієнтів з амбулаторною СН зі зниженою ФВ концентрації БЗІФР-7 не були пов'язані з розміром лівого шлуночка або систолічною функцією. Навпаки, ті, хто мав підвищені базові концентрації БЗІФР-7, частіше мали аномалії параметрів, що описують діастолічну функцію, таких як індекс об'єму лівого передсердя, трансмітральний коефіцієнт Е/А, коефіцієнт Е/Е' та систолічний тиск правого шлуночка [31].

Крім раніше зафіксованого факту, що високі рівні БЗІФР-7 пов'язані з серцевою гіпертрофією в пацієнтів із СН зі зниженою ФВ, продемонстровано, що вісь БЗІФР-7/ІФР-1 корелює також із діастолічною функцією і може служити біомаркером СН у пацієнтів зі збереженою ФВ; отже, збільшення рівня БЗІФР-7 або співвідношення БЗІФР-7/ІФР-1 може вказувати на погіршення діастолічної функції, несприятливе ремоделювання серця та метаболічні порушення [26, 28, 31]. В іншому дослідженні виявлено значні кореляції між початковим рівнем БЗІФР-7 і вихідними параметрами діастолічної дисфункції: Е/А, Е/Е', індексом маси лівого шлуночка (LV), Е', індексом об'єму лівого передсердя й оціненим показником систолічного тиску правого шлуночка [31].

Було виявлено, що підвищена концентрація БЗІФР-7 суттєво та незалежно пов'язана з віддаленою смертністю від ССЗ у пацієнтів з атеросклерозом периферичних артерій різної локації [32]. Однак рівні БЗІФР-7 істотно не відрізнялися між хворими на інфаркт міокарда та стабільною ІХС; не виявлено значущих зв'язків між концентраціями БЗІФР-7 і ступенем коронарних уражень [25]. Також клінічними дослідженнями встановлено, що підвищена концентрація БЗІФР-7 у хворих з ІХС, на відміну від контрольної групи, асоціювалась не тільки з встановленими факторами ризику серцевої недостатності, такими як коронарний та периферичний атеросклероз, порушення функції нирок і метаболізму глюкози, але також із маркерами пошкодження або перевантаження міокарда: високочутливим тропоніном та N-проНУП [23, 25].

Фактор, що стимулює ріст (СТ2) є членом сімейства рецепторів інтерлейкіну-1. Вважають, що СТ2 бере участь у гострій відповіді міокарда на стрес і травму. Лігандом СТ2 є інтерлей-

кін-33, і ця взаємодія відіграє роль у запобіганні гіпертрофії серця та фіброзу після перевантаження тиском, його часто називають рецептором, подібним до ІЛ-1. Існує дві ізоформи СТ2 – розчинна форма (рСТ2) і трансмембранний рецептор (СТ2Л). СТ2Л діє як рецептор для інтерлейкіна-33, тому взаємодія цих двох речовин забезпечує кардіопротекторні ефекти з послабленням серцевого фіброзу, гіпертрофії та апоптозу. Однак рСТ2 активно зв'язується з інтерлейкіном-33 і, отже, конкурує з взаємодією СТ2Л/інтерлейкін-33, що, своєю чергою, зменшує вищезгадані кардіопротекторні ефекти. рСТ2 досліджували при серцевій недостатності в різних ситуаціях, і було встановлено, що він тісно пов'язаний із фіброзом міокарда та ремоделюванням міокарда. У 2017 році його було включено до рекомендацій щодо стратифікації додаткового ризику пацієнтів із гострою та хронічною СН.

Шляхи фармакотерапії пацієнтів із ЦД2 при СН з застосуванням інгібіторів НЗКТГ-2 та агоністів рецепторів ГПП-1

Для лікування ЦД2 сьогодні використовуються такі нові терапевтичні засоби, як іНЗКТГ-2 та арГПП-1. У результаті масштабних рандомізованих клінічних досліджень доведено кардіопротекторні ефекти цих ліків, включаючи зниження серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин, зниження ризику прогресування хронічної хвороби нирок та зменшення госпіталізації з приводу серцевої недостатності.

На основі результатів вищезазначених досліджень Європейська та Американська діабетичні асоціації випустили нові рекомендації, які беззаперечно схвалюють використання препаратів груп іНЗКТГ-2 та арГПП-1 у поєднанні з метформіном для пацієнтів із ЦД2, які мають додаткові серцево-судинні супутні захворювання або фактори ризику, з метою запобігання серцево-судинним подіям.

Результати рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували кращий ефект іНЗКТГ-2 щодо зниження частоти серцевої недостатності та прогресування хронічної хвороби нирок, тоді як арГПП-1 – зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. До того ж, нещодавні рекомендації Європейського товариства кардіологів, а також Американського коледжу кардіології та Американської кардіологічної асоціації щодо лікуван-

ня СН підкреслили важливість застосування іНЗКТГ-2 в пацієнтів із СН незалежно від наявності ЦД2 [33].

У великому когортному дослідженні в Скандинавських країнах за участі 87 525 пацієнтів, що приймали іНЗКТГ-2 та 63 921 пацієнт, що застосовували арГПП-1 порівнювали кардіо-васкулярні та ренальні ефекти двох груп препаратів. Застосування іНЗКТГ-2 та арГПП-1 супроводжувалось аналогічним ризиком серцевої недостатності та меншим ризиком серйозних захворювань нирок, тоді як застосування арГПП-1 порівняно з іНЗКТГ-2 було пов'язане з дещо нижчим ризиком серйозних серцево-судинних подій [34].

У дослідженні, проведеному на Тайвані серед 26 032 пацієнтів, які почали приймання арГПП-1 або іНЗКТГ-2, зафіксовано порівнювану ефективність цих засобів щодо кількох серцево-судинних наслідків, зокрема однакові ризики інфаркту міокарда, інсульту, у тому числі ішемічного інсульту та геморагічного інсульту. Однак ефективність цих препаратів може відрізнятися в окремих підгрупах пацієнтів, а саме, лікування арГПП-1 асоціювалося з підвищеним ризиком тотального інсульту та ішемічного інсульту в пацієнтів із хронічною хворобою нирок, на відміну від пацієнтів без хронічної хвороби нирок. Відзначають, що терапія арГПП-1 у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями супроводжувалась зниженим ризиком геморагічного інсульту, порівняно з пацієнтами без серцево-судинних захворювань [35].

Комбіноване застосування іНЗКТГ-2 та арГПП-1, за рахунок різних механізмів зниження рівня глюкози, може створювати додаткові синергетичні ефекти [36, 37]. Це обґрунтували результати метааналізу, що включив 8 рандомізованих контрольованих досліджень, в яких брали участь 1895 пацієнтів із ЦД2. Комбінована терапія арГПП-1/іНЗКТГ-2 сприяла суттєвішому зниженню рівнів глікемії (включаючи рівні НbA1c, глікемію натще та 2-годинну), ніж при монотерапії. Крім того, комбінована терапія також була пов'язана з кращим впливом на надмірну масу тіла, систолічний артеріальний тиск, рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності.

Останнім часом доведена ефективність окремих представників арГПП-1 в уповільненні хронічної ниркової недостатності. Так, результати дослідження FLOW, в якому взяли участь більш

Огляди

як 3500 пацієнтів, довели, що щотижневе застосування 1,0 мг семаглутиду знижувало на 24% ризик ниркових подій (комбінований показник, що включав ниркову недостатність та зниження ШКФ мінімум на 50%), уповільнюючи зниження швидкості клубочкової фільтрації та сприяючи зменшенню серцево-судинної смертності на 29% [38]. Відзначають, що при отриманні достатньої кількості доказів, показання для призначення арГПП-1 також можуть бути переглянуті та розширені.

Отже, потенційний вплив сучасних цукрознижувальних засобів на маркери розвитку серцевої недостатності може допомогти деталізувати механізми формування серцево-судинної патології та значно покращити якість життя пацієнтів з огляду на зменшення інвалідизації від прогресування серцевої недостатності, смертності від кардіоваскулярних причин та покращення якості життя.

Список використаної літератури

- Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail.* 2022 May;28(5):e1-e167. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.010.
- Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 May;20(5):853-72. doi: 10.1002/ehf.1170.
- Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Nov 6;20(1):218. doi: 10.1186/s12933-021-01408-1.
- Palazzuoli A, Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Fail Rev.* 2023 May;28(3):585-96. doi: 10.1007/s10741-022-10238-6.
- Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021 Mar; 1:S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linsen GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1607-18. doi: 10.1111/dom.14074.
- Kenny H, Abel E. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019 Jan 4;124(1):121-41. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ehf.592.
- Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020 May 12;141(19):e779-e806. doi: 10.1161/CIR.0000000000000766.
- Stoicescu L, Crişan D, Morgovan C, Avram L, Ghibu S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Pathophysiological Mechanisms behind the Clinical Phenotypes and the Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 8;25(2):794. doi: 10.3390/ijms25020794.
- Koh AS, Kovalik JP. Metabolomics and cardiovascular imaging: a combined approach for cardiovascular ageing. *ESC Heart Fail.* 2021 Jun;8(3):1738-50. doi: 10.1002/ehf2.13274.
- Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017 May 30;135(22):e1054-91. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2019; 25(8): 584-619. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.05.007.
- Voronkov LG, Berezin OE, Zharinova VYu, Zhebel VM, Koval OA, Rudyk YuS, et al. Biological markers and their use in heart failure. Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiology Specialists. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2019;26(2):11-22. Ukrainian.
- Антонюк ЯО, Гуменюк АФ, Пашкова ЮП, Сакович ОО, Жебель ВМ. Діагностична цінність визначення натрійуретичного пептиду за коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу в чоловіків. *Запорізький медичний журнал.* 2020;22(5):627-36 (Antoniuk YO, Humeniuk AF, Pashkova YP, Sakovych OO, Zhebel VM. The diagnostic value of brain natriuretic peptide in men with comorbid essential arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Zaporozhye Medical Journal.* 2020;22(5):627-36. Ukrainian). doi: 10.14739/2310-1210.2020.5.214729.
- Theresa AM, Marco M, Marianna A, Roy SG, Andreas B, Michael B, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the Special Contributio. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in routine heart failure clinical care. *Card Fail Rev.* 2019 Feb;5(1):50-6. doi: 10.15420/cfr.2018.27.2.
- Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Florida Costea C, Turluc MD, et al. Natriuretic peptides in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: from molecular evidences to clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2019 May 28;20(11):2629. doi: 10.3390/ijms20112629.
- Maisel AS, Duran M, Wettersten N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. *Heart Fail Clin.* 2018 Jan;14(1):13-25. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002.
- Krzysiński P, Piechota W, Piotrowicz K, Gielera G, Woźniak-Kosek A. Association of estimated insulin resistance with N-terminal B-type natriuretic peptide concentration in men with metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2019 Dec 18;2019:8571795. doi: 10.1155/2019/8571795.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- Lisowska A, Szyszowska A, Knapp M, Lapińska M, Kondraciuk M, Kamińska I et al. IGF1P7 Concentration may reflect subclinical myocardial damage and kidney function in patients with stable

- ischemic heart disease. *Biomolecules*. 2022 Feb 8;12(2):274. doi: 10.3390/biom12020274.
24. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Horm IGF Res*. 2019 Apr;45:6-16. doi: 10.1016/j.ghir.2019.01.002.
 25. Lisowska A, Świąćki P, Knapp M, Gil M, Musiał WJ, Kamiński K et al. Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP 7) as a new biomarker in coronary heart disease. *Adv Med Sci*. 2019 Mar;64(1):195-201. doi: 10.1016/j.advms.2018.08.017.
 26. Szyszkowska A, Barańska S, Sawicki R, Tarasiuk E, Dubatówka M, Kondraciuk M, et al. Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7) – new diagnostic and prognostic marker in symptomatic peripheral arterial disease? – pilot study. *Biomolecules*. 2022 May 17;12(5):712. doi: 10.3390/biom12050712.
 27. Liu Y, Wu M, Ling J, Cai L, Zhang D, Gu HF et al. Serum IGFBP7 levels associate with insulin resistance and the risk of metabolic syndrome in a Chinese population. *Sci Rep*. 2015 May 18;5:10227. doi: 10.1038/srep10227.
 28. Barroso MC, Kramer F, Greene S, Scheyer D, Kohler T, Karoff M, et al. Serum insulin-like growth factor-1 and its binding protein-7: potential novel biomarkers for heart failure with preserved ejection fraction. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2016;16:199. doi: 10.1186/s12872-016-0376-2.
 29. Schanz M, Shi J, Wasser C, Alschner MD, Kimmel M. Urinary [TIMP-2]×[IGFBP7] for risk prediction of acute kidney injury in decompensated heart failure. *Clin Cardiol*. 2017 Jul;40(7):485-91. doi: 10.1002/clc.22683.
 30. Vesa CM, Popa L, Popa AR, Rus M, Zaha AA, Bungau S, et al. Current data regarding the relationship between type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. *Diagnostics (Basel)*. 2020 May 16;10(5):314. doi: 10.3390/diagnostics10050314.
 31. Gandhi PU, Gaggin HK, Redfield MM, Chen HH, Stevens SR, Anstrom KJ, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-7 as a biomarker of diastolic dysfunction and functional capacity in heart failure with preserved ejection fraction: results from the RELAX trial. *JACC Heart Fail*. 2016 Nov;4(11):860-9. doi: 10.1016/j.jchf.2016.08.002.
 32. Urbonaviciene G, Frystyk J, Urbonavicius S, Lindholt JS. IGF-I and IGFBP2 in peripheral artery disease: results of a prospective study. *Scand Cardiovasc J*. 2014 Apr;48(2):99-105. doi: 10.3109/14017431.2014.891760.
 33. Rolek B, Haber M, Gajewska M, Rogula S, Pietrasik A, Gąsecka A. SGLT2 inhibitors vs. GLP-1 agonists to treat the heart, the kidneys and the brain. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023 Jul 30;10(8):322. doi: 10.3390/jcdd10080322.
 34. Ueda P, Wintzell V, Dahlqvist E, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S. et. The comparative cardiovascular and renal effectiveness of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A Scandinavian cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Mar;24(3):473-85. doi: 10.1111/dom.14598.
 35. Dong YH, Chang CH, Lin JW, Yang WS, Wu LC, Toh S. Comparative cardiovascular effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Aug;24(8):1623-37. doi: 10.1111/dom.14741.
 36. Jia W, Weng J, Zhu D, Ji L, Lu J, Zhou Z, et al. Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Sep;35(6):e3158. doi: 10.1002/dmrr.3158.
 37. Busch RS, Kane MP. Combination SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist therapy: a complementary approach to the treatment of type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2017 Sep;129(7):686-97. doi: 10.1080/00325481.2017.1342509.
 38. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):109-21. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.

Список скорочень

арГПП-1 – агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1
ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

ІХС – ішемічна хвороба серця

НУП – натрійуретичний пептид

СН – серцева недостатність

СТ2 – супресор туморогенезу 2

ФВ – фракція викиду

ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту-1

БЗІФР-7 – блок 7, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту

Н-проНУП – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону

Markers of heart failure associated with conditions of prolonged stress and the possibility of their correction with modern hypoglycemic drugs

N.M. Kushnareva, O.V. Zynych, A.A. Shuprovich

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

Abstract. It is known that acute and chronic stress often affects the cardiovascular system with the formation of heart failure in the future. The monitoring of the possible development of cardiovascular disorders in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), who represent a group at risk of these complications associated with various neurological and cardiovascular diseases, including heart failure (HF). T2DM is associated with worse clinical status and increased all-cause and cardiovascular mortality in HF patients with both reduced and preserved ejection fraction (EF) compared with HF patients without diabetes. For its part, a decrease in EF is an independent predictor of fatal and non-fatal clinical outcomes in T2DM patients. The most important causes of HF in T2DM are coronary heart disease, arterial hypertension, and direct harmful effects of T2DM on the myocardium. The combination of these disorders with the features of changes in the left ventricle EF determines one of the 3 possible phenotypes of HF in patients. The laboratory markers of HF play an important role in the differential diagnosis of the HF phenotypes, along with clinical and cardiographic signs. The determination of these biomarkers in recent years has opened a new era in the field of diagnosis and monitoring of cardiac pathology, which is becoming increasingly widespread within the framework of the newest scientific direction – metabolomics (or metabolic phenotyping). Estimating the quantitative content of these biomarkers makes it possible to create an individual picture of the mechanisms of metabolic disorders and to determine ways of their correction. Evidence from clinical trials identifies 3 main biomarkers that can be considered individually or in combination: NT-proBNP, ST2 peptide, and insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP -7). The purpose of this review is to analyze the significance of the levels of known cardiovascular biomarkers in the treatment of HF in patients with T2DM and the changes in the levels of these biomarkers during the treatment of patients, as well as to determine the impact on the risk of complications, in particular,

Огляди

when using modern antidiabetic drugs: sodium-dependent glucose cotransporter inhibitor type 2 (SGLT2) and glucagon-like peptide-1 (ar-GLP-1) receptor agonists.

Keywords: cardiovascular diseases, cardiovascular diseases, type 2 diabetes, left ventricular ejection fraction, heart failure, laboratory biomarkers, antidiabetic drugs.

Для цитування: Кушнарєва НМ, Зінич ОВ, Шупрович АА. Маркери серцевої недостатності, пов'язані з умовами пролонгованого стресу, та можливості їх корекції сучасними цукрознижувальними препаратами. *Ендокринологія*. 2024;29(4):380-388. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.380.

Адреса для листування: Кушнарєва Наталія Миколаївна, natalijakush@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кушнарєва Наталія Миколаївна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0002-5390-6784; Зінич Олеся Вадимівна, д-рка мед. наук, завідувачка відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0002-0516-0148; Шупрович Анжела Анатоліївна, канд. біол. наук, старша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0002-7437-0309.

Особистий внесок: Кушнарєва Н.М. – вивчення та аналіз літературних джерел і написання тексту; Зінич О.В. – вивчення та аналіз літературних джерел і написання тексту, редагування тексту; Шупрович А.А. – вивчення та аналіз літературних джерел і написання тексту.

Фінансування: бюджетне, за підтримки МОЗ України, № 538, від 01.2022 р., в рамках НДР: «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрійзалежного котранспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2-го типу в постковідному періоді».

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

Стаття: надійшла до редакції 24.09.2024 р.; перероблена 07.11.2024 р.; прийнята до друку 26.11.2024 р.; надрукована 30.12.2024 р.

For citation: Kushnareva NM, Zynych OV, Shuprovich AA. Markers of heart failure associated with conditions of prolonged stress and the possibility of their correction with modern hypoglycemic drugs. *Endokrynologia*. 2024;29(4):380-388. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.380.

Correspondence address: Kushnareva Nataliya Mykolaivna, natalijakush@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: Kushnareva Nataliya Mykolaivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-5390-6784; Zynych Olesya Vadimivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-0516-0148; Shuprovich Angela Anatholivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-7437-0309.

Personal contribution: Kushnareva N.M. – study and analysis of literary sources and text writing; Zynych O.V. – study and analysis of literary sources and text writing, text editing; Shuprovich A.A. – study and analysis of literary sources and text writing.

Funding: budgetary, with the support of the Ministry of Health of Ukraine, No. 538, dated 01.2022, within the framework of research work: «To study the phenotypic hormonal and metabolic features of the use of incretinomimetics and sodium-dependent glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes in the post-diabetic period».

Declaration of ethics: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received September 24, 2024; revised November 07, 2024; accepted November 26, 2024; published December 30, 2024.

Зміст журналу «Ендокринологія» 2024;29(1-4):1-392

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Булдигіна Ю.В., Галецька А.Г., Терехова Г.М., Клочкова В.М., Белякова Ю.І.* 3:262
Вміст антитиреоїдних антитіл у хворих на аутоімунний тиреоїдит та їхні клінічні кореляції
- Гуда Б.Б., Комісаренко І.І.* 4:355
Клініко-онкологічні характеристики спорадичних медулярних карцином щитоподібної залози у хворих різної статі
- Гуда Б.Б., Остафійчук М.В.* 1:31
Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шиї за доопераційного статусу пухлини N0
- Комариця О.Й., Королюк О.Я., Радченко О.М., Філіпюк А.Л.* 4:347
Порушення вуглеводного метаболізму за умов стеатозу печінки, асоційованого з метаболічною дисфункцією
- Луцицький В.Є., Луцицький Є.В., Зубкова Г.А., Шелковой Є.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І.* 4:331
Застосування L-аргініну в комплексному лікуванні еректильної дисфункції в чоловіків, які перенесли COVID-19
- Омельчук О.В., Болгов М.Ю.* 3:234
Ефективність використання безлігатурної методики операції на щитоподібній залозі
- Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Фурманова О.В.* 3:269
Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду
- Ризничук М.О.* 3:247
Аналіз показників росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245 G>T гена COL1A1 у дітей із дефіцитом гормону росту
- Ризничук М.О., Большова О.В.* 1:25
Аналіз поліморфізму TaqI гена рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю
- Ризничук М.О., Кваченюк Д.А., Большова О.В.* 2:155
Дефіцит гормону росту та вітамін D
- Саєнко Я.А., Писарук А.В., Кошель Н.М., Маньковський Б.М.* 3:240
Клініко-демографічні характеристики пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу різних вікових груп та їх взаємозв'язок із ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень
- Секрет Т.В., Власенко М.В.* 1:17
Особливості вуглеводного і ліпідного обмінів залежно від фенотипу ожиріння
- Селюкова Н.Ю., Лурін І.А., Бойко М.О., Негодуйко В.В., Тижненко Т.В., Місюра К.В.* 2:135
Залежність перебігу ранового процесу від рівня гормонів стресу в чоловіків комбатантів
- Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Сергієнко О.О.* 4:338
Опитувальник «Композитна оцінка вегетативних симптомів 31» (COMPASS 31): валідація та можливості застосування в діагн
- Ткач С.М.* 3:254
Депресивні розлади у хворих на цукровий діабет та вплив комбінованого фітопрепарату звіробою та валеріани на вуглеводний обмін та психоемоційний стан пацієнтів із тривожно-депресивним синдромом
- Урбанович А.М., Верещинська А.П.* 2:142
Характер функціональних порушень щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною хворобою нирок
- Шатило В.Б., Наскалова С.С., Писарук А.В., Асанов Е.О., Бондаренко О.В., Кошель Н.М., Діба І.А., Сліпченко В.Г.* 2:148
Вплив стресу, пов'язаного з війною, на стан вуглеводного й ліпідного обмінів та темп метаболічного старіння в жінок різного віку
- Bogdanova T.I., Zurnadzhy L.Yu., Saenko V.O., Bolgov M.Yu., Masiuk S.V., Burko S.V., Degtyaryova T.L., Chernyshov S.V., Gulevatyi S.V., Ito M., Rogounovitch T.I., Tronko M.D.* 2:101
Effect of Ki67 labeling index on clinicohistopathological characteristics of radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinoma with regards to the BRAFV600E mutational status
- Bozhok Yu.M., Nikonenko A.G.* 2:126
Two unusual epithelial cell phenotypes allow to detect papillary carcinoma in fine-needle aspirates of the thyroid

<i>Cherska M.S., Kutsevlyak S.V.</i>	3:207	<i>Yanko R.V., Shcherbatiuk T.G., Lithovka I.G.</i>	3:213
The new modern screening complex for preventive medicine		Melatonin reduces structural disorders of the thyroid gland in rats with induced visceral obesity	
<i>Kravchenko V.I., Zakharchenko T.F., Gurianov V.G., Kovtun V.A., Makarenko V.A., Yakovenko O.M., Shchupachynskiy V.B. and Khalangot M.D.</i>	1:5	<i>Vasylyshyn U.R., Skibitskiy V.S.</i>	4:317
Metabolic, anthropometric, and functional characteristics of individuals with severe COVID-19 nearly 20 months after recovery: low physical activity and cardiovascular endurance scores		Justification of follow-up care and use of different types of individual oral hygiene means in patients with compensated form of type 2 diabetes mellitus during prosthetics with implant-supported fixed superstructures	
<i>Omelchuk O.V., Zynych P.P., Shelkovoy Ye.A., Bolgov M.Yu.</i>	4:301	ОГЛЯДИ	
Experience of prophylactic lymphodissections for papillary thyroid carcinoma according to hospital registry data		<i>Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І., Тронько М.Д.</i>	1:58
<i>Onofrijchuk J.A., Svintsitskiy I.A., Solovyova G.A.</i>	4:324	Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 1)	
Gut microbiome composition and frequency of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome with constipation and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis: a pilot single-center, cross-sectional study		<i>Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Сергієнко Л.М., Сергієнко О.О.</i>	2:162
<i>Orlenko V.L., Ivaskiva K.I., Kravchuk M.G.</i>	3:227	Вплив мелатоніну на стан оксидантного стресу при метаболічному синдромі	
Pathogenic aspects of diabetic-associated osteoarthritis		<i>Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Пушкарьов В.В., Соколова А.М., Тронько М.Д.</i>	2:172
<i>Pushkarev V.V., Levchuk N.I., Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Tronko M.D.</i>	3:201	Використання інгібіторів дипептидилпептидази 4 для лікування атеросклерозу	
Bradykinin and interleukin-6 content in the blood of patients with COVID-19 and diabetes mellitus		<i>Соколова А.М., Пушкарьов В.В., Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Тронько М.Д.</i>	1:42
<i>Reznikov A.G., Lymareva A.A., Sachynska O.V.</i>	2:119	Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду та метаболічний синдром. Основні фактори розвитку, роль епікардіального жиру	
Modulation of sexual behavior and indicators of oxidative stress in the testes of adult rats as a consequence of chronic stress during puberty		<i>Zelinska H.V.</i>	4:363
<i>Shatylo S.S., Solovyova G.A., Kvacheniuk K.L.</i>	3:220	Cytological prediction of thyroid cancer aggression as a new promising direction in clinical thyroidology	
Body composition parameters and comorbidities as markers of clinically significant liver fibrosis (F2, F3 stages) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease		НАУКОВІ ГІПОТЕЗИ	
<i>Tronko M.D., Kovzun O.I., Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Popova V.V., Het'man N.V., Pushkarev V.V.</i>	4:310	<i>Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Янчій І.Р.</i>	1:66
Lipid profile and levels of C-reactive protein and interleukin-6 in diabetic patients in the late post-covid period		Гіпотеза щодо ефектів супресивної терапії в пацієнтів із папілярними карциномами щитоподібної залози	
		АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ	
		<i>Pasteur I.P.</i>	1:66
		Clinical trials in endocrine system diseases in Ukraine according to the ClinicalTrials.gov site database	

Орленко В.Л.	1:86	Тронько М.Д., Ковзун О.І., Сологуб Н.В., Гончар І.В., Пастер І.П.	1:78
Підсумки засідання ради експертів «Сучасні можливості лікування і запобігання прогресуванню судинних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом»		Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2023 рік	
Подпрятков С.Є.	1:92	До ювілею Миколи Дмитровича Тронька	1:94
Рецензія на науково-практичне видання «Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Янчій І.Р., Зінич П.П., Комісаренко І.І., Ткаченко В.А., Тронько М.Д. Атлас безлігатурних операцій на щитоподібній залозі. Київ: Видавництво КІМ; 2024. 168 с.»		Зак Костянтин Петрович. До 100-річчя від дня народження	3:294

Авторський покажчик журналу «Ендокринологія» 2024;29(1-4):1-392

Асанов Е.О.	2:148	Левчук Н.І.	3:283	Секрет Т.В.	1:17	Degtyaryova T.L.	2:101
Белякова Ю.І.	3:262		4:372	Селюкова Н.Ю.	2:135	Gulevatyi S.V.	2:101
Бойко М.О.	2:135	Levchuk N.I.	3:201	Сергієнко В.О.	1:58	Gurianov V.G.	1:5
Болгов М.Ю.	1:66		4:310		2:162	Ito M.	2:101
	3:234	Лурін І.А.	2:135		4:338	Ivaskiva K.I.	3:227
Bolgov M.Yu.	2:101	Луцицький В.Є.	4:331	Сергієнко Л.М.	1:58	Kovtun V.A.	1:5
	4:301	Луцицький Є.В.	4:331		2:162	Khalangot M.D.	1:5
Большова О.В.	1:25	Маньковський Б.М.	3:240	Сергієнко О.О.	1:58	Kravchenko V.I.	1:5
	2:155	Місюра К.В.	2:135		2:162	Kravchuk M.G.	3:227
Бондаренко О.В.	2:148	Наскалова С.С.	2:148		4:338	Kutsevlyak S.V.	3:207
Булдигіна Ю.В.	3:262	Негодуйко В.В.	2:135	Складанна І.І.	4:331	Kvacheniuk K.L.	3:220
Верещинська А.П.	2:142	Омельчук О.В.	1:66	Сліпченко В.Г.	2:148	Lithovka I.G.	3:213
Власенко М.В.	1:17		3:234	Соколова А.М.	1:42	Lymareva A.A.	2:119
Галецька А.Г.	3:262	Omelchuk O.V.	4:301		2:172	Makarenko V.A.	1:5
Гетьман Н.В.	3:269	Орленко В.Л.	1:86	Соколова Л.К.	1:42	Masiuk S.V.	2:101
Hetman N.V.	4:310	Orlenko V.L.	3:227		2:172	Nikonenko A.G.	2:126
Гончар І.В.	1:78	Остафійчук М.В.	1:31	Sokolova L.K.	3:201	Onofrijchuk J.A.	4:324
Гоцко М.Є.	1:58	Пастер І.П.	1:78		4:310	Reznikov A.G.	2:119
Гуда Б.Б.	1:31	Pasteur I.P.	2:183	Сологуб Н.В.	1:78	Rogounovitch T.I.	2:101
	4:355	Писарук А.В.	2:148	Терехова Г.М.	3:262	Sachynska O.V.	2:119
Дибя І.А.	2:148		3:240	Тижненко Т.В.	2:135	Saenko V.O.	2:101
Зінич О.В.	4:380	Подпрятков С.Є.	1:92	Ткач С.М.	3:254	Shatylo S.S.	3:220
Зубкова Г.А.	4:331	Попова В.В.	3:269	Тронько М.Д.	1:42	Shcherbatiuk T.G.	3:213
Кваченюк Д.А.	2:155	Ророва V.V.	4:310		1:78	Shchupachynskiy V.B.	1:5
Клочкова В.М.	3:262	Пушкар'єв В.В.	1:42		2:172	Skibitskyi V.S.	4:317
Кобринська Н.Я.	3:283		2:172		3:283	Solovyova G.A.	3:220
	4:372	Pushkarev V.V.	3:201		4:372		4:324
Ковзун О.І.	1:42		4:310	Tronko M.D.	2:101	Svitsitskyi I.A.	4:324
	1:78	Пушкар'єв В.М.	1:42		3:201	Yakovenko O.M.	1:5
	2:172		2:172		4:310	Yanko R.V.	3:213
	3:283		3:283	Урбанович А.М.	2:142	Vasylyshyn U.R.	4:317
	4:372		4:372	Філіп'юк А.Л.	4:347	Zakharchenko T.F.	1:5
Kovzun O.I.	3:201	Pushkarev V.M.	3:201	Фурманова О.В.	3:269	Zelinska H.V.	4:363
	4:310		4:310	Шатило В.Б.	2:148	Zynych P.P.	4:301
Комариця О.Й.	4:347	Радченко О.М.	4:347	Шелковой Є.А.	4:331	Zurnadzhly L.Yu.	2:101
Комісаренко І.І.	4:355	Рибальченко В.М.	4:331	Шелковой Ye.A.	4:301		
	4:372	Ризничук М.О.	1:25	Шупрович А.А.	4:380		
Короліюк О.Я.	4:347		2:155	Янчій І.Р.	1:66		
Кошель Н.М.	2:148		3:247	Bogdanova T.I.	2:101		
	3:240	Саєнко Я.А.	3:240	Bozhok Yu.M.	2:126		
Куліковська Г.В.	3:269	Сегін В.Б.	1:58	Burko S.V.	2:101		
Кушнар'єва Н.М.	4:380		2:162	Chernyshov S.V.	2:101		
Лабанець Я.І.	3:269		4:338	Cherska M.S.	3:207		

<https://medknyha.com.ua>

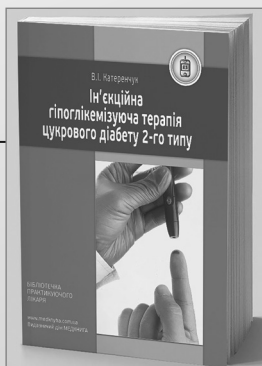
GO

В.І. Катеренчук

**ІН'ЄКЦІЙНА
ГІПОГЛІКЕМІЗУЮЧА
ТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО
ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ****Науково-практичне видання**

Видання присвячене теоретичним та практичним питанням ін'єкційної терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2). Наведено характеристики сучасних препаратів для ін'єкційної терапії ЦД2 та підходи до проведення цієї терапії. Максимально повно надано інформацію щодо можливостей сучасної терапії з огляду на практичні аспекти й ситуації з реальної клінічної практики.

Кроки терапії подано в такій послідовності: старт, інтенсифікація, деінтенсифікація (симпліфікація). Для більшості варіантів початку та зміни терапії наведено клінічні приклади й обґрунтування з метою поліпшення сприйняття. Книга орієнтована на широкий загал лікарів, які займаються лікуванням хворих на ЦД2: ендокринологів, терапевтів, лікарів загальної практики. Може бути використана як у до-, так і післядипломному навчанні.

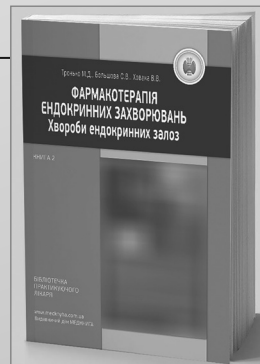


М.Д. Тронько, О.В. Большова, В.В. Ховака

**ФАРМАКОТЕРАПІЯ
ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
Хвороби ендокринних
залоз. Книга 2****Науково-практичне видання**

У виданні висвітлено новітні відомості про етіологію, актуальні класифікації, сучасні й оптимальні схеми терапії ендокринних захворювань. Своєчасне та адекватне їх лікування є запорукою успіху в боротьбі з розвитком небажаних серйозних наслідків для здоров'я пацієнта. Публікація складається з трьох книг. Перша книга була надрукована у 2022 р. і присвячена клінічним проявам і лікуванню цукрового діабету в усіх його проявах. Друга книга охоплює питання лікування патологій залоз внутрішньої секреції. Головний акцент зроблено на особливостях клінічного перебігу захворювань та їх лікуванні з урахуванням оновлених даних Державного формуляра лікарських засобів.

Третя, остання книга серії, буде присвячена проблемам ожиріння. Видання буде цікавим і корисним ендокринологам-клініцистам, лікарям загальної практики, терапевтам, педіатрам, а також може бути актуальним при підготовці студентів медичних вузів, лікарів-інтернів і клінічних ординаторів, курсантів академії післядипломної освіти.



Основи діагностики, лікування та профілактики основних ендокринних захворювань. Л.В. Журавльова, О.М. Кривоносова	NEW
Екстрена наркологічна допомога. Л.О. Герасименко, А.М. Скрипніков	NEW
Практична психосоматика: хронічний біль. О.О. Хаустова, О.С. Чабан	NEW
АНЦА-асоційовані васкуліти. І.П. Катеренчук, О.О. Гуцаленко, Т.І. Ярмола	NEW
Практична психосоматика: тривога. За заг. ред. О.О. Чабана, О.О. Хаустової	
Хвороба нирок при цукровому діабеті. М.В. Власенко, Ю.О. Кривов'яз	
Артеріальна гіпертензія. Сучасні підходи до лікування. Л.А. Міщенко, О.Г. Купчинська, Л.К. Соколова, О.О. Матова	
Лабораторна діагностика, діагностичні тести в ендокринології. М.В. Власенко, К.С. Біляєва, А.В. Паламарчук та ін.	
Довідник з клінічної ендокринології. За ред. М.Д. Тронька, О.В. Большової	

БЕЗКОШТОВНА ПЕРЕДПЛАТА НА ЕЛЕКТРОННУ ВЕРСІЮ ЖУРНАЛУ**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!**

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу

Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Ендокринологія»
 - «ТЕРАПЕВТИКА» імені професора М.М. Березницького
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.

**ПРАКТИКУЮЧИЙ
ЛІКАР**

Ендокринологія
ENDOCRINOLOGIA

ТЕРАПЕВТИКА
імені професора М.М. Березницького





Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
www.facebook.com/EndoSchool
www.youtube.com/c/EndoTime

Науково-освітній Проєкт

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЄКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
НУОЗ імені П.Л. Шупика, кафедра ендокринології

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-р мед. наук, 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, хірурги,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2025:

- 18-22 лютого м. Київ
- 08-12 квітня м. Ужгород
- 03-07 червня локація уточнюється
- 09-13 вересня м. Львів
- 29 жовтня – 02 листопада локація
уточнюється

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endschool@ukr.net



*Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням ситуації в країні

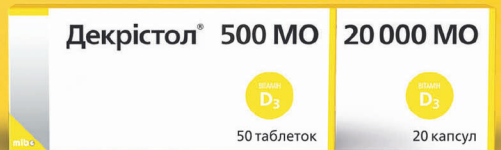
Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкова форма]) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеомалачії у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із вивленим ризиком такого дефіциту. Як допоміжний до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Пленерувальність до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції: зафіксовані на тлі прийому. Чистота побічних реакцій неварова, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали 6 змупу опіяти частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія вітчужу. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № УА/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmlog» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС 5 рівня А11С С05 колекальциферол та дитинних добавок (джерела моновітамінів та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відрізняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

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

Декрістол® 20 000 MO. Круглі прозорі ілі жупілі капсули. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; як допоміжний до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, адрену, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперальбуміноз. Гіпервітаміноз D. Псевдоопіпаратироз. Нейропатія. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/1000): гіперкальціємія та гіперальбуміноз. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № УА/17901/01/01, Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія вітчужу. За рецептом.

Інформація надійшла для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.

