

# Family

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



# Сімейна медицина

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

# medicine

№1 (107)  
'2024

## EUROPEAN PRACTICES

ISSN 2786-7218 (Online)  
ISSN 2786-720X (Print)

**ІНСТРУМЕНТ МОНІТОРИНГУ  
ПОВЕДІНКИ, СПРИЙНЯТТЯ РИЗИКІВ  
ТА ДЕЗІНФОРМАЦІЇ: АДАПТАЦІЯ  
ПІДХОДУ ВООЗ ДО УКРАЇНСЬКОГО  
КОНТЕКСТУ** 8

**СУЧАСНЕ ЛІКУВАННЯ СУХОГО  
ПОСТВІРУСНОГО КАШЛЮ.  
ФОКУС НА ЕФЕКТИВНОСТІ  
І БЕЗПЕЦІ** 32

**ЗМІНИ ПСИХОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ  
ТА КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ  
НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ,  
ЩО ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19,  
ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ** 44

**ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ  
З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ  
І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ  
ТА ЇЇ ПОКАЗНИКИ ЗАЛЕЖНО  
ВІД РІВНІВ КАТЕСТАТИНУ  
І РЕЛАКСИНУ-2 У ПЛАЗМІ  
КРОВІ** 67



НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D  
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

# D<sub>3</sub> Декрістол®



**№1**  
У 2022 РОЦІ



## НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D<sub>3</sub> – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО – 14 серпня 2017 р.; 4000 МО – 4 грудня 2017 р.; 5600 МО – 14 серпня 2017 р.  
Інструкції для медичного застосування Декрістол® 500 МО. 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 D<sub>3</sub>. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити 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 відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № ІА/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.



\*Згідно даних Sale out системи дослідження «PharmKontrol» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС з групи А11С05 колекальциферол та дещинних добавок (джерело моновітамінів та вітамінопохідних речовин) за підсумками 2022 року.  
\*\*Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнято згідно з оригінальними упаковками, що представлені в аптечних мережах України.

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

Декрістол® 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули. по 20 капсул. 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 D<sub>3</sub>. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, зростку, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпернатріємія. Гіперглікемія. Гіперліпідемія. Нефроліаз. Ніркова недостатність. Схаркоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № ІА/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення.  
Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом інструкції.

## СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

1 (107)/2024

### ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ  
«УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ»

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ  
«ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ  
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»

*Згідно з Наказом Міністерства освіти і науки України № 1643 28.12.2019 науково-практичний журнал «Сімейна медицина. Європейські практики» включено до Категорії «Б» Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії*

*Журнал «Сімейна медицина. Європейські практики» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України*

*Журнал «Сімейна медицина. Європейські практики» включено у реферативну базу «Україніка наукова», а також у міжнародні наукові реферативні бази, електронні пошукові системи, інтернет каталоги та бібліотеки. Статтям журналу «Сімейна медицина. Європейські практики» присвоюється DOI*

### РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ від 15.02.2024 № 676 «Про введення в дію рішень вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 14.02.2024»

Підписано до друку 29.02.2024.

Статті, що публікуються в журналі «Сімейна медицина.

Європейські практики», – рецензовані.

Відповідальність за достовірність фактів та інших

відомостей у публікаціях несуть автори.

Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність

наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства

несуть рекламодавці.

Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність

інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.

Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.

Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.

При передруці посилання на журнал «Сімейна медицина.

Європейські практики» обов'язкове.

### АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЙ

#### ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ

Україна, 03039, Київ, а/с № 4.

Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.

E-mail: [alexandra@professional-event.com](mailto:alexandra@professional-event.com)

### НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 89962

З питань передплати або придбання журналу звертатися

до поштових відділень зв'язку, до редакції або на сайт:

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

Тираж – 8000 прим.

Періодичність видання – 4 номери на рік.

Свідцтво про державну реєстрацію друкованого засобу

масової інформації КВ №25254-15194ПР від 12.08.2022.

### Фотовид і друк

«Наша друкарня» ФОП Симоненко О.І.

Київська обл. м. Бориспіль, вул. Київський шлях, 75, кв. 63.

Тел. +38(067) 172-86-37

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2024

© ГО «Українська асоціація сімейної медицини», 2024

© ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2024

© Professional-Event All Rights Reserved, 2024

## НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

імені П.Л. ШУПИКА

## УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

## ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

# СІМЕЙНА МЕДИЦИНА. ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ FAMILY MEDICINE. EUROPEAN PRACTICES

Всеукраїнський науково-практичний журнал

### ПОЧЕСНИЙ ПРЕЗИДЕНТ ВИДАННЯ

**О.К. Толстанов** – член-кореспондент НАМН України, доктор мед. наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, президент Української асоціації сімейної медицини, Заслужений лікар України

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

#### Л.В. Хіміон

доктор мед. наук, професор, зав. кафедри терапії, сімейної медицини гематології та трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

### ЗАСТУПНИКИ

#### ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

#### Г.В. Бекетова, доктор мед. наук,

професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Заслужений лікар України, експерт МОЗ України, голова асоціації педіатрів м. Києва

#### О.С. Щербінська, доктор мед. наук,

доцент, професор кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, президент Всеукраїнської Асоціації безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів

### ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська

### ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

### ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

С. А. Антьєренс (Бельгія)

Л.С. Бабінець

С. Бьен (Франція)

Д. Бьючанен (Велика Британія)

Ш. Вінкер (Ізраїль)

О.Б. Волошина

Л.В. Глушко

Н.Г. Гойда

Н.А. Гріцова

Є.Г. Гриневич

С.В. Данилюк

Г. В. Зайченко

Д.Д. Іванов

Л. Козловська (Латвія)

О.М. Корж

В.І. Мамчич

Т.В. Марушко

Н.К. Свиридова

Т.М. Сіліна

С.І. Сміян

В.І. Ткаченко

М. Харріс (Велика Британія)

В. Хомар (Словенія)

А.В. Царенко

І.В. Чопей

Н.Д. Чухрієнко

О.Г. Шекеера

В.О. Шкорботун

### РЕКЛАМА

О.М. Бондар

В.М. Коршук

К.О. Панова

### ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Л.В. Сухих

### ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

А.О. Бондаренко

## FAMILY MEDICINE.

EUROPEAN PRACTICES

1 (107)/2024

### FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY  
OF UKRAINE

PUBLIC ORGANIZATION  
«UKRAINE ASSOCIATION OF FAMILY MEDICINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ALL-UKRAINIAN  
ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL  
EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS»

*According to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine № 1643 28.12.2019 scientific and practical journal «Family medicine. European practices» is included in Category «B» of the List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy can be published*

*Journal «Family medicine. European practices» is reviewed by the Institute of Information Recording of NAS of Ukraine*

*Journal «Family medicine. European practices» is included in the abstracts database «Ukrainika naukova», scientific abstracts, electronic search engines, online catalogs and libraries.*

*Articles of the journal «Family medicine. European practices» are assigned DOI.*

### RECOMMENDED BY

Order dated February 15, 2024 No. 676» On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from February 14, 2024»

Passed for printing 29.022024.

Articles published in the journal «Family medicine. European practices» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. Advertisers are responsible for the content of advertising, as well as those appearing in the advertisement information requirements of the law. The editors and publishers are not responsible for the accuracy of the information published in promotional materials. Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication. Reprinting material only with the written permission of the publisher. When reprinting reference to the journal «Family medicine. European practices» is obligatory.

### EDITORIAL OFFICES ADDRESS

#### TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 4  
Tel.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.  
E-mail: [alexandra@professional-event.com](mailto:alexandra@professional-event.com)

### OUR SUBSCRIPTION INDEX: 89962

To subscribe or purchase – please contact post offices, journal office or site: [www.family-medicine.com.ua](http://www.family-medicine.com.ua)

Circulation – 8000 copies  
Periodicity – 4 issues per year

Certificate of Registration KB №25254-15194IIP of 12.08.2022.

### Imagesetter and Printing

«OUR PRINTING» FOP Simonenko OI  
Kyiv region Boryspil, street Kyivsky Shliakh, 75, apt. 63.  
Tel. +38 (067) 172-86-37

© SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY  
OF UKRAINE, 2024

© Public organization «UKRAINE ASSOCIATION  
OF FAMILY MEDICINE», 2024

© Public organization «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION  
OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION  
OF DOCTORS AND PHARMACISTS», 2024

© Professional-Event All Rights Reserved, 2024

## SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

### UKRAINIAN ASSOCIATION OF FAMILY MEDICINE

### ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS

# FAMILY MEDICINE. EUROPEAN PRACTICES СІМЕЙНА МЕДИЦИНА. ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

### HONOURABLE PRESIDENT OF THE PUBLICATION

**O.K. Tolstanov** – Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Dr. med. Sciences, professor, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work Shupyk National Healthcare University of Ukraine, President of Ukrainian Association of Family Medicine, Honoured Doctor of Ukraine

### EDITOR-IN-CHIEF

**L.V. Khimion,**  
Dr. med. Sciences, professor,  
Head of Internal Diseases, Family  
Medicine, Hematology and Transfusiology  
Department, Shupyk National Healthcare  
University of Ukraine

### DEPUTY OF CHIEF EDITOR

**G.V. Beketova,**  
Corresponding Member of the NAMS of  
Ukraine, Dr. med. Sciences, professor,  
Head of the Department of pediatric and  
adolescent diseases, Shupyk National  
Healthcare University of Ukraine, Head of  
the Association of Pediatricians of Kyiv,  
Honoured Doctor of Ukraine

### O.S. Shcherbinska,

Dr. med. Sciences, professor,  
professor of the Department of Obstetrics,  
Gynecology and Fetal Medicine of Shupyk  
National Healthcare University of Ukraine,  
President All-Ukrainian Association  
of Continuing Professional Education  
of Doctors and Pharmacists

### PROJECT DIRECTOR

O.S. Shcherbinska

### ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

### RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

### EDITORIAL BOARD

S. A. Anthierens (Belgium)  
L.S. Babinets  
S. Bayen (France)  
J.G. Buchanan (United Kingdom)  
S. Vinker (Israel)  
S.V. Vydyborets  
O.B. Voloshina  
L.V. Hlushko  
N.G. Goyda  
N.A. Hritsova  
Ye.H. Hrynevych  
S.V. Danyliuk  
G.V. Zaychenko  
D.D. Ivanov  
L. Kozlovska (Latvia)  
O.M. Korzh  
V.I. Mamchych  
T.V. Marushko  
N.K. Svyrydova  
T.M. Silina  
S.I. Smiyani  
V.I. Tkachenko  
M. Harris (United Kingdom)  
V. Homar (Slovenia)  
A.V. Tsarenko  
I.V. Chopey  
N.D. Chukhrienko  
O.H. Shekera  
V.O. Shkorbotun

### ADVERTISING

O.M. Bondar  
V.M. Korshuk  
K.O. Panova

### LITERARY EDITOR

L.V. Sukhykh

### DESIGN AND LAYOUT

A.O. Bondarenko

# TABLE OF CONTENTS №1 (107)/2024

## HEALTHCARE ORGANIZATION

---

### Behavior, Risk Perception and Misinformation Monitoring Tool: adaptation of the WHO approach to the Ukrainian context

K. V. Balashov, A. O. Mohilnytskyi,  
L. H. Shevchenko, N. M. Zakharova,  
S. M. Turianytsia, M. S. Pasenko,  
O. P. Hulchiy ..... 8

### Family doctors calling in Transcarpathian region in the wartime

P. O. Kolesnyk, N. O. Kolesnyk, Yu. S. Sich,  
N. I. Ponzel, V. M. Lazaryk, O. V. Ilkov,  
D. V. Hryhorenko, D. S. Petovka ..... 14

### Peculiarities of the formation of basic knowledge on the emergency pre-medical assistance providing by persons without special medical education

V. G. Marichereda, O. P. Rogachevskyi,  
Yu. V. Prokopchuk, O. S. Yehorenko,  
O. S. Komissarova ..... 19

## TOPICAL ISSUES

---

### Analysis of the availability of botulinum toxin type A in the treatment of children with spastic cerebral palsy in Ukraine: a survey of doctors

S.V. Auhunas, O. O. Wolf, O. V. Kyryk..... 24

### Modern treatment of dry post-viral cough. Focus on efficiency and safety

M. M. Seliuk, M. M. Kozachok, S. A. Bychkova,  
M. O. Naumov, I. A. Yavorska,  
M. A. Pylypenko, O. V. Seliuk ..... 32

## FOR PRACTICING PHYSICIANS

---

### The contemporary role of antinuclear antibodies in early diagnosis of autoimmune rheumatic diseases

N. P. Kozak, T. V. Krasnenkova ..... 39

### Changes in psychological profile and cognitive function in patients with arterial hypertension who have suffered from COVID-19 under the influence of treatment

O. V. Kuryata, O. I. Stadnik..... 44

### Rabies clinical perspective: case description and care strategies

D. V. Palii, H. O. Mohnii,  
O. O. Voinalovych ..... 52

### Clinical, metabolic and neurohumoral effects of L-arginine in patients with coronary heart disease in combination with arterial hypertension

H. I. Kochuiev, I. I. Hrek,  
M. M. Kochuieva ..... 57

### Quality of life of patients with hypertensive disease and type 2 diabetes mellitus and its parameters depending on plasma catestatin and relaxin-2 levels

O. A. Pankova, O. M. Korzh..... 67

### PAP-test: possibilities and limitations

O. A. Burka, T. T. Naritnik..... 75

## CARDIOLOGY

---

### Clinical effects and functional state of the endothelium in patients with arterial hypertension with a suboptimal level of K<sup>+</sup> in the dynamics of treatment with a potassium-magnesium mineral complex

H. I. Kochuev, M. M. Kochuieva,  
I. I. Hrek..... 80

## LECTURES AND REVIEWS

---

### Beyond joints: pulmonary hypertension in spondyloarthropathies (Literature review)

S. I. Smiyan, B. O. Koshak,  
A. V. Bilukha ..... 89

# ЗМІСТ №1 (107)/2024

## ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

---

**Інструмент моніторингу поведінки, сприйняття ризиків та дезінформації: адаптація підходу ВООЗ до українського контексту**

К. В. Балашов, А. О. Могільницький,  
Л. Г. Шевченко, Н. М. Захарова,  
С. М. Туряниця, М. С. Пасенко,  
О. П. Гульчій ..... 8

**Покликання сімейного лікаря на Закарпатті під час війни в Україні**

П. О. Колесник, Н. О. Колесник, Ю. С. Січ,  
Н. І. Понзель, В. М. Лазарик, О. В. Ільков,  
Д. В. Григоренко, Д. С. Петьовка ..... 14

**Особливості формування базових знань з надання невідкладної домедичної допомоги в осіб без спеціальної медичної освіти**

В. Г. Марічереда, О. П. Рогачевський,  
Ю. В. Прокопчук, О. С. Єгоренко,  
О. С. Комісарова ..... 19

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

---

**Analysis of the availability of botulinum toxin type A in the treatment of children with spastic cerebral palsy in Ukraine: a survey of doctors**

S.V. Auhunas, O. O. Wolf, O. V. Kyryk..... 24

**Сучасне лікування сухого поствірусного кашлю. Фокус на ефективності і безпеці**

М. М. Селюк, М. М. Козачок, С. А. Бичкова,  
М. О. Наумов, І. А. Яворська,  
М. А. Пилипенко, О. В. Селюк..... 32

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

---

**The contemporary role of antinuclear antibodies in early diagnosis of autoimmune rheumatic diseases**

N. P. Kozak, T. V. Krasnenkova ..... 39

**Зміни психологічного профілю та когнітивної функції у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19, під впливом лікування**

О. В. Курята, О. І. Стаднік ..... 44

**Клінічний погляд на сказ: опис випадку та стратегії надання допомоги**

Д. В. Палій, Г. О. Мохній,  
О. О. Войналович..... 52

**Клінічні, метаболічні та нейрогуморальні ефекти L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з артеріальною гіпертензією**

Г. І. Кочуєв, І. І. Грек, М. М. Кочуєва..... 57

**Якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2-го типу та її показники залежно від рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові**

О. А. Панкова, О. М. Корж..... 67

**ПАП-тест: можливості та обмеження**

О. А. Бурка, Т. Т. Наритник..... 75

## КАРДІОЛОГІЯ

---

**Клінічні ефекти та функціональний стан ендотелію у хворих на АГ з субоптимальним рівнем K<sup>+</sup> в динаміці лікування високодозованим калій-магнієвим мінеральним комплексом**

Г. І. Кочуєв, М. М. Кочуєва, І. І. Грек..... 80

## ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

---

**Beyond joints: pulmonary hypertension in spondyloarthropathies (Literature review)**

S. I. Smiyan, B. O. Koshak,  
A. V. Bilukha ..... 89

# ЛЕСПЕНЕФРИЛ

Леспедеза Двоколірна  
розчин оральний у флаконі 100 мл



- ЛЕСПЕНЕФРИЛ – рослинний препарат на основі леспедези.
- Забезпечує нефропротекцію пацієнтів з гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом та захворюваннями сечовивідних шляхів<sup>1,2</sup>



За рахунок 7 флавоноїдів леспедези прискорює виведення азотистих шлаків із сечею, зменшує азотемію, збільшує ниркову фільтрацію та діурез<sup>1,2</sup>



Дізнайтесь більше  
за посиланням:



Література: 1) Інструкція до лікарського засобу ЛЕСПЕНЕФРИЛ-ЛУБНИФАРМ.Р.М. 2) Лисюк. Дисертація «Фармакогностичне дослідження видів лікарських рослин з нефропротекторною (гіпоазотемічною) активністю». Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. Львів-2021. Р.П. UA/19188/01/01 від 04.02.2022. Категорія відпуску: без рецепта. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформаційний матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.  
Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ЛЕСПЕНЕФРИЛ-ЛУБНИФАРМ. Склад: діюча речовина: екстракт пагонів леспедези двоколірної (*Cornus Lespedeza bicolor Turcz.*) (П : 4–5); 1 мл розчину містить екстракту пагонів леспедези двоколірної (*Cornus Lespedeza bicolor Turcz.*) (П : 4–5) – 0,9 мл (екстрагент – етанол 70 % (об/об)); допоміжні речовини: вода очищена, анісова олія. Лікарська форма. Розчин оральний. Показання: лікарський засіб застосовувати дорослим як гіпоазотемічний і діуретичний засіб для симптоматичної терапії при хронічній нирковій недостатності. Протипоказання: індивідуальна підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, вагітність, період годування груддю, захворювання печінки, алкоголізм, епілепсія, черепно-мозкові травми, захворювання головного мозку. Дитячий вік до 18 років. Перед призначенням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування. Виробник: АТ «Лубнифарм». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 37500, Полтавська обл., м. Лубни, вул. Барвінківка, 16. Тел.: (05361) 7-09-26, e-mail: lubnyfarm@lf.com.ua.

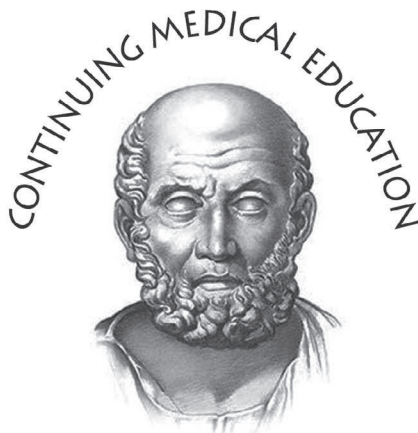


**ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ  
БЕЗПЕРЕРВНОЇ  
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ  
ЛІКАРІВ  
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

# **«ГІППОКРАТ» – сучасна електронна платформа післядипломної медичної освіти для лікарів**



# **HIPPOCRATES**

**Навчання доступне в будь-якій точці  
і в будь-який зручний час при наявності інтернету**

**[www.hippocrates.org.ua](http://www.hippocrates.org.ua)**



# ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

21-23 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)



28

МЕДИЧНА ВИСТАВКА

## «ГалMED»

**ЗА ПІДТРИМКИ:**

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

**В РАМКАХ ВИСТАВКИ:**

- VII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

**В РАМКАХ ФОРУМУ:**

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ: 



Інформаційні  
партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

**Гал-ЕКСПО®**  
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

[www.galexpo.com.ua/galmed](http://www.galexpo.com.ua/galmed)  
[www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](https://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)

# Інструмент моніторингу поведінки, сприйняття ризиків та дезінформації: адаптація підходу ВООЗ до українського контексту

**К. В. Балашов, А. О. Могільницький, Л. Г. Шевченко, Н. М. Захарова, С. М. Туряниця, М. С. Пасенко, О. П. Гульчій**

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Комунікація щодо ризиків – це процес, спрямований на надання підтримки зацікавленим сторонам у виявленні загроз, оцінюванні вразливості та просуванні колективної стійкості. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, одним із пріоритетних напрямів удосконалення спроможностей України з протидії надзвичайним ситуаціям є створення та/або впровадження системи збору та аналізу інформації про сприйняття ризиків, поведінки та дезінформації, проблем і страхів суспільства.

**Мета дослідження:** визначення валідності та надійності розробленого Інструменту моніторингу поведінки, сприйняття ризиків і дезінформації, який був створений на базі WHO Europe's Behavioural Insights tool.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано когорту із 56-ти повнолітніх, які проживають у різних регіонах України, відрізняються за статтю, рівнем освіти та сферою діяльності.

На початковому етапі (Т1) оцінювали сприйняття ризиків, поведінки та дезінформації. Повторне опитування (Т2) проводили через 17 діб для визначення надійності запропонованого Інструменту.

**Результати.** Інструмент продемонстрував достатню або високу надійність у більшості запропонованих запитань (ICC  $\geq$  0,6). Окремі запитання, що не відповідали встановленим критеріям надійності (ICC  $<$  0,4), були виключені з кінцевого варіанту опитувальника. Скорочена версія опитувальника містить 131 запитання.

**Висновки.** Враховуючи те, що в кожному блоці запитань більшість з них виявилися надійними, а видалені не вплинули на структуру та основну мету опитувальника, Інструмент моніторингу поведінки, сприйняття ризиків та дезінформації має потенціал для використання у практиці сфери охорони здоров'я як засіб оцінювання сприйняття ризику поведінки та дезінформації дорослого населення.

Системний моніторинг поведінкових змінних є важливим компонентом розбудови спроможностей України з реагування на надзвичайні ситуації, що набуває особливого значення у воєнний час.

**Ключові слова:** поведінкові детермінанти здоров'я, реагування на надзвичайні ситуації, євроінтеграція, моніторинг, громадське здоров'я, комунікація ризику.

## Behavior, Risk Perception and Misinformation Monitoring Tool: adaptation of the WHO approach to the Ukrainian context

**K. V. Balashov, A. O. Mohilnytskyi, L. H. Shevchenko, N. M. Zakharova, S. M. Turianytsia, M. S. Pasenko, O. P. Hulchiiy**

Risk communication is a process aimed at supporting stakeholders in identifying threats, assessing vulnerabilities and promoting collective resilience. According to WHO recommendations, one of the priority directions for improvement of Ukraine's emergency response capabilities is the forming and/or implementation of a system for collecting and analyzing information on risk perception, behavior and misinformation, problems and fears of society.

**The objective:** to determine the validity and reliability of the developed Behavior, Risk Perception and Misinformation Monitoring Tool, which was created on the basis of WHO Europe's Behavioral Insights tool.

**Materials and methods.** The analyzed cohort of 56 adults living in different regions of Ukraine differ in gender, level of education, and field of activity.

At the initial stage (T1), risk perception, behavior and misinformation were assessed. A repeat survey (T2) was conducted after 17 days to determine the reliability of the proposed Tool.

**Results.** The Tool demonstrated adequate or high reliability in most of the proposed questions (ICC  $\geq$  0.6). Some questions that did not meet the established reliability criteria (ISS  $<$  0.4) were excluded from the final version of the questionnaire. The shortened version of the questionnaire contains 131 questions.

**Conclusions.** Given that in each block of questions, most of them were found to be reliable, and the deletions did not affect the structure and main purpose of the questionnaire, the Behavior, Risk Perception and Misinformation Monitoring Tool has potential for use in health care practice as a means of assessing behavioral risk perception and misinformation of the adult population.

Systemic monitoring of behavioral variables is an important component of building Ukraine's emergency response capabilities, which becomes especially important in wartime.

**Keywords:** behavioral determinants of health, emergency response, European integration, monitoring, public health, risk communication.

Важливим компонентом сучасної системи комунікації в охороні здоров'я є наближення до реальних потреб населення, врахування культурних і регіональних особливостей, що потребує впровадження системи моніторингу цих чинників на рівні окремих громад. Розуміння поведінкових детермінант набуває стратегічного значення у разі виникнення надзвичайних ситуацій (НС) [1, 2]. У Звіті місії спільного зовнішнього оцінювання впровадження ключових спроможностей Міжнародних медико-санітарних правил в Україні за сприяння ВООЗ зазначається, що одним із пріоритетних напрямків є створення та/або впровадження системи збору та аналізу інформації про сприйняття ризиків, поведінки та дезінформації, проблем і страхів суспільства [3].

На виконання цієї рекомендації в Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (НУОЗ) було розроблено проєкт науково-дослідної роботи з адаптації опитувальника «WHO Europe's Behavioural Insights tool» для використання в Україні.

**Мета дослідження:** аналіз протоколу розроблення Інструменту моніторингу поведінки, сприйняття ризиків та дезінформації (ІМП) та презентація результатів пілотного опитування, здійсненого за його допомогою.

### Структура опитувальника

Опитувальник «WHO Europe's Behavioural Insights tool» розроблено у 2020 р. в Європейському регіональному бюро (ЄРБ) ВООЗ з метою реагування на пандемію COVID-19 [4]. Він покликаний поглибити розуміння причин, шляхів і контексту, в якому люди та спільноти реагують на надзвичайну ситуацію, посилюють спроможність систем охорони здоров'я передбачати небажані сценарії та ініціювати заходи пом'якшення, а також впроваджувати більш адаптовані до ситуації та прийнятні заходи протидії пандемії на основі більш комплексного володіння інформацією. Опитувальник базується на кращих сучасних практиках, зокрема за напрямком грамотності щодо здоров'я [5, 6].

Отже, розробка української версії опитувальника здійснювалась у співпраці з відділом поведінкових детермінант ЄРБ ВООЗ та з урахуванням досвіду проведення в Україні дослідження поведінки у контексті пандемії COVID-19 [7]. З метою адаптації інструменту до поточних потреб України та застосування для розбудови потенціалу реагування на надзвичайні ситуації структура опитувальника була переглянута:

1. Вилучено деякі концепти, що стосуються COVID-19 (видалено розділи про вакцини, ставлення до обмежень, тестування і відстеження, психологічний вплив та ймовірність зараження; скорочені розділи, що стосуються профілактичних заходів та власного досвіду хвороби).

2. Частина наявних у базовому опитувальнику концептів модифікована, а саме: небажана поведінка (розширений), стійкість та довіра до інституцій (змінені перелік), використання джерел інформації (адаптований з урахуванням досвіду розробників), грамотність щодо здоров'я (диференційований з урахуванням НС), вакцинація (скорочений і орієнтований на вакцинацію загалом) [8–10].

3. Додані блоки питань, важливі для комплексного розуміння поведінкових детермінант здоров'я: потреба в інформації про здоров'я, локус контролю, сприйняття дезінформації та інформаційна гігієна; детермінанти розвитку неінфекційних захворювань (НІЗ), психічного здоров'я; потреба у фізичній та психологічній реабілітації; оцінка ризиків для здоров'я; взаємодія із сімейним лікарем; доступ до медичної допомоги; екологічне здоров'я.

4. Без змін залишені питання щодо оцінки благополуччя, ставлення до конспірології та соціодемографічного профілю опитаних.

Процес перекладу та адаптації опитувальника був налагоджений відповідно до типових міжнародних практик [5, 11–14] і передбачав:

- 1) прямиї і зворотній переклад англійської версії опитувальника;
- 2) рецензування перекладу фахівцями медичного та філологічного профілю;
- 3) розроблення нових фрагментів, спрямованих на вивчення поведінкових детермінант за актуальними для України напрямками;
- 4) валідацію представниками працівників охорони здоров'я та дорослого населення України;
- 5) визначення надійності шляхом подвійного тестування групи осіб («тест – ретест»), зокрема надійність окремих концептів та повторюваність результату.

Для оцінювання локусу контролю було використано Шкалу багатовимірної локусу контролю здоров'я (MHLC) [15]. Для інформування про перебіг та результати роботи розроблений вебсайт проєкту [bc1.nuozu.edu.ua](http://bc1.nuozu.edu.ua).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь представники дорослого населення України, які володіють українською мовою в обсязі, достатньому для розуміння змісту опитувальника, мають необхідні знання і вміння для заповнення його електронної версії. Респондентів залучали за принципом вибірки, керованої ними, а також через офіційний вебсайт НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

В опитуванні взяли участь 56 респондентів, середній вік яких становив 33 роки. З них 48% мешкають в обласних центрах України, 78,6% мають ступінь бакалавра, спеціаліста або магістра, а 10 (17,9%) осіб є медичними працівниками.

У фахівців відділу поведінкових детермінант ЄРБ ВООЗ було отримано дозвіл на створення української версії опитувальника, здійснювалась координація з питань розроблення, що мало забезпечити відповідність цього опитувальника з попередніми та наступними його версіями в межах Європейського регіону ВООЗ.

Наукова робота отримала схвалення комісії з біоетики НУОЗ України імені П. Л. Шупика і здійснюється за кошти державного бюджету України.

### Переклад і адаптація

Зважаючи на наявність перекладу версії опитувальника для дослідження Центру громадського здоров'я (2020 р.), був здійснений один додатковий

переклад українською мовою. Ці варіанти були порівняні розробниками на предмет точності формулювань і відповідності існуючим в Україні практикам. До оцінювання якості української версії перекладу були залучені троє фахівців-лінгвістів, що мають досвід роботи з медичною термінологією та є компетентними дослідниками української та/або англійської мов. Результати порівняння версій перекладу з оригіналом та пропозиції фахівців-лінгвістів були проаналізовані та внесені у текст ІМП.

Після доповнення концептами (блоками питань), відсутніми в оригінальному опитувальнику, україномовна версія була перекладена англійською та надана для рецензування фахівцям-лінгвістам. За результатами порівняння з оригіналом опитувальника та доповненою українською версією запропонована низка правок.

Утворений на цьому етапі англійський текст ІМП був запропонований представникам відділу поведінкових детермінант ЄРБ ВООЗ. За наслідками обговорення з метою скорочення додатково були видалені запитання, що стосуються COVID-19, уточнені та конкретизовані формулювання деяких запитань щодо реагування населення на надзвичайні ситуації.

### Оцінка валідності та надійності

Оцінка валідності здійснювалася фокус-групами лікарів (n=3) та дорослого населення (n=6), оцінка надійності – за допомогою подвійного опитування (n=56). Був розрахований необхідний обсяг вибірки (гіпотетичний ICC = 0,80, похибка I типу = 0,05, похибка II типу = 0,20, частка відмови – 40%) – 50 респондентів. Перший раз (T1) респонденти заповнювали опитувальник упродовж червня 2023 р., а вдруге (T2) – мінімум через 10 днів після первинного опитування (n=36).

У дослідженні оцінювали внутрішню узгодженість концептів ( $\alpha$  Кронбаха) та надійність кожного питання у повторюваній перевірці (коефіцієнт інтракласової кореляції – ICC).

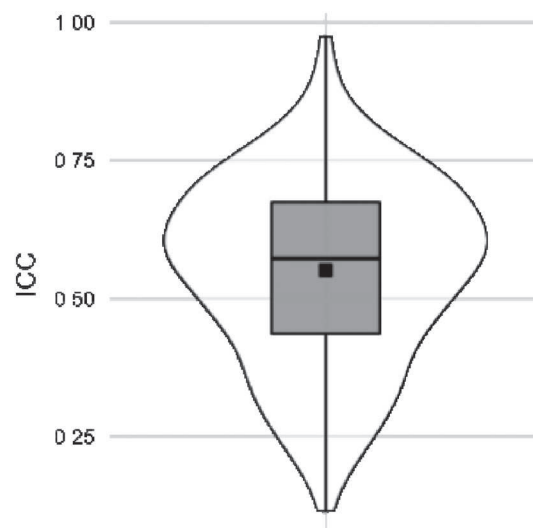
Цільові орієнтири для опитувальника:

- внутрішня узгодженість концептів (показник  $\alpha$  Кронбаха  $\geq 0,7$ );
- стабільність за результатами порівняння тесту і ретесту ( $0,6 \geq ICC \geq 0,4$  – задовільна;  $0,75 \geq ICC \geq 0,6$  – достатня;  $ICC \geq 0,75$  – висока).

Під час вибору методів і критеріїв дослідження застосовували сучасний досвід психометричної оцінки інструментів соціологічних досліджень [11, 16–19]. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програмного забезпечення jamovi v. 2.3, що поширюється на правах відкритої ліцензії. Нормально розподілені величини оцінювалися з використанням середнього та стандартного відхилення, а величини, розподіл яких відрізнявся від нормального (зокрема всі оцінки за шкалою Лікерта), – з використанням значень медіани та I і III кватилів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження (T1) взяли участь 56 респондентів, 57% становили жінки. Медіанний вік – 33 роки (I кватиль – 27 років, III кватиль – 38,3 року).



### Розподіл значень інтракласового коефіцієнту кореляції

В обласних центрах України мешкають 48% опитаних, 78,6% мають ступінь бакалавра, спеціаліста або магістра, а 10 (17,9%) осіб є медичними працівниками.

### Перевірка надійності

Повторне опитування (T2) проводили у середньому через 17 днів (14–21 днів). Показник ICC був визначений для всіх шкал Лікерта, а також відносних показників (всього 169 позицій). Отримані значення ICC розподілені нормально, середній показник становить  $0,551 \pm 0,168$  (рисунок).

Усі запитання, які продемонстрували рівень надійності  $ICC \leq 0,4$ , були вилучені з опитувальника. Запитання з рівнем ICC від 0,4 до 0,6 були проаналізовані розробниками і, зважаючи на їхню важливість, було ухвалене рішення залишити деякі з них в опитувальнику з метою подальшого вивчення, можливої зміни формулювання та повторного визначення надійності.

Скорочена версія опитувальника містить 131 запитання. Медіанний ICC становить 0,610 (I кватиль: 0,535, III кватиль: 0,699).

### Внутрішня надійність

Переважає більшість (15 із 18-ти протестованих) концептів продемонструвала достатню ( $\alpha$  Кронбаха  $> 0,7$ ) внутрішню надійність як до, так і після вилучення запитань за результатами тесту–ретесту. Винятком є концепти: інформаційна грамотність ( $\alpha$  Кронбаха 0,682), заходи сприяння психічному здоров'ю ( $\alpha$  Кронбаха 0,653), локус контролю ( $\alpha$  Кронбаха 0,676).

### Потенціал впровадження ІМП у подоланні наслідків війни в Україні

Результати проведеного дослідження дають змогу зробити обґрунтовані припущення щодо деяких параметрів, критичних для відновлення та удосконалення системи охорони здоров'я України, а також ефективного подолання наслідків війни для населення. Зокрема, йдеться про позитивну оцінку сімейних лікарів,

## Значення деяких показників (I–III квартилі)

Показник	Чоловіки	Жінки	Усього
<b>Ментальне здоров'я (наскільки часто упродовж 2 тиж ви ...)</b>			
пропускали роботу через погане самопочуття	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–4,0)	1,0 (1,0–2,0)
сварилися або кричали	3,0 (1,0–3,5)	6,0 (3,5–6,5)	4,0 (2,0–6,0)
мали проблеми з концентрацією уваги	2,0 (1,0–4,0)	5,5 (4,0–7,0)	4,0 (2,0–6,0)
<b>Відчуття безпеки</b>			
в лікарні чи поліклініці	5,0 (4,0–6,0)	5,0 (4,0–6,0)	5,0 (4,0–6,0)
в громадському транспорті	4,0 (3,0–6,0)	4,0 (3,0–5,0)	4,0 (3,0–5,0)
вдома	7,0 (6,0–7,0)	6,0 (5,0–7,0)	6,0 (5,5–7,0)
на вулиці	5,0 (4,5–6,0)	5,0 (4,0–6,0)	5,0 (4,0–6,0)
<b>Грамотність щодо здоров'я (наскільки вам легко ...)</b>			
знайти інформацію	6,0 (5,0–6,5)	6,0 (6,0–7,0)	6,0 (5,0–7,0)
оцінити її достовірність	5,0 (3,5–6,0)	6,0 (5,0–7,0)	5,0 (4,0–6,5)
дотримуватися рекомендацій щодо здорового способу життя	5,0 (3,5–6,0)	5,0 (4,0–6,0)	5,0 (4,0–6,0)
оцінити достовірність інформації про НС	5,0 (4,0–6,0)	5,0 (4,0–6,0)	5,0 (4,0–6,0)
знайти інформацію про реабілітацію для потерпілих	5,0 (4,0–6,0)	4,0 (3,0–6,0)	5,0 (3,0–6,0)
<b>Легкість отримання консультації</b>			
сімейного лікаря	6,0 (6,0–7,0)	7,0 (4,0–7,0)	6,0 (5,0–7,0)
психолога	4,0 (2,3–6,0)	6,0 (3,0–7,0)	5,0 (3,0–7,0)
лікаря фізичної та реабілітаційної медицини	4,5 (2,0–5,0)	3,5 (2,0–6,0)	4,0 (2,0–6,0)
стоматолога	6,0 (6,0–7,0)	7,0 (5,0–7,0)	7,0 (6,0–7,0)
<b>Взаємодія із сімейним лікарем</b>			
готові поради сімейного лікаря другу	7,0 (6,0–7,0)	4,0 (2,5–6,5)	6,0 (3,0–7,0)
готові дотримуватися його рекомендацій	7,0 (6,0–7,0)	5,0 (3,5–6,0)	6,0 (5,0–7,0)
опитані беруть участь в ухваленні рішень щодо здоров'я	7,0 (6,0–7,0)	6,0 (6,0–7,0)	7,0 (6,0–7,0)

легкість отримання їхньої консультації порівняно з психологами чи фахівцями з фізичної реабілітації. Водночас отримати консультацію лікаря-стоматолога наразі простіше, ніж сімейного лікаря (таблиця).

Отже, було досліджено валідність та надійність Інструменту моніторингу поведінки, сприйняття ризиків та дезінформації, розробленого на основі перекладу WHO Europe's Behavioural Insights tool, його подальшої адаптації та доповнення відповідно до поточних потреб України. П'ятнадцять із 18-ти концептів продемонстрували достатню внутрішню надійність ( $\alpha$  Кронбаха  $\geq 0,7$ ). За результатами проведення повторюваного тестування (тест – ретест) 134 із 169 запитань виявили задовільну або вищу надійність ( $ICC > 0,4$ ). Запитання, що не продемонстрували задовільного рівня надійності ( $ICC \leq 0,4$ ), були виключені з опитувальника, а ті, що мали рівень надійності в межах 0,4–0,6 – проаналізовані з метою ухвалення рішення про можливість залишити це запитання для подальшого уточнення.

Такий підхід зумовлений зокрема тим, що обраний інтервал між тестом і ретестом (медіанний показник – 17 днів) є досить тривалим (зазвичай становить від 2 днів до 3 тиж) [11, 20–23] і міг впливати на зниження показника надійності. Іншими можливими чинниками недостатньої надійності може бути як недосконалість самих запитань, так і специфіка воєнного часу. Привертає увагу, що запитання, які містили оцінку якості сну, не продемонстрували високого рівня надійності (такі запитання містила і базова версія опитувальника). Це може бути зумовлено тим, що у червні–липні

2023 р. під час опитування відбувалася чергова хвиля ракетних обстрілів, переважно нічних, і це могло вплинути на оцінку якості сну респондентів.

Впровадження ІМП на рівні регіонів і громад є важливим компонентом оцінки поведінкових детермінант здоров'я громадян України, зокрема грамотності щодо здоров'я: здатності отримувати доступ, розуміти, оцінювати та застосовувати інформацію про здоров'я, зокрема й отриману із цифрових джерел [6, 24–26]. Акцентовано увагу на відмінності між розумінням (усвідомленням) наявності ресурсів («Я знаю, як отримати допомогу») та готовністю використовувати їх на практиці («Я адвокую разом з іншими кращу систему охорони здоров'я») [24].

Публікація агрегованих результатів опитування за ІМП та її аналіз сприятиме формуванню доказової бази для удосконалення надання медичної допомоги, зокрема в Центрах первинної медико-санітарної допомоги лікарями з фізичної та психологічної реабілітації за рахунок кращого розуміння потреб окремих груп населення. Наприклад, привертає увагу істотна відмінність у показниках готовності чоловіків та жінок поради свого сімейного лікаря другові (високу готовність продемонстрували 81,8% чоловіків і лише 35,5% жінок).

Для ефективного практичного застосування важливим завданням залишається подальше скорочення ІМП, формування на його основі коротких опитувальників, орієнтованих на оцінювання вужчого кола питань, а також регулярна адаптація до змін проблематики сфери охорони здоров'я.

## ВИСНОВКИ

Перевірка валідності та надійності ІМП продемонструвала, що більшість концептів та окремих запитань мають задовільну, достатню або високу надійність і є валідними показниками психоповедінкового профілю. ІМП може використовуватися для впровадження у діяльність закладів громадського здоров'я для моніторингу поведінкових детермінант здоров'я, зокрема щодо потреби у психічній та фізичній реабілітації, сприйняття ризиків та дезінформації.

Системний моніторинг поведінкових змінних, сприйняття ризику для здоров'я та дезінформації є важливим компонентом розбудови потенціалу України щодо ре-

агування на надзвичайні ситуації, джерелом доказових даних для посилення системи громадського здоров'я та сприяє виконанню зобов'язань України в частині імплементації Міжнародних медико-санітарних правил.

## Фінансування

Дослідження проведено в межах бюджетної науково-дослідної роботи «Переклад, верифікація та адаптація української версії інструменту ВООЗ для дослідження сприйняття ризиків, поведінки та дезінформації (WHO Europe's Behavioural Insights tool)» (номер державної реєстрації 0123U101296) за фінансуванням МОЗ України.

## Відомості про авторів

**Балашов Костянтин В'ячеславович** – д-р філософії, завідувач, відділ комунікацій та маркетингу, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-48-34. *E-mail: kostyantyn.balashov@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7820-4527

**Могільницький Андрій Олександрович** – фахівець II категорії, відділ комунікацій та маркетингу, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-48-34 *E-mail: communications@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-3973-0591

**Шевченко Людмила Григорівна** – канд. філол. наук, доц., в.о. завідувача, кафедра мовної підготовки та гуманітарних дисциплін, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-48-34. *E-mail: kmp@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-7876-6733

**Захарова Надія Миколаївна** – канд. мед. наук, доц., провідний фахівець, відділ комунікацій та маркетингу, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-48-34. *E-mail: communications@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-6530-6217

**Туряниця Соломія Михайлівна** – асистент, кафедра громадського здоров'я, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-48-34. *E-mail: communications@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-4294-198X

**Пасенко Максим Сергійович** – мол. наук. співробітник, відділ комунікацій та маркетингу, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-48-34. *E-mail: communications@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-1281-5170

**Гульчій Оlesia Петрівна** – д-р мед. наук, проф., проректор з науково-педагогічної роботи та міжнародного співробітництва, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-48-16. *E-mail: prore-interdep@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-8283-8672

## Information about authors

**Balashov Kostyantyn V.** – MD, PhD, Head of the Department of Communications and Marketing, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. (044) 205-48-34. *E-mail: kostyantyn.balashov@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7820-4527

**Mohilnytskyi Andrii O.** – MD, Specialist (II category) of the Department of Communications and Marketing, Shupyk National Healthcare University, Kyiv; tel.: (044) 205-48-34 *E-mail: communications@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-3973-0591

**Shevchenko Lyudmyla H.** – MSc, PhD, Associate Professor, Acting Head of the Department of Language Training and Humanitarian Disciplines, Shupyk National Healthcare University, Kyiv; tel.: (044) 205-48-34. *E-mail: kmp@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-7876-6733

**Zakharova Nadiya M.** – MD, PhD, Associate Professor, Leading Specialist of the Department of Communications and Marketing, Shupyk National Healthcare University, Kyiv; tel.: (044) 205-48-34. *E-mail: communications@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-6530-6217

**Turianytsia Solomiya M.** – MSc, Assistant, Department of Public Health, Shupyk National Healthcare University, Kyiv; tel.: (044) 205-48-34. *E-mail: communications@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-4294-198X

**Pasenko Maksym S.** – MD, Junior Researcher, Department of Communications and Marketing, Shupyk National Healthcare University, Kyiv; tel.: (044) 205-48-34. *E-mail: communications@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-1281-5170

**Hulchiy Olesya P.** – MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research and Education and International Cooperation, Shupyk National Healthcare University, Kyiv; tel.: (044) 205-48-16. *E-mail: prore-interdep@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-8283-8672

## ПОСИЛАННЯ

1. Volianskyi PB, Yakymets VM, Terentieva AV, Slabkiy HO, Tverdokhib OS, Pechyborshch VP. Mechanism of state regulation of medical response to emergencies as an element of the civil protection system. *Wiad Lek.* 2021;74(5):1222-8.
2. Grshybowskyj JL, Smianov VA, Myronyuk IM, Lyubinets OV. Ten indicators which characterize medical-demographic processes in adjacent regions of Ukraine and Poland. *Wiad Lek.* 2019;72(5):868-76.
3. World Health Organization. Joint external assessment of key capacities of Ukraine within MSMEs: mission report [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://openwho.org/courses/human-animal-health-sectors-uk>.
4. World Health Organization. Regional Office for Europe. Survey tool and guidance: rapid, simple, flexible behavioural insights on COVID-19 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 42 p. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2020-696-40431-54222>.
5. Sørensen K, Van den Broucke S, Pelikan JM, Fullam J, Doyle G, Slonska Z, et al. Measuring health literacy in populations: illuminating the design and development process of the European Health Literacy Survey Questionnaire (HLS-EU-Q). *BMC Public Health.* 2013;13:948. doi: 10.1186/1471-2458-13-948.
6. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health.* 2012;12:80. doi: 10.1186/1471-2458-12-80.
7. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Research on behavior and attitudes (behavioural insights – BI) in the context of the COVID-19 pandemic in Ukraine [Internet]. 2023. Available from: <https://www.phc.org.ua/naukova-diyalnist/doslidzhennya/doslidzhennya-z-covid-19/doslidzhennya-povedinky-tastavlen-behavioural-insights-bi-u-konteksti-pandemii-covid-19-v-ukraini>.
8. Balashov KV. The Attitude Of The Population To The Health Communication Channels In Ukraine From 2012 To 2020. *Ukr Nation's Health.* 2021;(2):5-13. doi: 10.24144/2077-6594.2.1.2021.235352.
9. Hulchiy O, Slabkiy G, Balashov K. Evidence-based approaches to communication of non-communicable diseases risks in Ukraine: identification of channel. *Ukr Health Nation.* 2020;2(3):6-12. doi: 10.24144/2077-6594.3.2.2020.213700.
10. Balashov KV, Slabkiy GO, Hulchiy OP, Zakharova NM, Turianytsia SM. Relationships Between the Source of Health Information and the Behavior of Mothers of Children Under 5 Years Old: Cross-Sectional Study Analysis. *Wiad Lek.* 2021;74(3):630-5.
11. Gravesande J, Richardson J, Griffith L, Scott F. Test-retest reliability, internal consistency, construct validity and factor structure of a falls risk perception questionnaire in older adults with type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Arch Physiother.* 2019;9:14. doi: 10.1186/s40945-019-0065-4.
12. Wangdahl JM, Dahlberg K, Jaenson M, Nilsson U. Psychometric validation of Swedish and Arabic versions of two health literacy questionnaires, eHEALS and HLS-EU-Q16, for use in a Swedish context: a study protocol. *BMJ Open.* 2019;9(9):e029668. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029668.
13. Osborne RH, Batterham RW, Elsworth GR, Hawkins M, Buchbinder R. The grounded psychometric development and initial validation of the Health Literacy Questionnaire (HLQ). *BMC Public Health.* 2013;13:658. doi: 10.1186/1471-2458-13-658.
14. Bruder M, Haffke P, Neave N, Nouripanah N, Imhoff R. Measuring individual differences in generic beliefs in conspiracy theories across cultures: conspiracy mentality questionnaire. *Front Psychol.* 2013;(4):225. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00225.
15. Wallston KA, Wallston BS, DeVellis R. Multidimensional Health Locus of Control Scale (MHLC) [Internet]. APA PsycTests. 1978. <https://doi.org/10.1037/100332-000>. Available from: <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2F100332-000>.
16. Oremus M, Oremus C, Hall GB, McKinnon MC; ECT Cognition Systematic Review Team. Inter-rater and test-retest reliability of quality assessments by novice student raters using the Jadad and Newcastle-Ottawa Scales. *BMJ Open.* 2012;2(4):e001368. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001368.
17. Andreucci A, Lund SC, Skovdal RM, Guldhammer C, de la Vega R, Palermo TM. Translation, validity and reliability of the Danish version of the Adolescent Insomnia Questionnaire. *F1000Res.* 2020;(9):1029. doi: 10.12688/f1000research.25832.4.
18. Monticone M, Sconza C, Portoghese I, Nishigami T, Wand BM, Sorrentino G, et al. Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Fremantle Knee Awareness Questionnaire in Italian subjects with painful knee osteoarthritis. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):114. doi: 10.1186/s12955-021-01754-4.
19. Keating XD, Zhou K, Liu X, Hodges M, Liu J, Guan J, et al. Reliability and Concurrent Validity of Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(21):4128. doi: 10.3390/ijerph16214128.
20. Agarwal G, Pirrie M, Angeles R, Marzanek F, Parascandolo J. Development of the Health Awareness and Behaviour Tool (HABIT): reliability and suitability for a Canadian older adult population. *J Health Popul Nutr.* 2019;38(1):40. doi: 10.1186/s41043-019-0206-0.
21. Bekes K, Ebel M, Omara M, Boukhobza S, Dumitrescu N, Priller J, et al. The German version of Child Perceptions Questionnaire for children aged 8 to 10 years (CPQ-G8-10): translation, reliability, and validity. *Clin Oral Investig.* 2021;25(3):1433-9. doi: 10.1007/s00784-020-03451-w.
22. Te Molder MEM, Vriezcekolk JE, Bernard MR, Heesterbeek PJC. Translation, cross-cultural adaptation, reliability and construct validity of the Dutch Oxford Knee Score - Activity and Participation Questionnaire. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2021;22(1):700. doi: 10.1186/s12891-021-04521-0.
23. Mahmoudzadeh A, Abbaszadeh S, Baharlouei H, Karimi A. Translation and Cross-cultural Adaptation of the Fremantle Back Awareness Questionnaire into Persian language and the assessment of reliability and validity in patients with chronic low back pain. *J Res Med Sci.* 2020;25:74. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_386\_19.
24. Atanasova S, Petric G. Collective Empowerment in Online Health Communities: Scale Development and Empirical Validation. *J Med Internet Res.* 2019;21(11):e14392. doi: 10.2196/14392.
25. Muscat DM, Gessler D, Ayre J, Norgaard O, Heuck IR, Haar S, Maindal HT. Seeking a deeper understanding of 'distributed health literacy': A systematic review. *Health Expect.* 2022;25(3):856-68. doi: 10.1111/hex.13450.
26. Taba M, Allen TB, Caldwell PHY, Skinner SR, Kang M, McCaffery K, et al. Adolescents' self-efficacy and digital health literacy: a cross-sectional mixed methods study. *BMC Public Health.* 2022;22(1):1223. doi: 10.1186/s12889-022-13599-7.

Стаття надійшла до редакції 30.10.2023. – Дата першого рішення 03.11.2023. – Стаття подана до друку 12.12.2023

# Покликання сімейного лікаря на Закарпатті під час війни в Україні

**П. О. Колесник, Н. О. Колесник, Ю. С. Січ, Н. І. Понзель, В. М. Лазарик, О. В. Ільков, Д. В. Григоренко, Д. С. Петьовка**

Ужгородський національний університет  
ТОВ «Клініка «InterFamily»», м. Ужгород

Після російського вторгнення до Ужгорода прибуло 60 тис. біженців зі східної та південної частин України, які мали чимало проблем із фізичним та психічним здоров'ям. Команда сімейних лікарів, мешканців та студентів за підтримки волонтерів та різних медичних, освітніх, благодійних і релігійних організацій розпочали волонтерський проєкт, який згодом переріс у клініку «InterFamily».

Починаючи як благодійний центр, де внутрішньо переміщені особи могли отримати безкоштовну та якісну первинну допомогу та лікарські засоби, придбані за рахунок пожертв міжнародних партнерів, сьогодні він став ліцензованою клінікою, яка надає багато різних медичних послуг (деякі з них унікальні в нашому регіоні), а також первинну (тобто психологічну) та вторинну допомогу не лише біженцям, а й мешканцям міста.

Клініка «InterFamily» є навчальним центром для студентів та резидентів, які отримують практичні навички та досвід, а також мають можливість стати членами персоналу як асистенти клініки, що дає велику автономію та можливість отримати клінічні та управлінські навички.

Завдяки проєкту European-Ukrainian Support In Teaching (пізніше – EUSIT-Exchange) з початку війни європейські експерти проводили практичні лекції для українських лікарів і медичних сестер та студентів.

Інноваційний медичний та освітній досвід клініки цінний не тільки для українських, а й для закордонних фахівців. Підтвердженням міжнародного визнання клініки «InterFamily» стала нагорода WONCA Europe 5 Star Doctor Award директора клініки «InterFamily» Павла Колесника.

**Ключові слова:** клініка «InterFamily», сімейна медицина, волонтерство, медична допомога під час війни, міжнародна співпраця.

## Family doctors calling in Transcarpathian region in the wartime

**P. O. Kolesnyk, N. O. Kolesnyk, Yu. S. Sich, N. I. Ponzel, V. M. Lazaryk, O. V. Ilkov, D. V. Hryhorenko, D. S. Petovka**

After the Russian invasion, 60,000 refugees from the eastern and southern parts of Ukraine, who had many problems with physical and mental health, arrived in Uzhgorod. A team of family doctors, residents and students with the support of volunteers and various medical, educational, charity and religious organizations started a volunteer project, which later grew into the “InterFamily” clinic. Starting as a charity center where internally displaced persons could receive free and high-quality primary care and medicines purchased through donations from international partners, today it has become a licensed clinic that provides many different medical services (some of which are unique in our region), and as well as primary (i.e. psychological) and secondary care not only to refugees, but also to city residents.

The “InterFamily” clinic is a training center for students and residents who gain hands-on skills and experience, and have the opportunity to become staff members as clinic assistants, providing greater autonomy and the opportunity to gain clinical and management skills.

Thanks to the European-Ukrainian Support In Teaching (later EUSIT-Exchange) project, the European experts have been conducting practical lectures for Ukrainian doctors and nurses and students since the beginning of the war.

The clinic's innovative medical and educational experience is valuable not only for Ukrainian, but also for foreign specialists. The international recognition of the “InterFamily” clinic was confirmed by the WONCA Europe 5 Star Doctor Award to the director of the “InterFamily” clinic Pavlo Kolesnyk.

**Keywords:** “InterFamily” clinic, family medicine, volunteering, healthcare in wartime, international cooperation.

Коли сотні медичних закладів під час повномасштабної нагресії російських окупантів в Україні були зруйновані, коли в перші дні війни загинули чи були поранені десятки сімейних лікарів, коли сотні сімейних лікарів виїхали з України, ідея побудувати нову клініку для надання безкоштовних медичних послуг внутрішньо переміщеним особам (ВПО) видавалася божевільною та амбітною для всіх, крім команди медиків-волонтерів з міста Ужгород.

З початку війни 60 тис. ВПО зі сходу та півдня України знайшли свій притулок в Ужгороді, завдяки чому

населення міста зросло до 160 000. Ужгород залишається одним з найбезпечніших міст в Україні, де немає комендантської години, оскільки столиця Закарпаття є найзахіднішим містом і розташоване на кордоні зі Словаччиною, що є країною НАТО. Через безпечність Ужгород став притулком для десятків тисяч ВПО, які не хотіли і не могли собі дозволити покинути країну.

До складу ВПО входять здебільшого самотні жінки або жінки без супроводу, неповнолітні діти, люди похилого віку, нерідко без підтримки інших членів сім'ї,



вагітні або жінки, що годують грудьми, вдови та сироти, інваліди і травмовані особи, члени етнічних і релігійних меншин. У кожній другій родині ВПО є люди похилого віку, 46% таких сімей мають дітей, у кожній четвертій родині є люди з інвалідністю, майже у кожній десятій – вагітні, кожна третя сім'я опікується хронічно хворими особами. Якщо врахувати, що значна частина ВПО має найнижчий дохід, то це дає підстави вважати їх найбільш вразливим прошарком українського суспільства. Значна частина такого населення мігрувала і продовжує приїжджати до Ужгорода з початку російської агресії.

Метою команди активістів – сімейних лікарів та викладачів Ужгорода – було допомогти незахищеним верствам вижити та зберегти здоров'я, а також продовжувати справу практичного навчання молодих лікарів амбулаторній медицині, щоб одного дня підняти Україну з руїн. Сьогодні до кола опіки належать поранені бійці, які були госпіталізовані у лікарні міста Ужгорода і потребують фізичної, психологічної та ерготерапевтичної допомоги, що теж входить у зону відповідальності лікарів первинної ланки.

**Історія проєкту.** У хаосі перших днів війни, побачивши потребу в адекватній первинній медичній допомозі для прибулих ВПО, команда активістів – сімейних лікарів і викладачів кафедри сімейної медицини і амбулаторної допомоги УжНУ – долучилася до організації надання медичної та соціальної допомоги переміщеним громадянам, а також десяткам тисяч осіб, що мігрували до країн Європи, рятуючись від агресії. До команди волонтерської команди сімейних лікарів одразу приєдналися студенти-медики, інтерни, лікарі інших фахів і лікарі з групи ВПО. За участі волонтерської бригади сімейних лікарів і студентів-медиків було організовано цілодобове медичне обслуговування в режимі 24/7 на прикордонних пунктах пропуску, вокзалах та притулках для біженців і переселенців в Ужгороді та Чопі. Невдовзі було організовано кілька локацій пунктів волонтерської медичної допомоги. Незабаром прийшло усвідомлення, що для надання допомоги безперервному потоку ВПО потрібна клініка, де пацієнти зможуть отримати безкоштовне комплексне обстеження та лікування, а молоді медики матимуть змогу отримати практичний досвід та навички роботи сімейного лікаря.

Маючи широку мережу багаторічних міжнародних контактів з партнерами та колегами-медиками з усього світу, зокрема з викладачами сімейної медицини EURACT, лікарями EGPRN, WONCA Europe, Асоціації міст-побратимів «Корваліс-Ужгород», релігійною спільнотою ГО Церкви Ісуса Христа Святих Останніх Днів та меценатами благодійного фонду «Східно-Європейська Місія», ми розпочали збір пожертв та товарів медичного призначення для забезпечення допомоги ВПО в Ужгороді. Результат перевершив будь-які очікування: друзі з різних країн та члени їх громад почали надсилати кошти, а також власним транспортом організували доставку необхідних медикаментів та обладнання до Ужгорода. Значну частину медичної допомоги ми надіслали на схід України та на фронт, де вона була вкрай необхідна.

Через декілька місяців фандрайзингу ми зрозуміли, що можемо придбати приміщення з метою створення волонтерської навчальної клініки сімейної медицини. У звичайному житті можуть знадобитися роки, щоб накопичити фінансування, провести будівельні роботи, встановити сучасне медичне обладнання та організувати команду однодумців для реалізації такого амбітного проєкту, але через війну та завдяки допомозі десятків міжнародних партнерів з усього світу, які відгукнулися на наш заклик про допомогу, нам вдалося його реалізувати лише за чотири місяці!

**Відкриття і діяльність клініки.** 23 вересня 2022 року було відкрито міжнародну навчальну клініку сімейної медицини «InterFamily», а восени 2023 року ми відсвяткували першу річницю її створення.

Клініка дуже вдало розташована географічно: недалеко від центру і оточена гуртожитками УжНУ, де зараз мешкають ВПО (переважно жінки з дітьми, люди похилого віку та інваліди) і студенти. Вона займає перший поверх нової багатоповерхової будівлі, що забезпечує вільний доступ до приміщень, а інших медичних закладів поблизу немає.

Клініка «InterFamily» є унікальним медичним закладом в Україні, який виконує дві важливі функції: надання первинної і спеціалізованої медичної допомоги членам родин ВПО та є практичною базою для медичної освіти студентів і молодих лікарів-інтернів з фаху сімейної медицини. Колектив вважає клініку «кузницею медичних кадрів».

Сьогодні після багатьох місяців роботи під час війни наша команда (лікарі, інтерни та студенти-медики) отримала значний досвід з надання медичної волонтерської допомоги, менеджменту, фандрайзингу, практичної медичної освіти на робочому місці під час надзвичайних ситуацій.

З початку війни активістами клініки було прийнято більше 10 тис. пацієнтів з групи ВПО. Серед найчастіших причин звернень – респіраторні та кардіологічні симптоми, найпоширеніші діагнози – гострі респіраторні вірусні інфекції, гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця (рис. 1, 2).

За декілька місяців свого існування клініка отримала ліцензію на медичну практику і підписала договір з НСЗУ щодо надання первинної медичної допомоги на засадах сімейної медицини. Було підписано договір про співпрацю з благодійною організацією «Лікарі без кордонів» і фондами, що опікуються прихистками для ВПО. Сьогодні штат клініки налічує 27 осіб, до команди входять сімейні лікарі і фахівці інших медичних спеціальностей. Сімейні лікарі ведуть прийом у 4 кабінетах за попереднім записом з 9:00 до 16:00, а лікарі інших спеціальностей консультують населення за потреби і за направленням від лікарів первинної ланки. Тривалість прийому становить 30 хв. У клініці на сьогодні задекларовано близько 1100 пацієнтів.

Протягом року всі види медичної допомоги надавалися ВПО безкоштовно, оскільки були частково фінансовані в рамках договору з організацією «Лікарі без кордонів», але влітку договір було завершено, тому клініка намагається вийти на автономне фінансування. Наразі

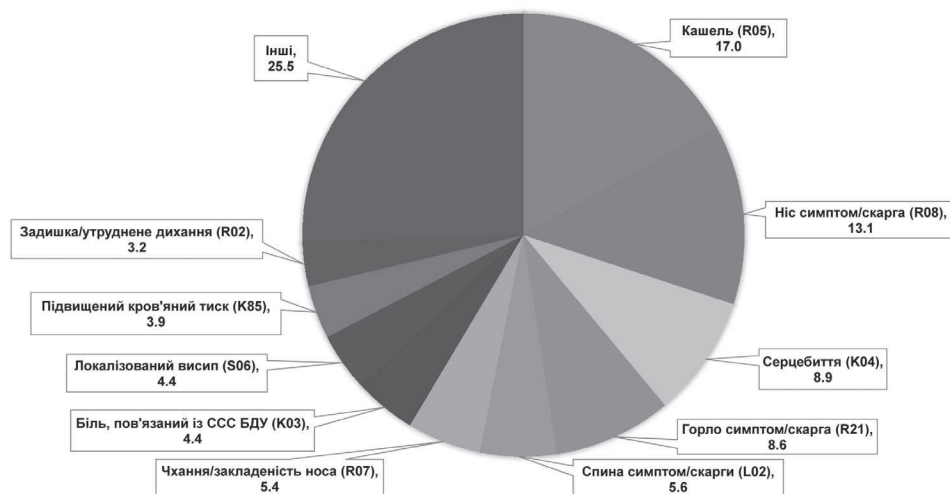


Рис. 1. Співвідношення частоти причин звернень у клініку «InterFamily» пацієнтів з групи ВПО, %

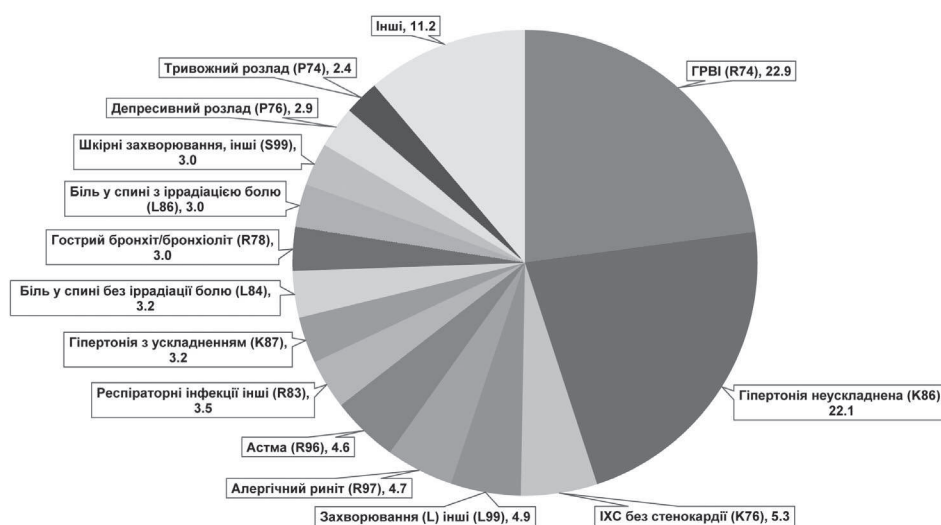


Рис. 2. Співвідношення частоти діагнозів у пацієнтів клініки «InterFamily» з групи ВПО, %

клініка має два напрямки одержання доходу – це отримання фінансування від НСЗУ за медичні послуги з надання первинної медичної допомоги пацієнтам, які підписали декларації з сімейним лікарем «InterFamily», та приватний прийом спеціалістів, причому ВПО мають 50% знижки на такі консультації та інструментальні обстеження. Згідно з попередніми підрахунками, клініка матиме повну фінансову незалежність за умови підписання 3000 декларацій і отримання капітаційних ставок від держави за пакетом первинної медичної допомоги.

Завдяки близькості клініки до помешкань ВПО, інформуванню населення через ЗМІ та численним благодійним акціям, що проводяться активістами «InterFamily», спостерігається збільшення потоку пацієнтів категорії ВПО та мешканців Ужгорода для отримання медичного обслуговування в клініці. Крім того, можливість отримання практичних знань у роботі з пацієнтами приваблює українських і іноземних інтернів та студентів-медиків УжНУ, а також експертів з Європи і США.

**Практична медична освіта на базі клініки.** Молоді інтерни і стажери-медики самостійно організують роботу процедурного кабінету клініки, консультативного центру та безкоштовного аптечного пункту, беруть активну участь в акціях і менеджменті клініки. З метою професійної ротації молодих лікарів та ординаторів у клініці впроваджено американську та європейську систему практичного навчання. Система «лікар–асистент», по-перше, збільшує кількість стажерів, а по-друге, дає їм реальну можливість випробувати себе на практиці. Правило «трьох пар очей» (лікар, інтерн, стажер) також реалізовано у клініці і створює більш комфортну атмосферу для пацієнта, а також можливість для практичного навчання. Найкращі стажери, що набули достатній досвід, стають асистентами клініки. Асистент отримує зарплатню, а стажер проходить навчання. Заступником головного лікаря клініки є також інтерн, а стажери минулого року вже стали лікарями в штаті клініки.

Медичні працівники, що мають багаторічний досвід роботи у практичній медицині, опікуються підвищенням кваліфікації молодших кадрів, беруть участь у міжнародних та національних конференціях, налагоджують обмін досвідом з міжнародними партнерами.

Досвід, отриманий клінікою в кризовий період російської агресії, стає досить цінним для деяких європейських країн, які стикаються з потенційною загрозою російського вторгнення, тому нас запрошують на кризові конференції в різні країни. Крім того, клініка «InterFamily» бере участь у декількох міжнародних проєктах.

**Міжнародні освітні проєкти.** Запрошення співробітників клініки на різні міжнародні конференції та семінари стають доброю традицією і дають позитивні результати – кожен візит приносить нові корисні контакти, дозволяє впровадити нові сучасні технології лікування і медичної освіти та привезти новітнє обладнання.

Нещодавно британська дослідницька команда презентувала клініці «InterFamily» інноваційну розробку для практичної медичної освіти – електронні окуляри для дистанційного онлайн-навчання. Використання електронних окулярів у роботі сімейного лікаря-ментора з пацієнтом в режимі реального часу дасть можливість розширити кількість стажерів-спостерігачів до 200 осіб одночасно. Крім того, глядацька аудиторія матиме можливість спостерігати за консультацією сімейного лікаря з будь-якої точки світу (що важливо при навчанні студентів-іноземців), а також матиме змогу ставити запитання лікарю-ментору під час консультації, використовуючи чат в окулярах. Результати даного пілотного навчального дослідження можуть мати великий інтерес і цінність не лише для українських викладачів-медиків, а й для спеціалістів інших країн. Жодна з країн ще не мала такого досвіду навчання в період кризи.

У зв'язку з тим, що виник катастрофічний дефіцит фахівців з фізичної та ерготерапевтичної реабілітації, зокрема поранених бійців, що перебувають у стаціонарах міста і потребують базової реабілітаційної допомоги, фахівцями клініки і кафедри було розпочато ще один інноваційний проєкт під назвою «Реабілітаційний десант». Його метою є навчання базовим навичкам реабілітації молодих студентів-медиків, лікарів та волонтерів без медичної спеціальності. Протягом 4 вихідних днів волонтером-тренером, досвідченим ерготерапевтом і лікарем фізичної медичної реабілітації був проведений тренінг з надання реабілітаційної допомоги, вертикалізації, позиціонування осіб з ураженням нервової системи. До заходу долучилися 20 курсантів, що проходили навчання і тепер матимуть змогу допомагати пораненим у плані базових потреб з реабілітації та ерготерапії.

У результаті війни 90% українців мають ті чи інші психосоматичні розлади, що стали проблемою як для тих, хто емігрував із «найгарячіших» районів, так і для тих, хто живе в безпечних районах, включаючи сімейних лікарів і цивільне населення, яке перебуває у постійному контакті з постраждалими від військової агресії. Відомо, що кількість спеціалістів, які займаються психічними розладами, є значно меншою за необхідну.



Тому більшість спеціалістів клініки «InterFamily» пройшли тренінг з менеджменту пацієнтів з найчастішою психологічною патологією на рівні первинної медичної допомоги в рамках програми mhGap, запропонованої Академією НСЗУ, і готові передавати досвід, навчаючи інших сімейних лікарів Закарпатської області.

На початку війни разом з фахівцями EURACT командою клініки було ініційовано проєкт EUSIT (Допомога Європи Україні в медичному навчанні), в рамках якого експертами з Європи на початку війни було надано короткі відеолекції з актуальних клінічних питань, що були перекладені й запропоновані для перегляду онлайн сімейними лікарями під час вітчизняних конференцій і розміщено на платформі Української Асоціації Сімейної Медицини. Згодом, коли відновилося навчання медиків офлайн, проєкт EUSIT було модифіковано у EUSIT-Exchange (обмін фахівцями), в рамках якого Ужгород відвідала не одна команда медичних фахівців з Європи і США з метою навчання і ротатії у клініці. Так, у жовтні 2023 року молоді спеціалісти з Португалії провели тренінг з навчання обстеженню опорно-рухового апарату. В листопаді 2023 року група американських спеціалістів з невідкладної медичної допомоги провела 4-денний тренінг з використанням системного симуляційного проблемного навчання при найчастіших невідкладних станах у загальній лікарській практиці. Матеріали цих міжнародних тренінгів стануть невдовзі основою нових елективних курсів в УжНУ.

Нещодавно в УжНУ було організовано перший у Закарпатській області Медико-практичний форум для студентів-медиків. На нього були запрошені відомі лікарі – викладачі УжНУ, представники лікувально-діа-

гностичних центрів міста. Форум відвідали понад 300 студентів. У рамках форуму командою молодих фахівців, стажерів, асистентів та лікарів клініки «InterFamily» було проведено майстер-класи з практичних навичок у практиці сімейного лікаря, де студенти мали можливість ознайомитися із сучасним медичним обладнанням, що є сьогодні в арсеналі клініки і доступне для стажерів (денситометр, безконтактний офтальмотонометр, відеоотоскоп, дерматоскоп, експрес-лабораторне устаткування тощо). Понад 100 студентів молодших курсів зацікавилися практичними навичками у сімейній медицині і пройшли майстер-класи під час форуму, а 25 із них підписали декларації з сімейними лікарями клініки й отримали можливість стажування в «InterFamily».

Отже, інноваційний медичний і освітній міжнародний проєкт «Клініка «InterFamily»» набирає обертів, розширює сферу своїх послуг та набуває популярності не лише в Україні, а й за кордоном. Підтвердженням цього є нещодавнє нагородження директора клініки, завідувача кафедри сімейної медицини і амбулаторної допомоги Павла Колесника європейською нагородою WONCA Europe за вдосконалення й інновації у сфері охорони здоров'я і званням «5-зірковий лікар WONCA Europe 2023».

Український лікар отримує таку нагороду вперше за досягнення в ролі лікаря сімейної медицини, надавача медичної допомоги, менеджера, комунікатора, лідера медичної спільноти.

### Відомості про авторів

**Колесник Павло Олегович** – канд. мед. наук, доц., завідувач, кафедра сімейної медицини та амбулаторної допомоги, медичний факультет № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 977-90-96. *E-mail: dr.kolesnyk@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7625-7142

**Колесник Наталія Олександрівна** – лікар, клініка «InterFamily», м. Ужгород; тел.: (050) 977-90-96. *E-mail: nat.kolesnyk@gmail.com*

**Січ Юрій Станіславович** – асистент, кафедра сімейної медицини та амбулаторної допомоги, медичний факультет № 2 ДВНЗ «Ужгородський Національний університет», асистент, клініка «InterFamily». *E-mail: Sich61923@gmail.com*

**Понзель Наталія Іванівна** – асистент, кафедра сімейної медицини та амбулаторної допомоги, медичний факультет № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет». *E-mail: natalia.ponzel@uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-9600-1811

**Лазарик Владислав Миколайович** – лікар-інтерн, клініка «InterFamily», м. Ужгород. *E-mail: lazaryk29@gmail.com*  
**Льков Оксана Віталіївна** – асистент, кафедра сімейної медицини та амбулаторної допомоги, медичний факультет № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет». *E-mail: oksane0115@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-0923-0596

**Григоренко Дмитро Віталійович** – асистент, кафедра сімейної медицини та амбулаторної допомоги, медичний факультет №2, ДВНЗ «Ужгородський Національний університет». *E-mail: dmytrohryhorenko.uzh@gmail.com*  
ORCID: 0009-0006-6060-5978

**Петювка Данієла Сергіївна** – студентка 2 курсу, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», волонтерка, «InterFamily». *E-mail: mf.petovka.daniela@student.uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-6089-1648

### Information about authors

**Kolesnyk Pavlo O.** – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Family Medicine and Outpatient Care Department, Medical Faculty N 2, Uzhhorod National University; tel.: (050) 977-90-96. *E-mail: dr.kolesnyk@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7625-7142

**Kolesnyk Natalia O.** – MD, Physician, Limited Liability Company «InterFamily» Clinic, Uzhhorod; tel.: (050) 977-90-96. *E-mail: nat.kolesnyk@gmail.com*

**Sich Yuriy S.** – MD, Assistant of Professor, Family Medicine and Outpatient Care Department, Medical Faculty N 2, Uzhhorod National University, Ukraine; Assistant, Limited Liability Company «InterFamily Clinic», Uzhhorod. *E-mail: Sich61923@gmail.com*

**Ponzel Natalia I.** – MD, Assistant of Professor, Family Medicine and Outpatient Care Department, Medical Faculty N 2, Uzhhorod National University. *E-mail: natalia.ponzel@uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-9600-1811

**Lazaryk Vladyslav M.** – Clinical Resident, Limited Liability Company «InterFamily» clinic, Uzhhorod. *E-mail: lazaryk29@gmail.com*

**Ilkov Oksana V.** – MD, Assistant of Professor, Family Medicine and Outpatient Care Department, Medical Faculty N 2, Uzhhorod National University. *E-mail: oksane0115@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-0923-0596

**Hryhorenko Dmytro V.** – MD, Assistant of Professor, Family Medicine and Outpatient Care Department, Medical Faculty N 2, Uzhhorod National University. *E-mail: dmytrohryhorenko.uzh@gmail.com*  
ORCID: 0009-0006-6060-5978

**Petovka Daniela S.** – 2<sup>nd</sup> year Student, Medical Faculty N 2, Uzhhorod National University, Ukraine, volunteer, Limited Liability Company «InterFamily» clinic. *E-mail: mf.petovka.daniela@student.uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-6089-1648

*Стаття надійшла до редакції 11.12.2023. – Дата першого рішення 15.12.2023. – Стаття подана до друку 22.01.2024*

# Особливості формування базових знань з надання невідкладної домедичної допомоги в осіб без спеціальної медичної освіти

*В. Г. Марічереда<sup>1</sup>, О. П. Рогачевський<sup>1</sup>, Ю. В. Прокопчук<sup>1</sup>, О. С. Єгоренко<sup>1</sup>, О. С. Комісарова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Починаючи з лютого 2022 року, з початком неспровокованої агресії рф проти України, вимоги часу до напрямку тренінгів та контингенту, для якого вони призначені, значно змінилися. До того ж дуже гостро стало питання швидкого поширення знань та вмінь з надання домедичної допомоги постраждалим. Активна допомога міжнародної спільноти закладів вищої медичної освіти сприяла швидкій та ефективній підготовці наших викладачів в якості тренерів з курсів «Базова підтримка життєдіяльності» (Basic Life Support, BLS), «Зупинка кровотечі» та PHTF. Застосування інноваційних цифрових технологій, моделювання клінічних ситуацій, зокрема за допомогою засобів дистанційного навчання, можливості сучасних симуляційних технологій та тренажерів дозволили здобувачам отримати необхідні теоретичні знання та оволодіти практичними навичками швидко і на найкращому рівні.

**Мета дослідження:** порівняльне оцінювання якості проведення симуляційних тренінгів з надання домедичної допомоги в осіб без базової медичної освіти із застосуванням різноманітних технік викладання.

**Матеріали та методи.** Тренінги проводили у двох форматах – традиційному офлайн за участю інструктора та із застосуванням методики HybridLab (запроваджена Литовським університетом медичних наук, м. Каунас, Литовська Республіка) для 112 школярів та 27 вчителів.

Тренінг за звичайною методикою проходили у групах по 5–6 осіб 58 учнів та 14 вчителів, за методикою HybridLab – 54 школяра та 13 вчителів у групах по 3–4 особи. Тривалість тренінгів становила 42 год. Ефективність оцінювали за двома критеріями: середній бал підсумкового тестування та показник набуття нових знань.

**Результати.** Унікальне поєднання таких методів організації освітнього процесу, як HybridLab, тренінгів з домедичної допомоги, які були розроблені на підставі тренінгів «Перший на місці події», «Зупинка кровотечі» і BLS, та сучасних інструментів, які дозволяють оцінити ефективність навчання на тренінгах, сприяло досягненню високого рівня опанування всіх необхідних навичок якомога більшою кількістю людей за найкоротший час, що є провідною метою сьогодні.

**Висновки.** Досвід імплементації цих знань/вмінь та методик проведення тренінгів, як і подальше оцінювання їх ефективності, ми вважаємо другим завданням всіх закладів медичної освіти та тренінгових центрів, які працюють в Україні, після викладання тренінгів з тактичної медичної підготовки комбатантів та екстреної тактичної медичної допомоги для медиків.

**Ключові слова:** перша домедична допомога, медична симуляція, тренінги, інноваційні цифрові технології, практичні навички, HybridLab.

## Peculiarities of the formation of basic knowledge on the emergency pre-medical assistance providing by persons without special medical education

*V. G. Marichereda, O. P. Rogachevskyi, Yu. V. Prokopchuk, O. S. Yehorenko, O. S. Komissarova*

Starting from February 2022, with the beginning of the Russian Federation's unprovoked aggression against Ukraine, the time requirements for the direction of the trainings and the contingent for which they are intended have changed significantly. In addition, the issue of rapid spread of knowledge and skills in providing first aid to the injured persons has become very acute. The active help of the international community of higher medical education institutions contributed to the quick and effective training of our teachers as trainers for Basic Life Support (BLS), Stop Bleeding and PHTF courses. The use of innovative digital technologies, modeling of clinical situations, in particular, with the help of distance learning tools, the possibilities of modern simulation technologies and simulators allowed applicants to acquire the necessary theoretical knowledge and master practical skills quickly and at the best level.

**The objective:** to perform a comparative assessment of the quality of conducting simulation trainings on providing pre-medical care to persons without basic medical education using various teaching techniques.

**Materials and methods.** The trainings were conducted in two formats - traditional offline study with the participation of an instructor and using the HybridLab method (introduced by the Lithuanian University of Medical Sciences, Kaunas, Republic of Lithuania) for 112 schoolchildren and 27 teachers.

58 students and 14 teachers were trained according to the usual method in groups of 5-6 persons, according to the HybridLab method – 54 schoolchildren and 13 teachers in groups of 3-4 individuals. The duration of the trainings was 42 hours. Efficiency was evaluated according to two criteria: the average score of the final test and the indicator of acquiring new knowledge.

**Results.** A unique combination of methods of organizing the educational process, such as HybridLab, trainings on pre-medical care, which were developed on the basis of the trainings “First on the scene”, “Stop the bleeding” and BLS, and modern tools that allow to evaluate the effectiveness of training, contributed to the achievement a high level of mastery of all the necessary skills by as many people as possible in the shortest time, which is the leading goal of today.

**Conclusions.** We consider the experience of implementing these knowledge/skills and training methods, as well as the further evaluation of their effectiveness, to be the second task of all medical education institutions and training centers operating in Ukraine, after teaching training on tactical medical training of combatants and emergency tactical medical assistance for medical specialists.

**Keywords:** first pre-medical aid, medical simulation, trainings, innovative digital technologies, practical skills, HybridLab.

В умовах війни наша країна зазнала значних втрат, зокрема серед цивільного населення, яких можна було б уникнути за певних умов [6, 18]. Насамперед – це володіння методами надання невідкладної домедичної допомоги (ДМД) якомога більшої кількості людей незалежно від віку, рівня освіти та інших параметрів [7].

Значна локальна нестача фахівців-рятувальників, особливо в перші місяці агресії, призвели до великої кількості загибелі людей від кровотеч й поранень у випадках, коли вчасна допомога могла б врятувати життя [2].

Саме тому розроблення та впровадження протоколів надання ДМД та методик навчання цивільного населення є одним з найактуальніших питань сьогодення в Україні.

Допомога європейських та американських закладів вищої освіти та організацій з підготовки тренерів для цивільного населення з невідкладної допомоги стала неоціненною. Найшвидше й найякісніше викладання таких тренінгів змогли опанувати викладачі закладів вищої медичної освіти, зокрема Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), який із серпня 2022 року став офіційною освітньою платформою С-ТЕСС, а з листопада 2022 року – офіційним тренінговим центром НАЕМТ (Національна асоціація екстрених медичних техніків) [9].

Починаючи від моменту введення військового стану, не дивлячись на перехід медичної освіти на гібридний режим навчання, для студентів та здобувачів післядипломної освіти на базі кафедри за підтримки Університету медичних наук м. Каунаса (Литовська республіка) активно проводилися тренінги з тактичної ДМД та екстреної медичної допомоги комбатантам – ТССС та ТЕСС [19].

Цільовою аудиторією цих тренінгів стали комбатанти, військові медики, поліціанти, рятувальники ДСНС, державні службовці, студенти, лікарі-інтерни та викладачі ОНМедУ, цивільні лікарі.

Починаючи з 26 лютого та протягом 2022 та 2023 років тренінги з тактичної медицини пройшли понад 9000 комбатантів, 63 медики, 137 поліціантів та співробітників СБУ, 84 рятувальники ДСНС, 300 здобувачів освіти та викладачів університету.

Із січня 2023 року на базі кафедри симуляційних медичних технологій ОНМедУ були розпочаті додаткові базові тренінги з навчання першій ДМД для школярів старших класів, вчителів середніх шкіл та закладів середньої професійної освіти. Із січня до жовтня 2023 року в університеті пройшли тренінги з надання невідкладної ДМД 27 вчителів шкіл та коледжів та 112 школярів та студентів коледжів м. Одеси.

Вміння, які були набуті на тренінгах з надання невідкладної ДМД, дозволять врятувати життя не лише в умовах військового стану, а й у звичайному мирному житті.

Збереження життя громадянина є найголовнішим завданням для будь-якої країни. Тому подальший розвиток подібних тренінгових центрів при закладах вищої медичної освіти повинен стати одним із пріоритетних напрямів неформальної освіти в Україні [3].

Здоров'я та життя людини, її безпека є найвищою соціальною цінністю держави. Кожна людина має природне та невід'ємне право на життя та охорону власного здоров'я, гарантом якого є Конституція України [8].

Ці права є базовими у системі соціальних прав людини і захищені відповідними законами та нормативно-правовими актами України.

В умовах воєнного стану, зумовленого військовою агресією російської федерації проти України, різкого зростання рівнів соціальної напруги та злочинності, величезної кількості різноманітних техногенних аварій і катастроф вміння надавати ДМД постраждалим від нещасних випадків на місці події стає надзвичайно актуальним [5].

Результати аналізу чисельних наукових публікацій з цього питання дають змогу зробити висновок про те, що в Україні достатньо багато уваги приділяється навчанню ДМД фахівців рятувальних служб та інших спеціалістів, які зобов'язані володіти цими навичками згідно зі своїми функціональними обов'язками та відповідно до закону України «Про екстрену медичну допомогу», під час професійної підготовки та підвищення ними своєї професійної майстерності, проте майже зовсім оминається питання формування навичок ДМД у цивільних громадян, зокрема у закладах вищої освіти, що викликає неабияке занепокоєння [1].

Симуляційні методи навчання вже досить широко увійшли до сучасного освітнього процесу й використовуються на практичних заняттях для формування загально-професійних та професійних компетенцій майбутнього спеціаліста [12].

Проте наявні труднощі, зокрема у системі екстреної медичної допомоги, пов'язані із забезпеченням 100% раннього доступу до надання домедичної та першої медичної допомоги, часто ставлять під загрозу не лише здоров'я, а й життя постраждалого. Вирішити цю проблему можна завдяки системному навчанню осіб без профільної медичної освіти діям у разі виникнення надзвичайних ситуацій та формуванню у них навичок з надання ДМД на місці події [13].

У всіх цивілізованих країнах світу для забезпечення своєчасності надання невідкладної допомоги постраждалим на місці події широкого застосування набула практика залучення для надання ДМД окремих категорій немедичних працівників шляхом запровадження навчання навичкам надання ДМД [11].

На кафедрі симуляційних медичних технологій практична підготовка здобувачів проводиться поетапно та розділена на рівні залежно від ступеня володіння навичками, а саме:

- перший рівень – оволодіння технікою виконання окремої навички без прив'язки її до клінічної ситуації (наприклад, накладання швів різних видів);
- другий рівень – вміння правильно обрати та застосувати окрему навичку в конкретній клінічній ситуації (наприклад, допомога дитині, яка вдихнула маленьку деталь іграшки);
- третій рівень – виконання комплексної навички, до складу якої входить декілька окремих навичок, в конкретній клінічній ситуації (наприклад, ведення фізіологічних пологів або надання медичної допомоги за наявності рваної рани у пацієнта);
- четвертий рівень – вирішення складних клінічних завдань (наприклад, діагностика у пацієнта фібриляції шлуночків та подальша допомога йому в умовах реанімаційного відділення).

Такий розподіл дуже зручний не тільки при значній тривалості освітнього процесу, але й може бути використаний для тренінгів, що сприяє більш досконалшому опануванню навичками.

Основою, на якій будується тренінг, є набуття навичок, але опанування навичок неможливе без попередньої теоретичної підготовки з оцінюванням рівня набутих знань (опитування, тестування) на початку практичної частини тренінгу [14]. Отже, тренінг – це процес активного навчання, метою якого є закріплення знань та засвоєння умінь та навичок із наступним зворотним зв'язком, наприклад, розбором результатів заняття самими студентами, а також спільно з викладачем на дебрифінгу.

Всупереч складним і трагічним подіям в Україні відбувається постійний розвиток медичної освіти, направлений на постійне навчання широкого кола стейк-гоल्дерів, удосконалення системи викладання із застосуванням інноваційних та симуляційних технологій, покращення інформаційно-освітнього простору [12].

**Мета дослідження:** порівняльний аналіз проведення тренінгів з надання ДМД у змішаному форматі за стандартною методикою та за методикою HybridLab. Оцінювання якості проведення симуляційних тренінгів з надання ДМД в осіб без базової медичної освіти із застосуванням різноманітних технік викладання.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 112 школярів та 27 вчителів, які пройшли тренінг з надання ДМД у змішаному форматі навчання. З них 58 школярів та 14 вчителів проходили тренінг за звичайною методикою, а 54 учні та 13 вчителів – за методикою HybridLab.

Курсанти, які проходили тренінги за стандартною методикою, були розподілені на 14 малих груп по 5–6 осіб, з кожною групою заняття проводив один тренер.

Курсанти, які проходили тренінги за методикою HybridLab, були розподілені на 20 малих груп по 3–4 особи. Один тренер проводив заняття з 4 групами одночасно.

Для проведення тренінгів з тактичної медицини та екстреної ДМД, за підтримки Каунаського Університету медичних наук (Литовська Республіка), на кафедрі була імплементована методика HybridLab [4, 10], яка дозволяє за принципом «рівний навчає рівного» значно збільшити кількість слухачів на тренінгах, не збільшуючи кількість тренерів, а також за участі спеціалістів Національної асоціації техніків невідкладної медичної допомоги NAEMT та Комітетом з тактичної медичної допомоги С-ТЕСС (США) було впроваджено стандартні тренінги TCCC, ТЕСС, ALS.

За розробленою методикою теоретична частина тренінгу проходила в дистанційному режимі та режимі самопідготовки за наданими на спеціальній інформаційній платформі матеріалами. Таке виділення теоретичної частини тренінгу дозволило значно зекономити час тренерів та якісно підготувати більшу кількість здобувачів за короткий час.

Перед початком практичної частини всі здобувачі проходили тестовий контроль та письмове опитування за матеріалами тренінгу. На практичну частину було допущено лише тих здобувачів, які мали більше 60% правильних відповідей. Водночас 9,4% здобувачів, які

не набрали необхідну кількість балів, проходили теоретичну частину повторно.

Тренінги проводили за стандартною методикою та за методикою Hybrid Lab.

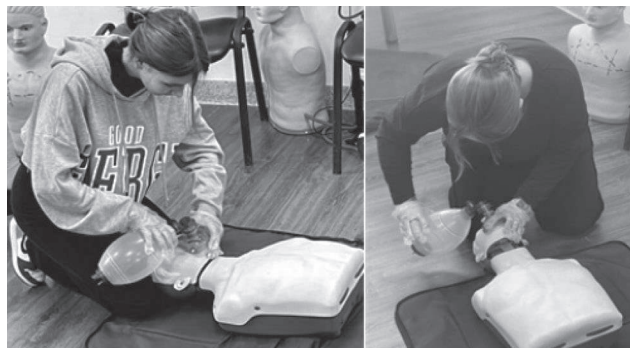
Навчальні плани тренінгів базувалися на протоколи «Базова підтримка життєдіяльності» (Basic Life Support, BLS) [16] та «Перший на місці події». Перший етап тренінгу включав навички, протокол був розроблений Американською Асоціацією Серця (American Heart Organisation, АНА) та Європейською Радою Реанімації (European Resuscitation Council, ERC) і модифікований NAEMT [15].

Протокол базової підтримки життя – це алгоритм надання першої допомоги при невідкладних станах, покликаний значно підвищити шанси потерпілого на виживання завдяки виконанню послідовності дій під назвою «ланцюг виживання» [17]:

- Online частина (попередня теоретична підготовка)
- Перевірка свідомості
- Перевірка та відновлення прохідності дихальних шляхів
- Штучна вентиляція легень
- Непрямий масаж серця
- Використання автоматичного зовнішнього дефібрилятора
- Бокове стабільне положення

Другий етап було розроблено на базі тренінгу «Перший на місці події»:

- Online частина (попередня теоретична підготовка)
- Правила поведінки сторонніх осіб та осіб, які надають допомогу на місці події
- ознайомлення із загальними поняттями про анатомію та фізіологію серцево-судинної та дихальної систем
- Вплив різноманітних вибухів на організм постраждалого
- Первинний огляд постраждалого
- Невідкладні дихальні стани (виконання прийому Геймліха залежно від віку постраждалого, штучне дихання за допомогою мішка Амбу, встановлення назо- та орофарингеального зондів)
- Домедична допомога при кровотечі, а саме:
  - методи зупинки кровотечі з кінцівки за допомогою пов'язки, що тисне, джгута, турнікета при наданні ДМД сторонньою людиною або при самопомозі
  - методи зупинки кровотечі шляхом тампонування рани
  - методи зупинки кровотечі на тулубі



Таблиця 1

**Показники ефективності тренінгів у групах, які навчалися за традиційною методикою, %**

Група	Середній первинний бал	Середній підсумковий бал	Середній коефіцієнт набуття нових знань
1	72	90	18
2	65	85	20
3	70	87	17
4	72	90	18
5	75	90	15
6	68	85	17
7	75	95	20
8	70	90	20
9	72	96	14
10	68	90	22
11	70	90	20
12	72	92	20
13	75	95	20
14	72	95	23
Середній показник	71,1	90,7	18,8

- ДМД при травмі кінцівок. Переломи, вивихи. Засоби іммобілізації, використання іммобілізаційних шин
- Травми голови та хребта. ДМД при падінні з висоти
- Підйом та переміщення постраждалої особи до приїзду бригади швидкої медичної допомоги
- Допомога при гіпотермії залежно від стадії. Допомога при гіпертермії залежно від стадії

Усі тренінги проводили за єдиною програмою. Тривалість тренінгів для всіх груп була однаковою й становила 42 год.

У табл. 1 і 2 наведено дані щодо ефективності тренінгів, яку оцінювали за двома критеріями: середній бал підсумкового тестування та показник набуття нових знань (різниця між показниками первинного та підсумкового тестувань).

Крім того, після тренінгів проводили анонімне анкетування учасників з питань задоволеності тренінгом в цілому, матеріального забезпечення тренінгу, зручності методики викладання, зміни уяви про ДМД та побажань щодо зміни тематичного плану, додавання нових тем або зміни тривалості тренінгу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу не зафіксували вірогідної різниці між критеріями ефективності тренінгів у групах, які навчалися за традиційною методикою та в групах, які навчалися за методикою HybridLab.

Ефективність тренінгів виявилася достатньо високою, показник набуття нових знань становив 18,8% за звичайною методикою навчання та 19,3% за методикою HybridLab.

За результатами анонімного анкетування було виявлено:

- 17 слухачів виказали побажання розширити тему «Травми голови та хребта» з 2 год вивчення до 4 год;

Таблиця 2

**Показники ефективності засвоєння тренінгів у групах, які навчалися за методикою HybridLab, %**

Група	Середній первинний бал	Середній підсумковий бал	Середній коефіцієнт набуття нових знань
1	70	90	20
2	70	92	22
3	65	92	27
4	72	90	18
5	70	95	15
6	75	95,5	20,5
7	73	90	17
8	70	92	22
9	65	87	22
10	70	85	15
11	70	87	17
12	70	90	20
13	75	95	20
14	72	90	18
15	75	95	20
16	72	95	23
17	68	87	19
18	70	85	15
19	72	91	19
20	75	92	17
Середній показник	70,9	90,7	19,3

- 11 слухачів виказали побажання збільшити час на практичне опанування методів зупинки кровотечі;
- 92 слухачі залишилися дуже задоволеними набутими знаннями та навичками;
- 1 слухачу тренінги за методикою HybridLab не сподобалися.

## ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного дослідження не виявлено вірогідної різниці в ефективності проведення тренінгів за стандартною методикою та за методикою HybridLab.

2. В умовах високих потреб у навчанні широких мас населення методика HybridLab повинна посісти достойне місце як у вищій освіті в цілому, так і в окремих навчальних заходах щодо опанування певних навичок надання медичної допомоги за відсутності достатньої кількості професійних тренерів.

### Впровадження результатів

Отриманий досвід дозволив співробітникам кафедри симуляційних медичних технологій Одеського національного медичного університету взяти активну участь у розробленні та удосконаленні симуляційних сценаріїв з надання екстреної ДМД для вчителів, які окрім оволодіння навичками невідкладної допомоги включають психологічну підтримку для осіб, що надають допомогу, у межах міжнародного проекту Erasmus + Sims – Erasmus – EDU 2022 – СВНЕ – програма симуляційної медицини та сценарій-орієнтованого навчання з невідкладної допомоги (SimS) з психологічними аспектами.



## Відомості про авторів

**Марічереда Валерія Геннадіївна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, перший проректор, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 723-42-49. *E-mail: valeriya.marichereda@onmedu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-1611-3654

**Рогачевський Олександр Петрович** – д-р екон. наук, канд. мед. наук, доц., завідувач, кафедра симуляційних медичних технологій, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 723-30-39. *E-mail: oleksandr.rohachevskiy@onmedu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-8063-258x

**Прокопчук Юлія Вікторівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра симуляційних медичних технологій, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 723-30-39. *E-mail: yuliia.prokopchuk@onmedu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-2577-3048

**Єгоренко Ольга Сергіївна** – асистент, кафедра симуляційних медичних технологій, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 723-30-39. *E-mail: olga.yegorenko@onmedu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-1464-9690

**Комісарова Ольга Сергіївна** – канд. мед. наук, доц., кафедра терапії, сімейної медицини, гематології та трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 213-17-15. *E-mail: busygina@zdr.kiev.ua*  
ORCID: 0000-0001-7513-2217

## Information about authors

**Marichereda Valeriia G.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, First Vice-Rector, Odesa National Medical University; tel.: (048) 723-42-49. *E-mail: valeriya.marichereda@onmedu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-1611-3654

**Rogachevskiy Oлександр P.** – MD, PhD, DSc, Head of the Department of Simulation Medical Technologies, Odesa National Medical University; tel.: (048) 723-30-39. *E-mail: oleksandr.rohachevskiy@onmedu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-8063-258x

**Prokopchuk Yuliia V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Simulation Medical Technologies, Odesa National Medical University (048) 723-30-39. *E-mail: yuliia.prokopchuk@onmedu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-2577-3048

**Yehorenko Olha S.** – Assistant of Professor, Department of Simulation Medical Technologies, Odesa National Medical University; tel.: (048) 723-30-39. *E-mail: olga.yegorenko@onmedu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-1464-9690

**Komissarova Olha S.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Family Medicine, Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University, Kiev; tel.: (097) 213-17-15. *E-mail: busygina@zdr.kiev.ua*  
ORCID: 0000-0001-7513-2217

## ПОСИЛАННЯ

- Kieth L, Firman V. The problem of forming first aid skills in higher education institutions. Ed Issues. 2022;1(96):236-52. doi: 10.52256/2710-3986.1-96.2022.15.
- Koval M, Kruk S, Bondar S. Actions of the SES of Ukraine units in wartime: a manual. Lviv; 2023. 305 p.
- McBride D. The European Convention on Human Rights and Criminal Procedure. Kyiv: K.I.S.; 2010. 576 p.
- Rogachevsky O, Onishchenko V, Egorenko O, Pervak M, Karakonstantin D, Dobrovolsky A. Effective Hybrid-Lab methods in conducting training in tactical medicine for students of higher medical education. Persp Scie Innov. 2023;22(4):255-67. doi: 10.52058/2786-4952-2023-4(22)-255-267.
- Mugovero R, Andronov V, Kustova M. Features of civilian protection in conditions of military conflict: a monograph. Kharkiv – Rome; 2023. 238 p.
- Cherenko LM, Polyakova SV, Shishkin VS. Quality of life of the population of Ukraine and the first consequences of the war: electronic edition [Internet]. Kyiv: National Academy of Sciences of Ukraine; Ukrainian, Ptukha Institute of Demography and Social Studies; 2023. 191 p. Available from: [https://idss.org.ua/arhiv/%D0%9C%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D1%96%D1%8F\\_%D1%8F%D0%BA%D1%96%D1%81%D1%82%D1%8C.pdf](https://idss.org.ua/arhiv/%D0%9C%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D1%96%D1%8F_%D1%8F%D0%BA%D1%96%D1%81%D1%82%D1%8C.pdf).
- Official website of the Ministry of Education and Science of Ukraine. Education under martial law: challenges, development, post-war prospects: Information and analytical collection [Internet]. 2023. Available from: <https://mon.gov.ua/>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. Constitution of Ukraine [Internet]. 1996. Law № 254к/96-ВР; 1996 June 28. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80#Text>.
- Official website of the National Association of Emergency Medical Technicians [Internet]. Available from: <http://www.naemt.org/>.
- Pukenyte E, Bardauskiene L, Vaitkaitis D, Dobožinskas P, Kumpaitiene B. The satisfaction of different ambulance staff on the HybridLab self-direct simulation training program. Resuscitation. 2023;106(1):47-8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.07.113.
- Kregzdzytė R, Patasiene I, Patasius M. Teaching advanced digital literacy in university non ICT studies. In: Gómez Chova L, López Martínez A, Candel Torres I, editors. In: 10th International Conference on Education and New Learning Technologies «10 Years Leading the Adventure of Learning» – EDULEARN18 Proceedings [Internet]. 2018 July. 2-4; Spain-Burjassot. Spain-Burjassot: IATED Academy; 2018. Available from: <https://ismu.lt/cris/handle/20.500.12512/20631>.
- Lopina N. The structural organization of the electronic database of clinical cases of a higher medical institution on the basis of informational and educational web technologies. In: Advances of science: Proceedings of the international scientific conference. Karlovy Vary (Czech Republic) – Kyiv (Ukraine); 28 Sept 2018. Karlovy Vary: Skleněný Mústek; Kyiv: MCNIP; 2018, p. 1818-24.
- Puryear B, Roarty J, Knight C. EMS Tactical Combat Casualty Care. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532260/>.
- Todoriko LD, Shevchenko OS, Eremenchuk IV, Toderika YI, Denezhko AV, Moses LV, et al. Communication as a component of simulation training competence. Bukovinian Med Herald. 2023;27(106):64-70 doi: 10.24061/2413-0737.27.2.106.2023.11.
- American Heart Association. CPR & First Aid. Emergency Cardiovascular Care [Internet]. Available from: <https://cpr.heart.org/en/>.
- European Resuscitation Council. [Internet]. Available from: <https://www.erc.edu/>.
- Advanced Trauma Life Support Student Course Manual. 10th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2018. 464 p.
- UN High Commissioner for Refugees, UN International Children's Emergency Fund. Assessing the impact of war on people. 2023. 136 p.
- Official website of the Ministry of Education and Science of Ukraine. Education of Ukraine under martial law: an analytical and informational collection [Internet]. 2023. Available from: <https://mon.gov.ua/>.

Стаття надійшла до редакції 10.01.2024. – Дата першого рішення 15.01.2024. – Стаття подана до друку 21.02.2024

# Analysis of the availability of botulinum toxin type A in the treatment of children with spastic cerebral palsy in Ukraine: a survey of doctors

S. V. Auhunas, O. O. Wolf, O. V. Kyryk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

In Ukraine, about 100,000 children suffer from nervous system disorders, with cerebral palsy (CP) being the leading cause of childhood disability. The European Registry of Children with Cerebral Palsy emphasizes the urgency of this problem.

**The objective:** to analyze the supply, availability, and use of Botulinum toxin type A for the treatment of spastic cerebral palsy in children in Ukraine.

**Materials and methods.** The study was conducted from October 2019 to December 2020, and it included monitoring the supply and availability of medicines, collecting quantitative and qualitative data from various sources, and interviewing 64 doctors.

**Results.** This research highlights disparities in medicine supply satisfaction across Ukraine, with surveys of doctors indicating varying degrees of effectiveness in regions like Kyiv and Kharkiv compared to challenges in Zhytomyr and the Kyiv region. Key issues include surplus medicines, unethical distribution practices, and systemic inefficiencies such as lack of patient registries and insufficient funding. The findings suggest an urgent need for regulatory reforms, enhanced healthcare logistics, and infrastructure improvements to achieve equitable healthcare access nationwide.

**Conclusions.** This study highlights significant challenges in delivering Botulinum toxin type A for spastic cerebral palsy in Ukraine, including systemic inefficiencies, funding shortages, and procurement delays. It emphasizes the need for policy reforms, improved communication, and digital information access to ensure equitable and efficient healthcare. Urgent improvements are advocated to address these issues and enhance patient care nationwide.

**Keywords:** health care facility, cerebral palsy, spastic form, Botulinum toxin type A, Botulinum toxin therapy, supply monitoring medicine.

## Аналіз доступності ботулотоксину типу А у лікуванні дітей із спастичним церебральним паралічем в Україні: опитування лікарів

С. В. Аугунас, О. О. Вольф, О. В. Кирик

В Україні близько 100 тисяч дітей страждають на патології нервової системи, серед яких церебральний параліч є провідною причиною дитячої інвалідності. Реєстр дітей із церебральним паралічем в Європі підкреслює актуальність цієї проблеми.

**Мета дослідження:** аналіз постачання, доступності та використання ботулотоксину типу А для лікування дітей зі спастичною формою церебрального паралічу в Україні.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили з жовтня 2019 до грудня 2020 рр., включаючи моніторинг постачання та доступності ліків, збір кількісних та якісних даних з різних джерел, а також опитування 64 лікарів.

**Результати.** Проаналізовано розбіжності у задоволеності медикаментозним забезпеченням по всій Україні. Опитування лікарів свідчать про різний ступінь ефективності в таких регіонах, як Київ та Харків, порівняно з проблемами в Житомирі та Київській областях. Серед ключових проблем – надлишок ліків, неетична практика розподілу та системна неефективність, зокрема відсутність реєстрів пацієнтів та недостатнє фінансування. Отримані дані свідчать про нагальну потребу в регуляторних реформах, покращенні матеріально-технічного забезпечення системи охорони здоров'я та вдосконаленні інфраструктури для забезпечення рівного доступу до медичної допомоги на національному та регіональному рівнях.

**Висновки.** Дослідження висвітлює значні проблеми у забезпеченні ботулотоксином типу А для лікування спастичного церебрального паралічу в Україні, включаючи системну неефективність, дефіцит фінансування та затримки із закупівлями. У звіті наголошується на необхідності реформування політики, покращення комунікації та доступу до цифрової інформації для забезпечення справедливої та ефективної охорони здоров'я. Для вирішення цих проблем та покращення догляду за пацієнтами по всій країні пропонується вжити термінових заходів.

**Ключові слова:** заклад охорони здоров'я, дитячий церебральний параліч, спастична форма, ботулотоксин типу А, ботулінотерапія, моніторинг поставок лікарських засобів.

The first quarter of the XXI century is a period of the international community's entry into a new era of transformations, globalization processes, and innovations in all spheres of public life, and the medical field is no exception. Thus, in the current conditions of development of various branches of medicine, the public order is a scientific search for the most effective means and methods of treating citizens for any diseases and nosologies, helping to

reduce the overall morbidity of the country's population and providing citizens with affordable and high-quality medical services.

According to the World Health Organization (WHO), congenital anomalies, nervous system diseases, and mental disorders are the leading causes of primary childhood disability. Among diseases of the nervous system, the main cause of childhood neurological disability is cerebral palsy

(CP), with a prevalence of 2–5 cases per 1,000 children (an average of 2.5 cases per 1,000 births) [1]. In the group of preterm infants, the proportion of CP is 1%, while in newborns weighing less than 1,500 g, the prevalence of CP increases to 5–15%, and in infants weighing less than 1,000 g, it can reach 25–30% [1]. The most frequent spastic variants of the disease are observed in 70–85% of children: spastic diplegia (36.6%), spastic hemiparesis (29.6%), and double hemiplegia (18.3%).

In recent years, Ukraine has been pursuing a consistent policy of transition from a medical to a biopsychosocial model of care for children. The experience of implementing botulinum therapy drugs in Ukraine for the treatment of children with spastic forms of cerebral palsy began in 2008 when the first free pharmaceutical supply program for children with cerebral palsy in Kyiv was introduced at the Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1. Since 2012 and up to the present day, the program has expanded to cover all regions of Ukraine. [2, 3].

Medical assistance to children with cerebral palsy is provided in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 286 dated April 9, 2013, «Cerebral Palsy and other organic brain disorders in children accompanied by motor disorders», updated in the form of adapted clinical guidelines in 2018. It is recommended to use the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), ICF, Disability and Health for Children and Youth (ICF-DY), which are the main tools for obtaining complete information about the patient's impairment of functions and structures, limitations of activity and participation, and personal needs. The ICF conceptually ensures the possibility of a child's participation in public life through inclusive education and a barrier-free environment because it is the child's active participation in self-care, education, and social life that is an integral part of the rehabilitation process [4, 5].

In 2016, the Ukrainian Classifier of Occupations in the Healthcare Sector was amended to include new rehabilitation professions: doctors of physical and rehabilitation medicine, physical therapists, and occupational therapists. This made it possible to engage specialists with higher nonmedical education to work with patients and provide multidisciplinary rehabilitation care following international standards [1]. The principles of the ICF should be the basis for determining the degree of impairment and limitation of life, assigning the category «Child with a disability» or «Child with a disability of subgroup A» to children during medical and social examination by medical advisory commissions and developing an individual rehabilitation program [1].

During the examination and rehabilitation interventions, the main attention is given to assessing the level of functioning and activity limitations and participation in certain life situations of a child with a disability or risk of disability, as well as determining how to improve the patient's functional capabilities for maximum social adaptation [6]. The discussion is still focused on the criteria for assessing the functioning, life and health of persons with disabilities, followed by determining the degree of limitation of activity and participation, formulating an individual rehabilitation program, determining training opportunities, and professional orientation.

At present, the Ministry of Health of Ukraine (MHU) indicates a clear trend in Ukraine toward an increase in the number of children diagnosed with various forms of CP [7]. In particular, according to national epidemiologists, the prevalence of registered cases of CP in Ukraine is 2.56 cases per 1,000 newborns [8]. This indicator has not changed significantly over the past 40 years. Approximately 40.0% of children are born prematurely. Among profoundly premature babies, the number of CP cases is up to 40–100 per 1,000 live births [7]. Accordingly, one of the priorities of the domestic medical industry of Ukraine is to find the most effective and efficient ways to overcome this nosology, one of which is the use of Botulinum toxin type A (BoNT type A).

Thus, botulinum therapy is one of the most rapidly developing and innovative areas of modern medicine. At the same time, the use of BoNT type A for the medical treatment of patients with CP has been carried out for more than 20 years [9]. During this period, extensive practical experience in the use of various BoNT type A drugs has been gained through clinical trials, and European and international consensus agreements have been published that define the fundamental principles of this type of CP treatment [10]. However, despite this, today, as before, the feasibility of using BoNT type A drugs in CP remains controversial, which is primarily due to the variety of forms of the disease and the variability of clinical manifestations, which in turn makes it impossible to adopt a unified international protocol for injection procedures with BoNT type A drugs and calculation of their doses in CP, such as doctor's experience, detailed analysis of the patient's neurological and orthopedic status, and practical application of standardized functional scales for assessing the child's motor abilities and communication capabilities [11].

In 2000, for the first time in Ukraine, BoNT type A was registered as a medicinal product (MP), which became a new stage in the drug treatment of patients with CKD in Ukraine [11]. Therefore, in the context of the intensification of the process of reforming the domestic healthcare sector and with the assistance of the United Nations Development Program (UNDP), the practice of using BoNT type A medicines is gradually spreading in Ukraine due to their free provision to domestic citizens in all regions of the country. Still, the problem of prompt delivery of medicines to healthcare facilities and their availability to patients on the ground is acute and requires a detailed study.

## MATERIALS AND METHODS

The objective of our study is to comprehensively analyze the availability and supply of BoNT type A for the treatment of children with spastic cerebral palsy in six regions of Ukraine: Kyiv city, Kyiv, Kharkivska, Dnipropetrovsk, Zhytomyr, and Zaporizhzhia regions. The study is aimed at identifying the main problems and barriers in the system of medicine supply, assessing the level of satisfaction of medical and administrative staff with the availability of treatment, and developing recommendations to improve access to necessary medicines and increase the effectiveness of treatment of children with this pathology for the MHU, health care organizations, and public organizations (community organizations). We wanted

to answer several important research questions to understand the current situation in more depth:

1. What factors influence delays in the supply of medicines to health facilities and how do these delays affect patient care? This question is central because supply delays directly affect the availability and timeliness of treatment, which is critical for patients with chronic and acute conditions.

2. What are the major challenges in the medication ordering process, including insufficient financial quotas and lack of needed medications on the National List, and how do they affect treatment availability? The importance of this question is to identify systemic weaknesses in the mechanisms for ordering and financing medicines, which is key to improving the logistics and availability of medicines.

3. What are the main challenges and barriers to long-term planning for medicines supply, and what measures can be taken to overcome them? This question focuses on the strategic aspect of medical supply management, exploring ways to optimize and improve the efficiency of the healthcare system as a whole.

The methodology of our study consisted of two phases: collection of quantitative and qualitative data on medicine supply, including analysis of data from MHU websites and interviews with medical and administrative staff. The aim was to establish a reliable database on the current supply status and to identify administrative, logistical, and educational barriers. Strict verification was carried out to ensure the validity of the data. Specialized questionnaires developed allowed systematic analysis of data at the local level, including availability and use of medicines. In the qualitative data collection phase, we focused on obtaining in-depth knowledge through surveys and interviews, assessing patient satisfaction with the supply of medicines.

We used specialized questionnaires in Ukrainian for different groups of respondents to collect data on sociodemographic characteristics, medicine supply and utilization. These surveys, conducted in October–November across 2019 and 2020, focused on «Organizational, Clinical, and Practical Aspects of Botulinum Therapy in Spastic Cerebral Palsy», offering valuable insights into the practical application of botulinum therapy in the real-world clinical. The surveys covered 64 doctors and administrative staff, showing a high response rate of over 90%. These questionnaires allowed systematic analysis of data at the local level on the availability and use of medicines.

## RESULTS

In Kyiv, a survey involving 12 respondents, including 10 doctors and 2 administrative staff, was conducted to assess the situation regarding medicine supply. Most doctors indicated that the supply of medicines adequately met 100% of patient needs. However, notable concerns were raised:

1. Some respondents observed an excess in medicine quantities compared to patient numbers, potentially linked to low treatment adherence among some patients.
2. There were reports of delivery delays to hospitals, with 2 doctors experiencing one-month delays and another 2 reporting delays of 2–3 months.
3. All respondents actively informed patients about medicine availability, primarily due to doctors' initiatives.

4. Interestingly, 10 out of 12 doctors reported receiving propositions for undue advantages in exchange for hastening the free medicine distribution, though no specific instances were cited.

5. No cases were reported where patients had to personally finance their medications.

6. One respondent highlighted issues providing free medicines for non-registered individuals in Kyiv.

7. All respondents confirmed that medicines were received in hospitals and patients could personally verify the packaging.

The respondents also highlighted several issues in ordering medicines, including insufficient financial quotas, absence of necessary medicines in the National List, time constraints for application completion, overtime work, and the lack of a patient registry. There were also concerns about the absence of a regulatory framework to calculate total needs accurately, challenges in long-term planning for medicine supply, and insufficient disease diagnosis/detection.

In the Kyiv region, interviews with 7 doctors highlighted a consensus that the supply of medicines does not fully satisfy patient needs, a situation attributed to several factors, including insufficient funding quotas, the lack of comprehensive patient registries, and suboptimal adherence to treatment regimens by patients. Despite these challenges, it was unanimously reported that patients are consistently informed about the availability of medicines in hospitals. Nevertheless, the region has not placed orders for medicines, with professionals indicating they would notify patients upon availability.

The respondents demonstrated a proactive approach to managing the constrained supply of state-funded free medicines. There were no instances reported of unethical practices related to medicine acquisition, nor were there reports of patients needing to self-finance their medications. However, the unanimous recognition of the shortage of free medicines in hospitals underscores a significant issue. The process of ordering medicines is hampered by the absence of a patient registry and diagnostic challenges, with no redistribution of medicines from other hospitals reported. The primary concern identified by the majority (6 out of 7) was the delays and inconsistencies in medicine supply, with the supply schedule criticized for its inaccuracies. The satisfaction with the quantity and stability of the supplies was moderate, averaging a median value of 2, although some respondents rated it higher.

In the Zhytomyr region, a survey of 10 doctors revealed that the majority believe the quantity of medicines does not meet patient needs, primarily due to inadequate funding and diagnostic challenges. The level of medicine supply was estimated to be between 26–50% and 51–75% by most respondents. All doctors reported routinely informing patients about new medicine arrivals, with no unethical practices observed in acquiring medicines. Challenges highlighted during the medication ordering phase included insufficient funding, the absence of a patient registry, and inadequate diagnostics.

Notably, some patients from Zhytomyr region seek treatment in Kyiv, potentially reflecting on regional healthcare disparities. Irregularities in supply throughout the year were a concern, though the accuracy of the medication list received mixed reviews. Satisfaction with the

quantity and stability of medicines was notably low, with a median value of 0. In the Kharkiv region, interviews with 14 healthcare professionals yielded mixed perceptions regarding medicine supply, with some believing it meets patient needs, while others disagreed. The absence of a patient registry, inadequate funding, and poor treatment adherence were identified as key challenges. However, all professionals ensured patient awareness of medicine availability. Satisfaction with medicine supply varied, with no reported supply interruptions.

Ethical practices in medicine provision were maintained, with a unanimous concern over the scarcity of budget-funded free medicines. Ordering challenges included time constraints and the lack of a patient registry, but no delivery issues were reported. The accuracy of the supply schedule received mixed feedback. Satisfaction levels with the quantity and stability of medicines were high, reflecting a more positive situation compared to other regions.

In Zaporizhzhia region, feedback from a survey involving 9 participants, predominantly doctors, portrayed a highly positive view of the medicine supply, asserting it successfully meets 100% of patient needs, as depicted in Fig. 1. Despite this encouraging perspective, challenges were nonetheless identified. During the ordering phase, issues such as the absence of a patient registry, as mentioned by 4 respondents, and inadequate patient adherence to prescribed treatments, noted by 5, were significant concerns. It was unanimously reported that healthcare professionals ensure patients are informed about the arrival of medicines at healthcare facilities.

Ethical practices were upheld with no undue benefits offered for the receipt of free medicines, nor were there any instances of patients being compelled to self-fund their treatments. However, treatment interruptions due to issues with medicine provision were recognized as a universal concern. All respondents affirmed that medicines were indeed received at healthcare facilities, allowing patients to verify the integrity of the medication packaging. Financial constraints, specifically inadequate funding quotas for certain diseases, were highlighted by five respondents, with three indicating the impact of limited working hours and the need for overtime.

Regarding medicine acquisition, the irregularity of supply throughout the year was identified as an issue. There was a consensus that no redistribution of medicines occurred between healthcare facilities and the formation of the supply schedule was generally approved, reflected in median satisfaction scores of 7 for medicine quantity and 8 for supply stability.

Conversely, in Dnipropetrovsk region, feedback from 12 respondents painted a different picture, with the majority deeming the medicine supply insufficient; only three respondents viewed it as adequate. The predominant issue, as cited by half of the respondents, was insufficient funding. The perceived fulfillment of medicine needs varied, with most respondents estimating it between 26-75%, and a minority sensing it fell within the 76--99% range, as illustrated in Fig. 1. Notably, supply interruptions extending up to a month were reported by three participants.

Communication regarding medication availability to patients was a common practice among doctors. There were no reported instances of patients resorting to in-

formal payments for medications. It was confirmed that treatments were administered within hospital settings, with patients able to personally inspect medication packaging. Diagnostic challenges, difficulties in maintaining contact with patients for precise need assessments, and hurdles in long-term planning for medicine supply were additional concerns voiced by the respondents. Despite these challenges, no issues were reported at the stage of medicine receipt, nor was there any indication of medicine redistribution between hospitals. The formation of the supply schedule was unanimously approved. Satisfaction levels regarding the number of medicines and the stability of the supply were relatively high, with median values of 7 and 6.5 respectively, indicating a favorable degree of contentment among the respondents.

Figure 2 presents a compelling overview of the challenges faced by healthcare systems across various regions in Ukraine, highlighting significant disparities in their capacity to deliver effective medical care. This analysis encompasses responses from healthcare professionals in the Zaporizhzhia, Dnipropetrovsk, Kharkiv, Kyiv City, Kyiv, and Zhytomyr regions, offering insights into systemic issues that hinder patient care and treatment efficacy. The focus will be on the most notable obstacles such as the lack of working time, difficulties in diagnosis and detection, challenges in contacting patients, the absence of a patient registry, and concerns regarding the availability of necessary medicines. This will help illustrate the disparities and commonalities in healthcare delivery challenges across the regions.

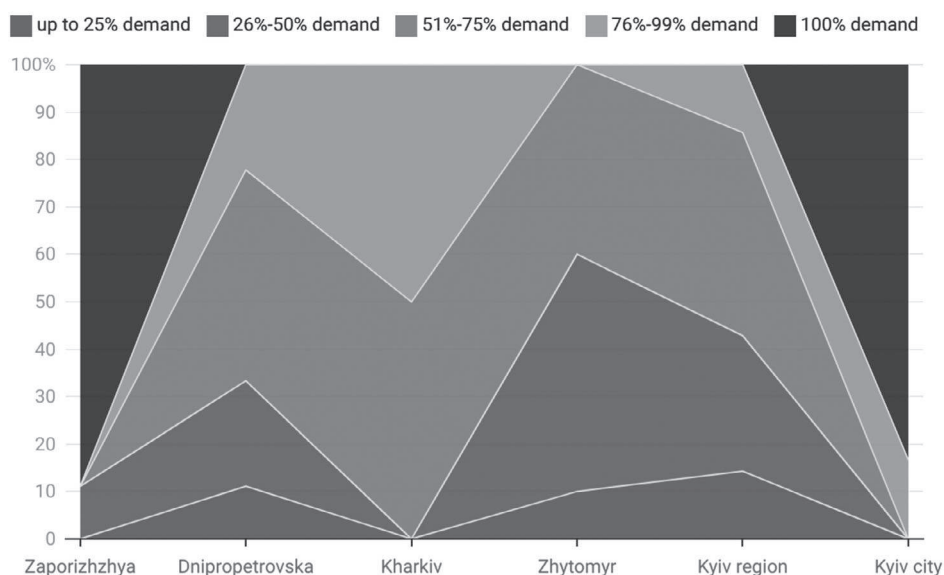
*Zaporizhzhia region*, the most notable obstacles include a significant lack of working time (33.33%), paralleled by issues related to long-term planning, treatment protocols, and diagnosis capabilities (each at 22.22%). Interestingly, there are no reported problems with the availability of a regulatory framework or necessary medicines, suggesting specific areas where the system functions adequately or at least does not represent a primary concern for the respondents.

*Dnipropetrovsk region* shows a striking 50% difficulty in diagnosis and detection, with a considerable percentage of respondents (41.67%) reporting challenges in contacting patients. Despite these significant issues, a surprising 91.67% of respondents stated there were no problems, indicating a possible misinterpretation of the question or a reflection of a varied perception of healthcare challenges.

*Kharkiv region* healthcare system appears to be particularly strained by the unavailability of working time (42.86%) and a significant lack of a patient registry (28.57%). These factors, combined with a noteworthy percentage facing difficulties in contacting patients (14.29%) and a lack of qualified doctors (21.43%), underscore the multifaceted nature of the healthcare delivery challenges.

*Kyiv city* and *Kyiv region* both report considerable challenges, with Kyiv City noting an acute inability to contact patients (58.33%) and an absence of a patient registry (58.33%). Kyiv Region, albeit with fewer respondents, echoes the difficulty in contacting patients (57.14%) and diagnosing conditions (42.86%), alongside a notable concern regarding the unavailability of necessary medicines in the National List (28.57%).

*Zhytomyr region* stands out with the highest rates of difficulty in contacting patients (80.0%) and insufficiency



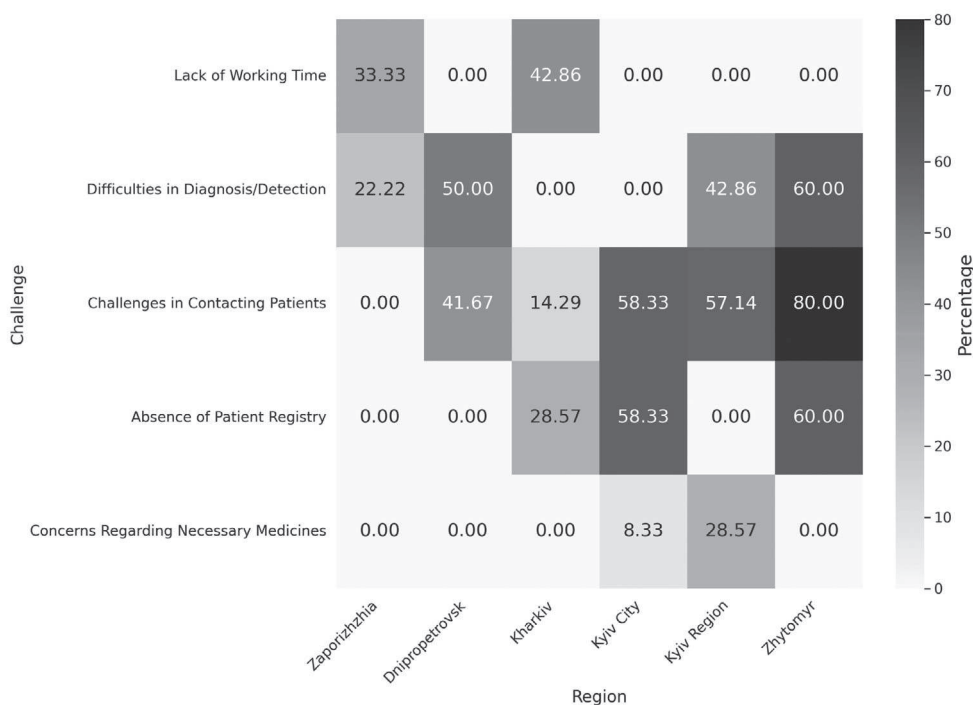
**Fig. 1. In 2019, to what extent was the hospital (HCF) where the respondent works provided with medicines for the nosology (in % of the total need)?**

Note\* Kyiv city n = 12, Kyiv region, n = 7, Zhytomyr region, n = 10, Kharkiv region, n = 14, Dnipropetrovsk region, n = 12, Zaporizhzhia region n = 9.

in diagnosis/detection (60.0%), alongside a significant lack of a patient registry (60.0%). These figures starkly illustrate the critical gaps in basic healthcare infrastructure and patient management systems.

This analysis reveals a complex landscape of healthcare challenges in Ukraine, with significant variations across regions. The data underscores the urgent need for targeted

interventions to address the specific deficiencies in each region, focusing on improving diagnostic capabilities, patient communication, and the availability of essential medical resources. The absence of a regulatory framework or treatment protocols in certain areas suggests a broader systemic issue that may require comprehensive policy reforms to ensure a cohesive and efficient healthcare delivery system nationwide.



**Fig. 2. What problems did the hospital (healthcare facility) where the respondent works face in 2019 at the stage of ordering medicines to be procured from the state budget?**

Note\* Kyiv city n = 12, Kyiv region, n = 7, Zhytomyr region, n = 10, Kharkiv region, n = 14, Dnipropetrovsk region, n = 12, Zaporizhzhia region n = 9.

In a comprehensive survey of 64 doctors providers from six regions, we examined various problems in the drug supply chain, including non-compliance with the cold cycle, drug delivery, limited expiry dates of delivered medicines, and the inability to store large batches of medicines. Figure 3 provides detailed insights into geographic differences in supply chain issues, revealing important insights for health policymakers and administrators.

Zaporizhzhya region shows, first of all, with drug delivery a significant issue – 51.36%. The region also shows problems with non-compliance with the «cold cycle» (15.34%) and inability to store large batches (29.91%), while concerns about medicines with limited shelf life are minimal (3.39%).

Dnipropetrovsk region is particularly affected by the inability to store large batches of products: 56.61% of respondents cited this as a problem. This region also has moderate problems with medicine delivery (25.55%) and cold cycle compliance (15.86%), but to a lesser extent with medicines approaching their expiration date (1.99%).

Kharkiv region shows strikingly low concern about cold cycle compliance, at only 0.02%, but has serious problems with medicine delivery (65.53%). There are also problems with storage of large batches (15.16%) and delivery of medicines with limited expiry period (19.29%), indicating the need to improve stock turnover and storage solutions.

Zhytomyr region, there is a balanced distribution of problems in the supply chain, with a particular focus on expired medicines (45.08%) and medicines with limited shelf life (26.98%). The region is less concerned about large lot storage (7.96%) and cold cycle compliance (19.98%), suggesting that while temperature control is effective, stock management requires attention.

Kyiv region has serious problems with cold cycle compliance (42.69%), indicating serious problems in maintaining the required storage and transportation temperatures. The region also experiences difficulties with medicines (37.49%) and storage capacity (11.92%), with medicines with limited expiry dates (7.90%) being of lesser concern.

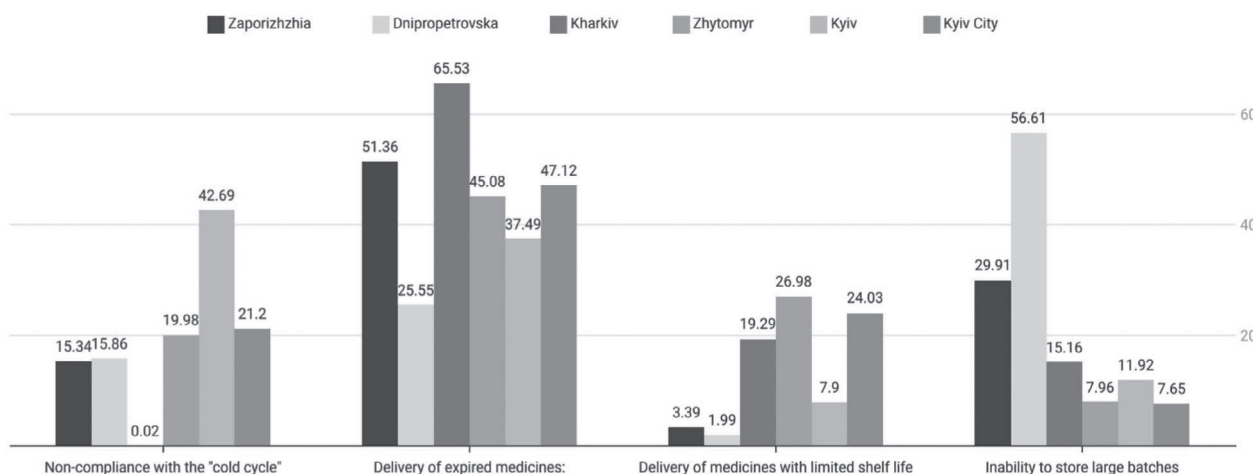
Kyiv city faces medium and high severity problems on all fronts: 47.12% of respondents cited problems with ex-

pired medicines, followed by problems with limited expiry date of medicines (24.03%) and storage capacity (7.65%). Cold-cycle compliance was of lesser concern (21.20%) but still worthy of attention. This detailed breakdown, complete with percentages, highlights the specific nature and extent of supply chain challenges faced by each region. It highlights critical areas where targeted interventions can lead to significant improvements in the delivery of health care and patient care.

This study article examines the multifaceted challenges encountered in the medicine supply process across various Ukrainian regions, as evidenced by surveys conducted among healthcare professionals in Kyiv, Kyiv region, Zhytomyr, Kharkiv, Dnipropetrovsk, and Zaporizhzhia. These challenges encompass a range of issues from the logistics of medicine delivery to the adequacy of healthcare infrastructure and the regulatory environment, underlining the complexity of healthcare in Ukraine.

In Kyiv, feedback from healthcare professionals indicates that the medicine supply generally meets patient needs. However, issues such as surplus medication, delivery delays, and ethical concerns regarding the distribution of free medicines highlight systemic inefficiencies and ethical challenges [12, 13]. These findings suggest the need for a more streamlined and ethical supply chain. Contrastingly, the Kyiv region and Zhytomyr face challenges with insufficient funding and diagnostic capabilities, pointing to broader issues in resource allocation and healthcare infrastructure [14]. Despite these obstacles, the consistent effort by healthcare professionals to inform patients about medicine availability underscores a strong commitment to patient care.

The lack of a comprehensive patient registry and difficulties in long-term planning are significant challenges across all surveyed regions. This impedes accurate need assessment and efficient medicine distribution, suggesting a crucial infrastructural and regulatory gap within the Ukrainian healthcare system. Moreover, maintaining the “cold cycle” for medicine preservation, especially in the Kyiv region, highlights the infrastructural challenges in ensuring medicine quality and safety. Disparities in satis-



**Fig. 3. In 2019, what problems did the hospital (health care facility) where the respondent works face when receiving (supplying) the ordered medicines procured with state budget funds?**

Note\* Kyiv city n = 12, Kyiv region, n = 7, Zhytomyr region, n = 10, Kharkiv region, n = 14, Dnipropetrovsk region, n = 12, Zaporizhzhia region n = 9.

faction levels regarding supply stability and delivery frequency between regions, such as Kyiv and Kharkiv versus Zhytomyr, underline the uneven performance of healthcare logistics. This variation emphasizes the need for targeted policy interventions to address these inefficiencies and improve healthcare delivery.

The logistical challenges and the difficulty in maintaining the “cold chain” necessitate substantial improvements in supply chain management. Integrating advanced logistics solutions, like real-time tracking and temperature monitoring, could significantly enhance medicine delivery reliability [14]. Infrastructure deficits and the absence of a comprehensive patient registry call for significant investments in healthcare infrastructure, including the adoption of digital health technologies. These investments could improve healthcare delivery efficiency and facilitate capacity building among healthcare professionals [15]. The urgent need for a robust regulatory framework is highlighted, encompassing ethical guidelines, supply chain standards, and transparent governance mechanisms. Strengthening this framework could address funding, medicine availability, and ethical challenges faced by healthcare professionals [16].

Ethical considerations, particularly the reports of undue propositions in Kyiv city, necessitate a focus on ethical governance in healthcare delivery. Establishing clear ethical guidelines and promoting a culture of ethical practice are essential steps towards mitigating unethical behaviors [17]. Addressing disparities in healthcare logistics performance across regions requires targeted interventions to ensure equitable healthcare access. By addressing logistical, infrastructural, and systemic challenges, it is possible to bridge the performance gap in healthcare delivery [18].

This analysis underscores the complex interplay of logistical, infrastructural, and ethical challenges in the Ukrainian healthcare system. Addressing these issues through targeted policy interventions, infrastructure investments, and a focus on ethical governance is crucial for improving healthcare delivery and ensuring equitable access to healthcare services across Ukraine.

## CONCLUSIONS

This study’s findings reveal a complex landscape of challenges in the medicine supply process across Ukraine, marked by systemic inefficiencies, infrastructural and regulatory gaps, and ethical concerns. The dedication of healthcare professionals to patient care, despite these challenges, provides a foundation for improvement. However, significant policy and systemic reforms are necessary to address the identified challenges, ensuring equitable,

efficient, and ethical healthcare delivery across Ukraine.

The study identified a number of problems related to the delivery and availability of BoNT type A drugs for the treatment of SCP at the local level. In particular, this includes insufficient state funding for the procurement of medicines, ineffective procurement systems in the country, constant delays in deliveries and issuance of orders, lack of free medicines in healthcare facilities, lack of registries of patients with different neologies, insufficient communication in the medical environment, insufficient number of qualified specialists in BoNT type A injections, and lack of quality diagnostic equipment in healthcare facilities. All of these factors negatively affect the provision of quality medical care to patients with CP and the development of the medical sector in general.

Upon reviewing the feedback from respondents, several critical insights have been uncovered regarding the challenges encountered during the medicine ordering process. Predominantly, the issues highlighted were the insufficient engagement with patients for precise demand forecasting and the challenges associated with executing long-term procurement strategies. These findings underscore the necessity of establishing more robust communication channels between healthcare providers and patients to enhance the accuracy of medicine needs assessments. Furthermore, it has been identified that the primary sources of information regarding the availability of medicines within hospitals are the MHU website and the website of the State Agency of Healthcare Organizations (SAHO). These platforms are instrumental in disseminating information about medicinal product availability. Moreover, a significant portion of data concerning the availability of medicines is accessible through the MHU’s website and the e-Liky portal.

This analysis underscores the importance of leveraging digital platforms for information dissemination and highlights the need for improved patient-provider communication mechanisms. Addressing these challenges could significantly enhance the efficiency and effectiveness of the medicine ordering and procurement processes, ultimately leading to better healthcare outcomes. In this context, a set of practical recommendations was developed for the Ministry of Health, health departments of regional (city) state administrations, health care facilities and NGOs. Implementation and enforcement of these recommendations will help to solve problems and ensure the availability of medicines at the local level for patients with spastic cerebral palsy.

**Conflicts of Interest.** The authors declare no potential conflicts of interest.

## Information about authors

**Auhunas Sabina V.** – Ph.D. in Pharmacy, Assistant Professor, Department of Pharmacy, Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* saugunas159@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0686-5649

**Wolf Alex A.** – Ph.D. in Political Science, Assistant Professor at the Department of Palliative and Hospice Medicine, Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* oncohema@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3425-5346

**Kyryk Oksana V.** – Postgraduate student of the Department of Pediatrics, Children’s Neurology and Medical Rehabilitation, Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* drksena77@gmail.com

ORCID: 0009-0004-7198-0429



**Відомості про авторів**

**Аугунас Сабіна Валеріївна** – канд. фарм. наук, асистент, кафедра фармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: saugumas159@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-0686-5649.

**Вольф Олександр Олександрович** – канд. політ. наук, асистент, кафедра паліативної та хоспісної медицини, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: oncohem@ukr.net*  
ORCID: 0000-0003-3425-5346

**Кирик Оксана Володимирівна** – аспірант, кафедра педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: drksena77@gmail.com*  
ORCID: 0009-0004-7198-0429

**REFERENCES**

- Weidensteiner C, Madoerin P, Deligianni X, Haas T, Bieri O, Akinci D'Antonoli T, et al. Quantification and Monitoring of the Effect of Botulinum Toxin A on Paretic Calf Muscles of Children With Cerebral Palsy With MRI: A Preliminary Study. *Front Neurol.* 2021;12:630435. doi: 10.3389/fneur.2021.630435.
- Management of Cerebral Palsy In Children: A guide for allied health professionals [Internet]. 2018. Available from: [https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDS/ocuments/GL2018\\_006.pdf](https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDS/ocuments/GL2018_006.pdf).
- Dai AI, Aksoy SN, Demiryrek AT. Comparison of efficacy and side effects of oral baclofen versus tizanidine therapy with adjuvant botulinum toxin type a in children with cerebral palsy and spastic equinus foot deformity. *J Child Neurol.* 2016;31(2):184-9. doi: 10.1177/0883073815587030.
- Bakalyuk TG, Golyachenko AO, Stelmakh HO, Golyachenko OA. International classification of functioning, disability, and health in rehabilitation management. *Bull Soc Hygiene Healthcare Organization Ukr.* 2019;(4):36-9. doi: 10.11603/1681-2786.2019.4.10946.
- Ipatov AV, Khaniukova IYa, Panina SS, Sanina NA, Hondulenko NO. International classification of functioning as a part of the modern model of medical and social care. *Ukr Bull Med-Soc Expertise.* 2018;(1):16-21.
- Osipov V. Training of future physical therapists for professional activities in the context of medical rehabilitation system reform in Ukraine. *Sci Notes Berdiansk State Pedagog Univ. Series: Pedagogical Sciences.* 2019;(2):241-50. doi: 10.31494/2412-9208-2019-1-2.
- Official site of the Ministry of Health of Ukraine [Internet]. Available from: <https://moz.gov.ua/>.
- Official site of the National Health Service of Ukraine [Internet]. Available from: <https://nszu.gov.ua/likar-2020>.
- Kurenkov AL, Klochkova OA, Burgasova BI, Karimova HM. Application of Botulinum Toxin Type A (Botox) in the treatment of pediatric cerebral palsy. *Neuromuscul Dis.* 2014;(3):28-41.
- Dutikova EM, Lil'in ET. Botulinum Toxin Type A (Dysport) in the treatment of pediatric cerebral palsy. *Neuro-NEWS.* 2011;(5/5):52-4.
- Chang E, Ghosh N, Yanni D, Lee S, Alexandru D, Mozaffar T. A review of spasticity treatments: pharmacological and interventional approaches. *Crit Rev Phys Rehabil Med.* 2013;25(1-2):11-22. doi: 10.1615/CritRevPhysRehabilMed.2013007945.
- World Health Organization. Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products. Seventy-second world health assembly A72/A/CONF./2 Rev.1. Geneva: WHO; 2019. 3 p.
- Schofield G, Dittborn M, Selman LE, Huxtable R. Defining ethical challenge(s) in healthcare research: a rapid review. *BMC Med Ethics.* 2021;22(1):135. doi: 10.1186/s12910-021-00700-9.
- Park K, Min H, Min S. Inter-relationship among risk taking propensity, supply chain security practices, and supply chain disruption occurrence. *J Purch Supply Manag.* 2016;22(2):120-30.
- Kasoju N, Remya NS, Sasi R. Digital health: trends, opportunities and challenges in medical devices, pharma and bio-technology. *CSIT.* 2023;11:11-30. doi: 10.1007/s40012-023-00380-3.
- Wirtz VJ. Priority medicines for Europe and the World: setting a public-health-based medicines development agenda. *J Pharm Policy Pract.* 2015;8(1):K4. doi: 10.1186/2052-3211-8-S1-K4.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Board on Health Sciences Policy; Committee on Equitable Allocation of Vaccine for the Novel Coronavirus; Kahn B, Brown L, Foege W, et al., editors. Framework for Equitable Allocation of COVID-19 Vaccine [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564100/>.
- Gostin LO, Friedman EA. Global Health: A pivotal moment of opportunity and peril. *Health Aff (Millwood).* 2017;36(1):159-65. doi: 10.1377/hlthaff.2016.1492.

*Стаття надійшла до редакції 15.01.2024. – Дата першого рішення 19.01.2024. – Стаття подана до друку 23.02.2024*

# Сучасне лікування сухого поствірусного кашлю. Фокус на ефективності і безпеці

**М. М. Селюк<sup>1</sup>, М. М. Козачок<sup>1</sup>, С. А. Бичкова<sup>1</sup>, М. О. Наумов<sup>2</sup>, І. А. Яворська<sup>3</sup>,  
М. А. Пилипенко<sup>3</sup>, О. В. Селюк<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Українська військово-медична академія, м. Київ

<sup>2</sup> КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Шевченківського району м. Києва

<sup>3</sup> Військово-медичний клінічний лікувально-реабілітаційний центр, м. Ірпінь

Кашель є найпоширенішим симптомом бронхолегеневих захворювань, з приводу якого пацієнти звертаються до лікарів як первинної, так і вторинної ланки. Причиною кашлю можуть бути хвороби дихальних шляхів, травного тракту та серцево-судинні захворювання. Проте найчастіше кашель розвивається при гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ), що порушує звичайну життєдіяльність хворого та обмежує його працездатність. Оскільки більшість респіраторних інфекцій мають вірусну природу, призначення антибактеріальних препаратів не тільки не принесе користі, але й значно погіршить стан пацієнта.

**Мета дослідження:** аналіз ефективності та переносимості комбінованого протикашльового засобу, до складу якого входять кодеїн, екстракт термопсису, корінь солодки та натрію гідрокарбонат, у лікуванні сухого поствірусного кашлю.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 60 пацієнтів із сухим кашлем, що виник на тлі ГРВІ, а саме: 49 (82%) чоловіків і 11 (18%) жінок. Середній вік пацієнтів становив  $46 \pm 4,7$  року. Більшість досліджуваних (90%) мали стаж куріння понад 20 років.

Учасників дослідження було розподілено на дві групи по 30 осіб. Групи були зіставні за віком, тривалістю та тяжкістю симптомів, а також клінічними проявами респіраторного захворювання. Пацієнти першої групи протягом 5 днів приймали комбінований протикашльовий засіб, до складу якого входять кодеїн, екстракт термопсису, корінь солодки та натрію гідрокарбонат. Хворі другої групи отримували альтернативні протикашльові препарати.

На початку та наприкінці лікування проведено визначення ступеня вираженості кашлю за візуально-аналоговою шкалою та оцінювання фізичного, психологічного і соціального стану пацієнтів обох груп, використовуючи Лестерський опитувальник гострого кашлю.

**Результати.** У результаті проведеного дослідження виявлено, що у пацієнтів першої групи, які отримували комбінований протикашльовий засіб, значно раніше та ефективніше, ніж у хворих другої групи, вдалося досягти бажаного результату лікування. Інтенсивність кашлю у них за період лікування зменшилася в 2,5 рази. Також кращі результати лікування, порівнюючи показники фізичного, психологічного та соціального стану, зареєстровано у пацієнтів першої групи. У групі контролю зафіксовано позитивні результати лікування, хоча відзначено менш значущий ефект.

**Висновки.** Проведене дослідження підтвердило високу ефективність комбінованого протикашльового засобу, до складу якого входять кодеїн, екстракт термопсису, корінь солодки та натрію гідрокарбонат, при лікуванні сухого виснажливого кашлю, що виник на тлі ГРВІ. Завдяки застосуванню цього засобу суттєво зменшилась вираженість кашлю, що і зумовило значне покращення загального стану та якості життя пацієнтів.

**Ключові слова:** кашель, гострі респіраторні вірусні інфекції, сухий кашель, виснажливий кашель, симптоматична терапія, ефективно лікування, безпечне лікування.

## Modern treatment of dry post-viral cough. Focus on efficiency and safety

**M. M. Seliuk, M. M. Kozachok, S. A. Bychkova, M. O. Naumov, I. A. Yavorska,  
M. A. Pylypenko, O. V. Seliuk**

Cough is the most common symptom of bronchopulmonary diseases, about which patients consult the doctors of both primary and secondary care. Cough can be caused by diseases of the respiratory tract, digestive tract, and cardiovascular diseases. However, cough most often develops during acute respiratory viral infections (ARVI), which disrupts the patient's normal activities and limits his work capacity. Since most respiratory infections are viral in nature, the use of antibacterial drugs will not only be of no benefit, but will also significantly worsen the patient's condition.

**The objective:** to analyze the effectiveness and tolerability of a combined antitussive agent, which includes codeine, thermopsis extract, licorice root and sodium bicarbonate, in the treatment of dry post-viral cough.

**Materials and methods.** The study included 60 patients with a dry cough that caused by ARVI, namely: 49 (82%) men and 11 (18%) women. The average age of the patients was  $46 \pm 4.7$  years. Most of the subjects (90%) had smoking experience of more than 20 years.

The research participants were divided into two groups of 30 people each. The groups were comparable by age, duration and severity of symptoms, as well as clinical manifestations of respiratory disease. The patients of the first group took a combined antitussive drug containing codeine, thermopsis extract, licorice root, and sodium bicarbonate for 5 days. Patients of the second group received alternative antitussive drugs.

At the beginning and at the end of treatment, the severity of cough was determined on a visual analog scale and the physical, psychological and social conditions of patients in both groups were assessed using the Leicester Acute Cough Questionnaire.

**Results.** As a result of the research, it was found that the patients of the first group, who received the combined antitussive drug, have achieved the desired treatment result much earlier and more effectively than the patients of the second group. The intensity of their cough decreased by 2.5 times during the treatment period. The patients of the first group also had better results of treatment, comparing indicators of physical, psychological and social conditions. In the control group, positive results of treatment were determined, although a less significant effect was found.

**Conclusions.** The conducted study confirmed the high efficiency of the combined antitussive agent, which includes codeine, thermopsis extract, licorice root and sodium bicarbonate, in the treatment of dry debilitating cough caused by ARVI. Thanks to the use of this drug, the severity of cough significantly decreased, which led to a significant improvement in the general condition and quality of life of patients.

**Keywords:** cough, acute respiratory viral infections, dry cough, debilitating cough, symptomatic therapy, effective treatment, safe treatment.

Кашель є найбільш поширеним симптомом, з приводу якого пацієнти звертаються до лікарів як первинної, так і вторинної ланки. Звісно, пік таких звернень припадає на період осінь–зима–весна, але цей симптом притаманний нашим пацієнтам і літом. Існує багато причин кашлю:

- патологія органів дихання,
- серцево-судинні захворювання,
- хвороби травного тракту.

Проте найчастіше, особливо в епідемічні періоди, кашель розвивається за наявності інфекцій респіраторного тракту [1].

З позицій фізіології кашель – найважливіший захисний механізм, що сприяє видаленню чужорідних речовин із дихальних шляхів. Водночас сухий виснажливий кашель не тільки не приносить користі, але й значно погіршує стан пацієнта, порушуючи мукоциліарний кліренс [2].

Кашльові поштовхи спричиняють травмування та подразнення слизової оболонки інтенсивними форсованими потоками повітря. Ці подразнення зі свого боку викликають нові кашльові поштовхи. Так формується і замикається хибне коло сухого кашлю, в якому він є і причиною, і наслідком [3, 4].

Найпоширенішою причиною кашлю у дорослих та дітей є гострі респіраторні інфекції (ГРВІ), які приблизно у половині випадків супроводжуються цим симптомом. До 95% респіраторних інфекцій мають вірусну природу [5]. Саме тому призначення антибактеріальних препаратів таким пацієнтам не тільки не принесе користі, але й значно погіршить їхній стан [6, 7].

Кашель при ГРВІ порушує звичайну життєдіяльність хворого та обмежує його працездатність. Доведено роль інфекції у формуванні неспецифічної гіперреактивності бронхів після перенесених гострих захворювань нижніх дихальних шляхів та, як наслідок, – збереження кашлю. Тому, враховуючи значну тривалість кашлю при ГРВІ (до 2–4 тиж і більше) та його велику інтенсивність, такі пацієнти потребують симптоматичної терапії [5].

Водночас гострий кашель (тривалістю до 3 тиж), який завжди притаманний інфекціям верхніх дихальних шляхів, може з самого початку завдавати серйозної шкоди [8].

Група гострих респіраторних захворювань має різну етіологію, проте в більшості випадків фіксують подібні клінічні ознаки, а однією з основних скарг пацієнтів є кашель [5, 9]. Він може виникати як на початковій стадії, так і в розпал захворювання, бути сухим або вологим, погіршувати якість життя хворого, а в деяких випадках обумовлювати розвиток і загрозиливі для життя ускладнення та істотно впливати на перебіг основного захворювання [10].

Дуга кашльового рефлексу складається з п'яти компонентів:

- кашльових рецепторів;
- аферентних волокон блукаючого та верхнього гортанного нервів;
- кашльового центру (в довгастому мозку);
- еферентних пучків блукаючого і діафрагмального нервів,
- дихальних м'язів.

До найбільш поширених причин сухого кашлю належать [11–16]:

- кашель курців;
- ларингіт – сухий, звучний «гавкаючий» кашель;
- трахеїт – сухий, болісний кашель з металевим відтінком і незначною кількістю мокротиння;
- гострий бронхіт (на початкових стадіях захворювання) – глибокий, болісний кашель;
- плеврит (запалення плеври) – сухий кашель, що супроводжується сильним болем з боку ураження;
- бронхіальна астма – «спастичний» кашель, що супроводжується свистячими звуками при диханні, задишкою;
- чужорідне тіло в дихальних шляхах – ускладнений вдих, задишка, блідість, ціаноз;
- потрапляння часточок їжі (аспірація) – поперхування, кашель під час їди (частіше зустрічається у маленьких дітей і осіб літнього віку);
- кашлюк – напади спастичного кашлю;
- набряк гортані – нападopodobний «гавкаючий» кашель у дитини;
- вдихання парів подразнювальних речовин – напад сухого кашлю;
- емфізема легенів (підвищена повітряність легенів за рахунок перерозтягнення або руйнування альвеол) – сухий «короткий» кашель на фоні задишки (частіше зустрічається в осіб літнього віку);
- пухлини легенів – сухий кашель, що тривало зберігається, у поєднанні із задишкою, невмотивованою слабкістю, можливе зниження маси тіла, осиплість голосу [17].

Хворі з патологією органів дихання складають значну частину пацієнтів з таким симптомом, як кашель. Саме сухий нав'язливий кашель призводить до значного погіршення стану пацієнта і дуже важливо своєчасно верифікувати діагноз і призначити ефективну терапію. Лікування кашлю є актуальною загально-терапевтичною проблемою, що потребує раціонального та диференційованого підходу [18, 19].

Перед лікарем завжди стоїть важке завдання вибору тих чи інших засобів, що полегшують кашель [19]. Якщо відома причина появи кашлю, то лікування проводиться відповідно до сучасних рекомендацій (протоколів, настанов) [19–21]. В Україні такими документами є Уніфікований клінічний протокол № 327 «Кашель у дорослих» та Настанова 00115. Хронічний кашель у дорослих [6, 22].

Отже, при сухому, надсадному, виснажливому, непродуктивному кашлі слід застосовувати препарати центральної дії, а саме – лікарські засоби, що містять кодеїн. В арсеналі вітчизняних лікарів є препарат Кодесан ІС, який давно і успішно застосовується в клінічній практиці.

Кодесан ІС – це комбінований лікарський засіб, ефект якого зумовлений дією його складових.

Кодеїн є протикашльовим засобом центральної дії – алкалоїдом фенантренового ряду, знижує збудливість кашльового центру та перериває рефлексі, що збуджують тривалий кашель, а також чинить анальгезивну та седативну дію. Кодеїн у невисоких дозах не спричиняє пригнічення дихального центру, не порушує функцію миготливого епітелію та не зменшує бронхіальну секрецію. Він також посилює дію анальгетиків, снодійних та седативних засобів.

Компоненти екстракту термопсису збуджують дихальний центр та чинять виражену відхаркувальну дію, що проявляється в підвищенні секреторної функції бронхіальних залоз, посиленні активності війчастого епітелію та прискоренні евакуації секрету, підвищенні тону гладких м'язів бронхів за рахунок центрального ваготропного ефекту.

Корінь солодки чинить відхаркувальну, протизапальну та спазмолітичну дію.

Натрію гідрокарбонат стимулює секрецію у бронхіальних залозах, а також моторну функцію миготливого епітелію та бронхіол, зміщує рН бронхіального слизу у лужний бік і спричиняє безпосереднє розрідження (гідратацію) мокротиння, сприяє евакуації слизу з дихальних шляхів при кашлі та послаблює кашльовий рефлекс [23].

Враховуючи вищенаведену актуальність сухого, надсадного, виснажливого кашлю, нами було проведено дослідження ефективності Кодесану ІС у клінічній практиці.

Дослідження проводилося на базі Національного військового медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Шевченківського району м. Києва та Військово-медичного клінічного лікувально-реабілітаційного центру м. Ірпінь.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності та переносимості препарату Кодесан ІС у лікуванні сухого поствірусного кашлю.

#### Задачі дослідження.

1. Вивчити ефективність застосування препарату Кодесан ІС та показники динаміки індексу вираженості кашлю за шкалою візуально-аналогової шкали (ВАШ) у пацієнтів з поствірусним надсадним кашлем.

2. Оцінити якість життя пацієнтів (фізичний, психологічний і соціальний стани) з поствірусним кашлем, які отримували лікування препаратом Кодесан ІС, використовуючи Лестерський опитувальник гострого кашлю (LCQ-acute) [24].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 60 пацієнтів із сухим кашлем, що виник на тлі ГРВІ. Серед обстежуваних було 49 (82%) чоловіків та 11 (18%) жінок. Середній вік пацієнтів становив  $46 \pm 4,7$  року. Стаж куріння понад 20 років мали 54 (90%) хворих.

Учасників дослідження було рандомізовано на дві групи по 30 осіб. Групи були зіставні за віком, термінами розвитку та тяжкості симптомів, а також клінічними проявами респіраторного захворювання.

Пацієнтам першої групи (група 1) в якості симптоматичної терапії (як протикашльовий засіб) був призначений Кодесан ІС курсом 5 днів.

Хворі другої групи (група 2) отримували альтернативні протикашльові препарати.

#### Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- пацієнти повинні дати свою письмову згоду на участь у дослідженні, підписати і поставити дату в Інформованій згоді, що підтверджує, що пацієнт був проінформований про всі аспекти дослідження перед тим, як йому будуть виконані будь-які процедури скринінгу;
- пацієнт – чоловік або жінка будь-якої раси, віком  $\geq 18$  років;
- на момент скринінгового візиту у пацієнтів фіксують сухий нав'язливий кашель, що виник на фоні гострих респіраторних інфекцій за відсутності органічних змін з боку органів дихання і при виключенні альтернативних причин кашлю. Пацієнти повинні бути згодні відмінити усі непередбачені дослідженням препарати для лікування кашлю на весь період дослідження;
- пацієнти повинні мати бажання і бути спроможні дотримуватись вимог до способу життя, що вимагається від них у межах дослідження, розкладу візитів, плану лікування, ретельне та своєчасне заповнення анкети та інших процедур дослідження.

#### Критерії виключення:

- вагітні, жінки у період лактації або у яких є підозра на вагітність, або які планують завагітніти у період проведення клінічного дослідження;
- пацієнти віком до 18 років;
- пацієнти, які отримують моноаміноксидазу;
- хворі, у яких є протипоказання до застосування препарату;
- будь-який інший стан, який, за думкою лікаря-дослідника, створить для пацієнта підвищений ризик для здоров'я або з будь-яких інших причин зробить пацієнта невідповідним кандидатом для участі в цьому дослідженні.

Переносимість препарату оцінювали за наступною шкалою:

1. Хороша – або не відзначаються, або спостерігаються поодинокі легкі побічні реакції, які не впливають на працездатність і звичайний характер життєдіяльності пацієнта.

2. Задовільна – спостерігаються незначні побічні реакції, які легко переносяться пацієнтом, не приносять йому серйозних проблем і не вимагають відміни препарату.

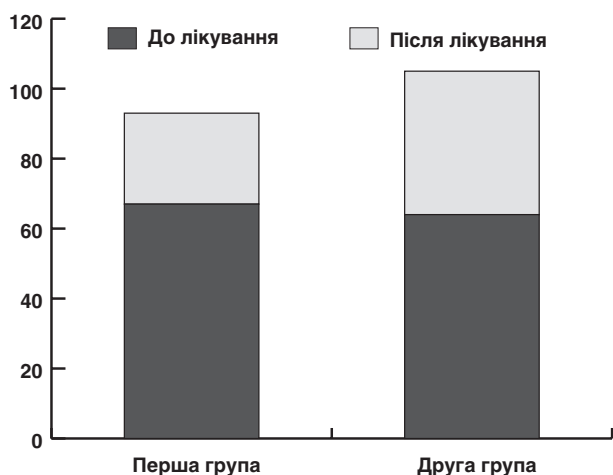
3. Незадовільна – фіксують небажані побічні реакції, які надають значний негативний вплив на стан хворого,

**Динаміка показників фізичного, психологічного та соціального стану пацієнтів з кашлем за результатами опитувальника LCQ-acute (у балах)**

Показник	Група 1		Група 2	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Фізичний стан	3,4±0,2	6,8±0,8*	3,5±0,1	4,8±0,1*
Психологічний стан	3,2±0,3	5,9±0,6*	3,2±0,3	5,1±0,3*
Соціальний стан	3,1±0,1	6,25±0,5*	3,4±0,2	4,9±0,3*
Загальний бал	3,1±0,2	6,25±0,4*	3,4±0,1	4,9±0,2*

Примітка. Вірогідність показника в динаміці лікування;  $p < 0,05$ .

**Інтенсивність кашлю за шкалою ВАШ до і після лікування в групах порівняння (мм)**



**Рис. 1. Вплив препарату Кодесан ІС на інтенсивність кашлю**

що вимагають відміни препарату та/або застосування додаткових медичних заходів.

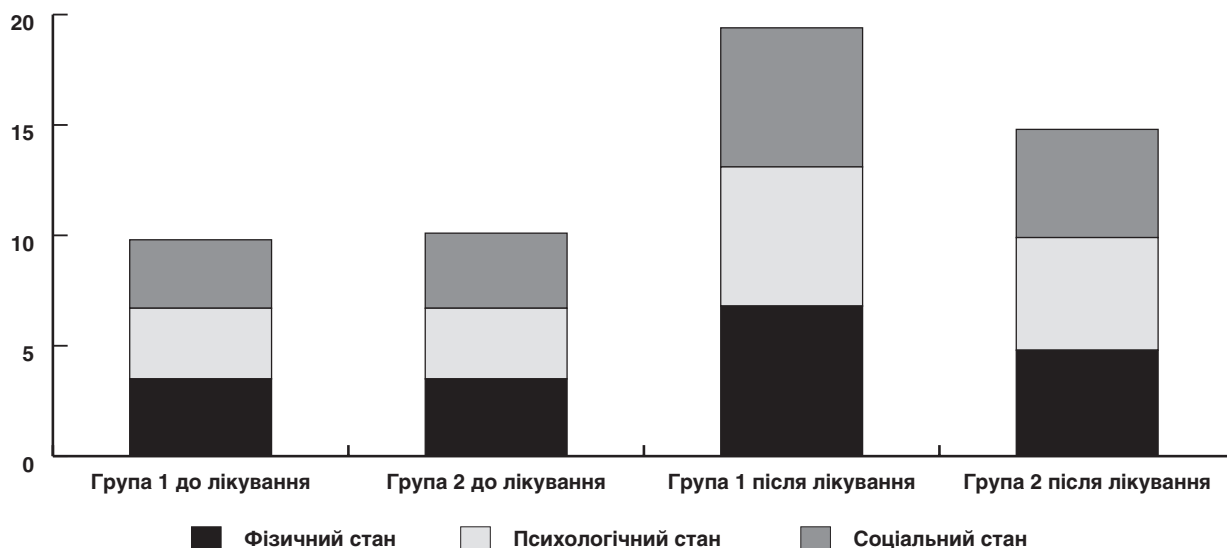
Статистичне оброблення даних проводили з використанням пакетів статистичних програм Microsoft Office Excel 2010 та STATISTICA 6.0.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

На початку та наприкінці лікування (через 5 днів) оцінювали ступінь вираженості кашлю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), а саме: від 0 мм (без кашлю) до 100 мм (найсильніший кашель, який можна уявити). Також аналізували фізичний, психологічний і соціальний стани, використовуючи Лестерський опитувальник гострого кашлю (LCQ-acute).

Під час проведеного лікування були отримані наступні результати. У пацієнтів, які вживали Кодесан ІС, вдалося досягти бажаного результату лікування значно раніше та ефективніше. Вираженість кашлю у пацієнтів цієї групи суттєво зменшилась. Так, на початку лікування показник становив – 67,3±2,1 мм, а через 5 днів – 26,1±1,8 мм. Таким чином вдалося за короткий період зменшити інтенсивність кашлю у 2,5 разу.

**Результати показників якості життя пацієнтів (у балах) у групах порівняння (опитувальник LCQ-acute)**



**Рис. 2. Вплив препарату Кодесан ІС на якість життя пацієнтів**

Загальний бал за опитувальником LCQ-acute

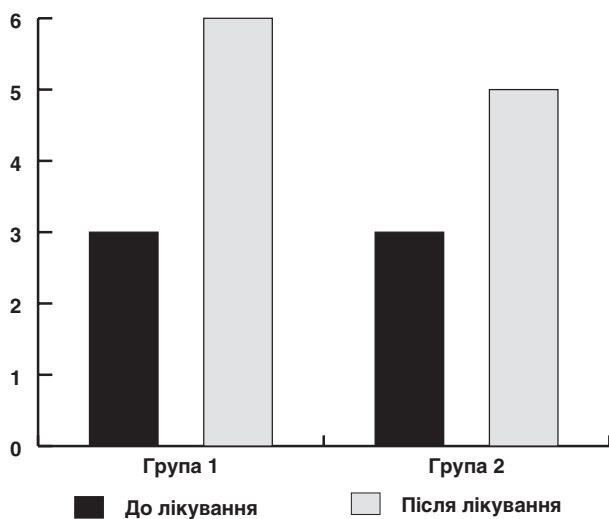


Рис. 3. Вплив препарату Кодесан ІС на рівень загального бала якості життя за результатами опитувальника LCQ-acute

Переносимість препарату Кодесан ІС (%)



Рис. 4. Оцінка переносимості препарату Кодесан ІС

У групі контролю цей показник становив відповідно до лікування  $64,4 \pm 2,7$  мм і  $41,2 \pm 1,4$  мм через 5 днів. Дані рис. 1 свідчать, що призначення Кодесану ІС більш суттєво вплинуло на інтенсивність кашлю порівняно з групою контролю.

Такі самі результати ми отримали і під час порівняння показників фізичного, психологічного та соціального стану. Призначення Кодесану ІС мало більш виражений вплив на усі показники Лестерського опитувальника гострого кашлю (LCQ-acute). Аналіз фізичного стану засвідчив підвищення усіх показників удвічі (при повторному опитуванні явища, що негативно впливають на стан пацієнта, не виникали ніколи або майже ніколи).

Це зумовило значне покращання психологічного стану хворих і суттєво підвищило показники соціального стану, збільшило стійкість пацієнтів та покращило соціальні стосунки.

У групі 2 також відзначено позитивні зміни, хоча вони мали менш значущий ефект. У пацієнтів також зафіксовано позитивну динаміку як фізичного, так і психологічного та соціального стану. Але ці зміни були менш значущі і спостерігалися у більш пізні терміни. Якщо у групі 1 усі зміни були притаманні на 2–3-й день лікування, то в групі контролю – на 5-й день та були менш виражені (таблиця, рис. 1–4).

Переносимість препарату Кодесан ІС пацієнти відмітили як хорошу, і лише 2 (6,7%) пацієнти – як задовільну. Жодного дострокового припинення вживання препарату не зафіксовано (див. рис. 4).

## ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження підтвердило високу ефективність препарату Кодесан ІС при лікуванні сухого виснажливого кашлю, що виник на тлі гострих респіраторних інфекцій.

2. Призначення препарату Кодесан ІС зумовило в короткий термін (максимум 5 днів) досягти значного покращення показників як фізичного, психологічного так і соціального стану пацієнтів за даними опитувальника LCQ-acute.

3. Завдяки застосуванню препарату Кодесан ІС суттєво зменшилась вираженість кашлю, що і зумовило значне покращення загального стану та якості життя пацієнтів.

4. Препарат Кодесан ІС мав хорошу переносимість. Жодного випадку відміни препарату внаслідок побічних ефектів не зареєстровано.

Отже, враховуючи надзвичайну актуальність проблеми сухого, виснажливого, поствірусного кашлю, ми хотіли наголосити, що сьогодні в арсеналі лікарів є ефективний та безпечний препарат Кодесан ІС, завдяки якому досягається швидкий клінічний ефект та покращується якість життя пацієнтів.

## Відомості про авторів

**Селюк Мар'яна Миколаївна** – канд. мед. наук, доц., проф., кафедра військової терапії, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел./факс: (044) 280-00-34. E-mail: [mkurgan59@gmail.com](mailto:mkurgan59@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8908-4252

**Козачок Микола Миколайович** – канд. мед. наук, доц., проф., кафедра військової терапії, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел. (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0001-5401-9645

**Бичкова Світлана Анатоліївна** – канд. мед. наук, доц., проф., кафедра військової терапії, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел./факс: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0002-6181-1275

**Наумов Михайло Олексійович** – лікар загальної практики, завідувач, поліклінічне відділення, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Шевченківського району м. Києва

ORCID: 0009-0002-3046-8141

# КОДЕСАН® ІС

## КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СУХОГО КАШЛЮ

### ПРОТИКАШЛЬОВИЙ ЕФЕКТ:



Діє вже  
через  
30 хв\*



Ефект  
триває до  
6 годин\*

- **КОДЕЇН** – протикашльовий компонент центральної дії\*
- **КОРІНЬ СОЛОДКИ та ЕКСТРАКТ ТЕРМОПСИСУ** – виражена відхаркувальна дія\*



**«КОДЕСАН ІС» Інструкція для медичного застосування препарату. Склад.** 1 таблетка містить кодеїну фосфату гемідрату (у перерахунку на кодеїну основу) 9,5 мг, термопсису екстракту сухого (Herba Thermopsis lanceolatae) (1,23:1,0, екстракт: 25 % етанол) 20 мг, солодки кореня (Liquiritiae radix) (подрібненого) 200 мг, натрію гідрокарбонату 200 мг; допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, желатин, кальцій стеарат. **Показання.** Кашель при захворюваннях легень і дихальних шляхів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до кодеїну або до інших опіоїдних анагетиків, або до будь-якого з компонентів лікарського засобу; гостра респіраторна депресія, легенева недостатність, обструктивні захворювання дихальних шляхів, бронхіальна астма (не слід застосовувати опіоїди під час астматичного напад), кровохаркання, органічні ураження серця (міокардит, перикардит, інфаркт міокарда), артеріальна гіпертензія, виражена артеріальна гіпотензія, аритмії, епілепсія; черепно-мозкові травми або стани, що супроводжуються підвищеним внутрішньочерепним тиском (на додаток до ризику респіраторної депресії та підвищення внутрішньочерепного тиску кодеїн може чинити вплив на зніжну реакцію та інші вітальні реакції при оцінці неврологічного статусу); період після операції на жовчовивідних шляхах, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у фазі загострення; стани, при яких інгібування перистальтики слід уникати або при яких розвивається здуття живота, ризик паралітичної непрохідності кишечника; тяжкі захворювання печінки та нирок з порушенням їх функцій; гіпокаліємія, тяжкий ступінь ожиріння, стан алкогольного сп'яніння, алкоголізм. Застосування лікарського засобу протипоказано таким групам пацієнтів: дітям віком до 12 років; дітям віком від 12 до 18 років зі скомпрометованою дихальною функцією; жінкам у період вагітності або годування груддю; пацієнтам будь-якого віку, які мають надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6. Не застосовувати спільно з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) та протягом 2 тижнів після припинення застосування інгібіторів МАО. **Спосіб застосування.** Лікарський засіб приймати внутрішньо. Дорослим та дітям віком від 12 років – по 1 таблетці 2–3 рази на добу. Тривалість лікування – 5 діб; у виняткових випадках за рекомендацією лікаря термін лікування може бути збільшений. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Під час лікування лікарським засобом слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами через можливість виникнення таких ефектів, як сплутаність свідомості, сонливість, запаморочення, галюцинації, розлади зору або судоми. Ефекти алкоголю посилюються опіоїдними анагетиками. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Протипоказано. \*Інструкція для медичного застосування лікарського засобу «КОДЕСАН ІС» РП № UA/8687/01/01 № 1770 від 01.10.2018 Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «Про-Фарма». ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування КОДЕСАН ІС інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції. Перед застосуванням КОДЕСАН ІС, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції. ©2024 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. [www.pro-pharma.com.ua](http://www.pro-pharma.com.ua). Для повідомлення про небажані явища при застосуванні продуктів компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» зателефонуйте нам +38 044 422 50 72, +38 067 233 90 54, або напишіть [phv@pro-pharma.com.ua](mailto:phv@pro-pharma.com.ua). Матеріал затверджено: 02.2024. Матеріал придатний до: 31.01.2026.

**Яворська Ірина Анатоліївна** – старший ординатор, кардіологічне відділення, Ірпінський військовий госпіталь, Київська область, м. Ірпінь

ORCID: 0000-0002-0934-6572

**Пилипенко Марина Анатоліївна** – ординатор, кардіологічне відділення, Ірпінський військовий госпіталь, Київська область, м. Ірпінь

ORCID: 0000-0003-4856-2056

**Селюк Ольга Вікторівна** – п-к.м/сл, старший викладач, кафедра загальної практики–сімейної медицини, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел./факс: (044) 280-00-34, (097) 070-88-08. E-mail: seliuk89@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9597-1165

### Information about the authors

**Seliuk Mariana M.** – MD, PhD, Associate Professor, Professor, Department of Military Therapy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34. E-mail: mkurgan59@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8908-4252

**Kozachok Mykola M.** – MD, PhD, Associate Professor, Professor, Department of Military Therapy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0001-5401-9645

**Bychkova Svitlana A.** – MD, PhD, Associate Professor, Professor, Department of Military Therapy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0002-6181-1275

**Naumov Mykhailo O.** – General practitioner Head of Outpatient Department CN-CE “Center of Primary Medical and Sanitary Care No. 1” of Shevchenkiv District, Kyiv. The head of the outpatient clinic № 7

ORCID: 0009-0002-3046-8141

**Yavorska Iryna A.** – Senior Doctor, Cardiology Department, Irpin Military Hospital, Kyiv region, Irpin

ORCID: 0000-0002-0934-6572

**Pylypenko Maryna A.** – Physician, Cardiology Department, Irpin Military Hospital, Kyiv Region, Irpin

ORCID: 0000-0003-4856-2056

**Seliuk Olha V.** – PhD, Lieutenant-Colonel of medical services, Senior Teacher, Department of Military General Practice – Family Medicine, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34, (097) 070-88-08. E-mail: seliuk89@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9597-1165

### ПОСИЛАННЯ

- Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J.* 2015;(45):1479-81. doi: 10.1183/09031936.00218714.
- Michaudet C, Malaty J. Chronic Cough: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2017;96(9):575-80.
- McGuinness K, Ward K, Reilly CC, Morris J, Smith JA. Muscle activation and sound during voluntary single coughs and cough peals in healthy volunteers: Insights into cough intensity. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;257:42-50. doi: 10.1016/j.resp.2018.02.014.
- Mohammadi H, Samadani AA, Steele C, Chau T. Automatic discrimination between cough and non-cough accelerometry signal artefacts. *Biomed Signal Process Control.* 2019;(52):394-402. doi: 10.1016/j.bspc.2018.10.013.
- Liira H, Jousimaa J. Guideline 00006. Respiratory tract infections in adults [Internet]. Kyiv: DUODECIM Medical Publications, Ltd.; 2017. 8 p. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00006&format=pdf>.
- Teikari M. Guideline 00115. Chronic cough in adults [Internet]. Kyiv: DUODECIM Medical Publications, Ltd.; 2017. 14 p. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00115&format=pdf>.
- Honkanen P. Guideline 00129. Acute bronchitis. Kyiv: DUODECIM Medical Publications, Ltd.; 2017. 7 p. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00129&format=pdf>.
- Spanevello A, Beghé B, Visca D, Fabbri LM, Papi A. Chronic cough in adults. *Eur J Intern Med.* 2020;78:8-16. doi: 10.1016/j.ejim.2020.03.018.
- Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA.* 2020;323(8):707-08. doi: 10.1001/jama.2020.0757.
- Cho PSP, Birring SS, Fletcher HV, Turner RD. Methods of Cough Assessment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1715-1723. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.049.
- Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panelreport. *Chest.* 2016;(149):27-44. doi: 10.1378/chest.15-1496.
- Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW, CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(1):196-209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
- Koehler U, Hildebrandt O, Walliczek-Dworschak U, Nikolaizik W, Weissflog A, Urban C, et al. Chronic cough - New diagnostic options for evaluation?. *Laryngorhinootologie.* 2019;98(1):14-20. doi: 10.1055/a-0790-0777.
- Mathur A, Liu-Shiu-Cheong PSK, Munro A, Currie GP. Chronic cough: a practical approach to assessment and management. *Drug Ther Bull.* 2019;57(5):74-9. doi: 10.1136/dtb.2018.000014.
- Morice AH, Millqvist E, Bielskiene K, Birring SS, Dicipinigitis P, Domingo RC, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019.
- Randel A. ACCP Releases Guideline for the Treatment of Unexplained Chronic Cough. *Am Fam Physician.* 2016;93(11):950.
- Cho PSP, Birring SS, Fletcher HV, Turner RD. Methods of Cough Assessment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1715-23. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.049.
- Dicipinigitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, et al. Antitussive drugs—past, present, and future. *Pharmacol Rev.* 2014;66(2):468-512. doi: 10.1124/pr.111.005116.
- Morice AH, Millqvist E, Bielskiene K, Birring SS, Dicipinigitis P, Domingo RC, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019.
- Usta Guç B, Asilsoy S, Durmaz C. The assessment and management of chronic cough in children according to the British Thoracic Society guidelines: descriptive, prospective, clinical trial. *Clin Respir J.* 2014;8(3):330-7. doi: 10.1111/crj.12076.
- Roe NA, Lundy FT, Litherland GJ, McGarvey LPA. Therapeutic targets for the treatment of chronic cough. *Curr Otorhinolaryngol. Rep.* 2019;7:116-28. doi: 10.1007/s40136-019-00239-9.
- Ministry of Health of Ukraine. About the approval and implementation of medical and technological documents for the standardization of medical care for cough [Internet]. 2015. Order No. 327; 2015 June 06. Available from: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24684#>
- Compendium. Kodesan IS instructions for use [Internet]. Available from: <https://compendium.com.ua/dec/273912/>.
- Ward N. The Leicester Cough Questionnaire. *J Physiotherapy.* 2016;62(1):53. doi: 10.1016/j.jphys.2015.05.011.

Стаття надійшла до редакції 15.01.2024. – Дата першого рішення 19.01.2024. – Стаття подана до друку 23.02.2024



# The contemporary role of antinuclear antibodies in early diagnosis of autoimmune rheumatic diseases

N. P. Kozak, T. V. Krasnenkova

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Antinuclear antibodies (ANA) in blood serum remain the primary diagnostic screening test for systemic connective tissue diseases. This article presents recent literature findings concerning the utilization of ANA in clinical practice. Specifically, it focuses on interpreting analysis positivity, identifying clinically significant types of fluorescence, and categorizing ANA patterns according to specific nosologies. Recommendations for using the name HEp-2-IF instead of ANA and reporting the results of indirect immunofluorescence analysis for antinuclear antibodies on HEp-2 cell substrates are described in a standardized way, presenting immunofluorescence patterns together with the nomenclature of antibodies and informing about the subsequent management of the patient. Changes made to pattern classification to distinguish between competent and expert level patterns and to improve the visual separation between nuclear and cytoplasmic HEp-2 patterns are discussed.

The need for further study of the prevalence and clinical significance of rare ANA patterns, particularly those directed at the mitotic spindle apparatus (NuMA and MSA-2), is emphasized. Prospects for the study and use of autoantibodies against double-stranded DNA not only in diagnosis but also in the treatment of patients with SLE are noted.

It was concluded that there is a need for further clinical research, collection, and arrangement of various models of HEp-2 IF to facilitate the accurate determination of «criterion level» patterns, increase the possibilities of early diagnosis of rheumatological diseases, and improve the management tactics of patients in this category.

**Keywords:** Antinuclear antibodies, Antibody specificity, Patterns, Systemic connective tissue diseases.

## Сучасна роль антинуклеарних антитіл у процесі ранньої діагностики аутоімунних ревматичних захворювань

Н. П. Козак, Т. В. Красненкова

На сьогодні рівень антинуклеарних антитіл (ANA) у сироватці крові залишається одним з основних діагностичних скринінгових тестів при виявленні системних захворювань сполучної тканини.

У статті представлено новітні дослідження, наведені у літературі, з використання ANA у клінічній практиці, а саме: інтерпретація позитивності аналізу, виявлення основних клінічно значущих типів світіння, розподіл шаблонів ANA відповідно до конкретної нозології. Наведено рекомендації щодо застосування назви HEp-2-IF замість ANA, результати непрямого імунофлуоресцентного аналізу на антинуклеарні антитіла на субстратах клітин HEp-2 стандартизованим способом з подачею шаблонів імунофлуоресценції разом з номенклатурою антиклітин та інформування щодо подальшого менеджменту пацієнта.

Обговорено зміни, які стосувались класифікації патернів для розрізнення моделей компетентного та експертного рівнів та покращення візуального розподілу між ядерними та цитоплазматичними HEp-2 патернами. Наголошено про необхідність подальшого вивчення поширеності та клінічного значення рідкісних моделей ANA, зокрема спрямованих на веретеноподібний апарат мітозу (NuMA та MSA-2). Зазначено перспективи вивчення та застосування аутоантитіл проти дволанцюгової ДНК не тільки у діагностиці, але й у лікуванні хворих на СЧВ.

Зроблено висновок про необхідність подальшого проведення клінічних досліджень, збору та упорядкуванню різних моделей HEp-2-IF для сприяння точному визначенню патернів «критеріального рівня», збільшення можливостей ранньої діагностики ревматологічних захворювань та покращення тактики ведення пацієнтів даної категорії.

**Ключові слова:** антинуклеарні антитіла, специфічність антитіл, патерни, системні захворювання сполучної тканини.

The modern approach to managing patients with autoimmune rheumatic diseases requires early and precise diagnosis followed by promptly prescribing the most effective basic therapy. This tactic aims to halt the progression of the pathological process, prevent complications and achieve complete remission [1].

At the stage of diagnostic of the pathological process, providing screening serological tests is mandatory. One of the most crucial diagnostic analyses recommended by the international standardization committee remains the level of antinuclear antibodies (ANA) in blood serum [2, 3].

Antinuclear antibodies (ANA) constitute a heterogeneous group of autoantibodies that bind to cellular components of the nucleus, including proteins, DNA, RNA, and the nucleic acid-protein complex. Initially described in 1948, the identification of ANA served as the cornerstone for diagnosing autoimmune connective tissue diseases, particularly systemic lupus erythematosus (SLE), as more than 95% of patients with this condition exhibit positive ANA [4]. Positivity for ANA is also characteristic in certain infectious and endocrine diseases such as tuberculosis, HIV infection, diabetes mellitus, chronic active hepatitis [5]. Additionally, this

test can be useful for patients with venous thrombosis and allergic reactions [6, 7]. However, significantly high titers of ANA are specific to individuals with systemic connective tissue diseases [8–13].

Based on this, the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR) proposed new classification criteria for SLE in 2019, where the initial criterion is the presence of ANA at a titer of 1:80 or higher on HEp-2 cells or an equivalent positive test [8].

Over 80 years ago, it was discovered that antinuclear antibodies not only play a role in the pathogenesis of diseases but also hold a significant place in the diagnosis and treatment of systemic connective tissue diseases. Throughout this time, the primary goal has been to enhance the specificity and sensitivity of diagnostic methods.

As of today, over 100 different types of antinuclear antibodies (ANA) have been described. ANAs are commonly categorized into two groups: antibodies against DNA and histones, and antibodies against nuclear material. Specifically, antibodies against DNA and histones encompass antibodies to double-stranded (native) DNA and antibodies directed against histones directly. The second group includes additional targeted nuclear antigens, the first of which was identified as anti-Sm, followed by others such as anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-U3-RNP, anticentromere, Scl-70, and Jo-1 [9, 14].

Currently, the spectrum of diagnostic methods includes the indirect immunofluorescence test (IF-ANA), indirect immunofluorescence method (IIF) with simultaneous examination of patterns and fluorescence intensity, measurement of antinuclear antibody titers, and enzyme-linked immunosorbent assay (EIA/ELISA). Consequently, today we can not only confirm the presence of antinuclear antibodies but also classify them into subtypes, determine their quantity, and specify their antigen specificity [10, 15].

It is also important to emphasize the complexity of interpreting a positive result in the ANA analysis in clinical practice, as ANAs are evidently present in systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs), but they can also be detected in many other conditions such as infectious diseases, inflammatory processes, and their detection tends to increase with age.

The indirect immunofluorescence test (IIF) used to detect ANA is a screening method. Therefore, whenever there is a positive or negative result accompanied by symptoms suggestive of SARDs, a solid-phase assay (SPA) should be performed to determine the specificity of autoantibodies [9].

In recent years, various solid-phase assays (SPAs) including ELISA, fluorescence enzyme immunoassay (FEIA), and chemiluminescent immunoassay (CIA) have been increasingly introduced into clinical laboratories for screening ANA-associated SARDs. They are also utilized to confirm the specificity of autoantibodies in cases of positive screening results. Furthermore, consideration should be given to both line and dot blots, although they are typically not used for screening ANA-associated SARDs. Instead, they are commonly employed for identifying specific autoantibodies [9, 16].

During the investigation using IIF, it was found that the serum of patients with autoimmune diseases exhibits distinct nuclear staining and selective fluorescence of certain structures. Each variety of antinuclear antibodies targets specific cellular sites, thereby reflecting the interaction of patient serum antinuclear antibodies with antigen-

containing structures within the cell. The use of cell lines such as HEp-2 allows for the detection of various patterns of nuclear and cytoplasmic staining [17].

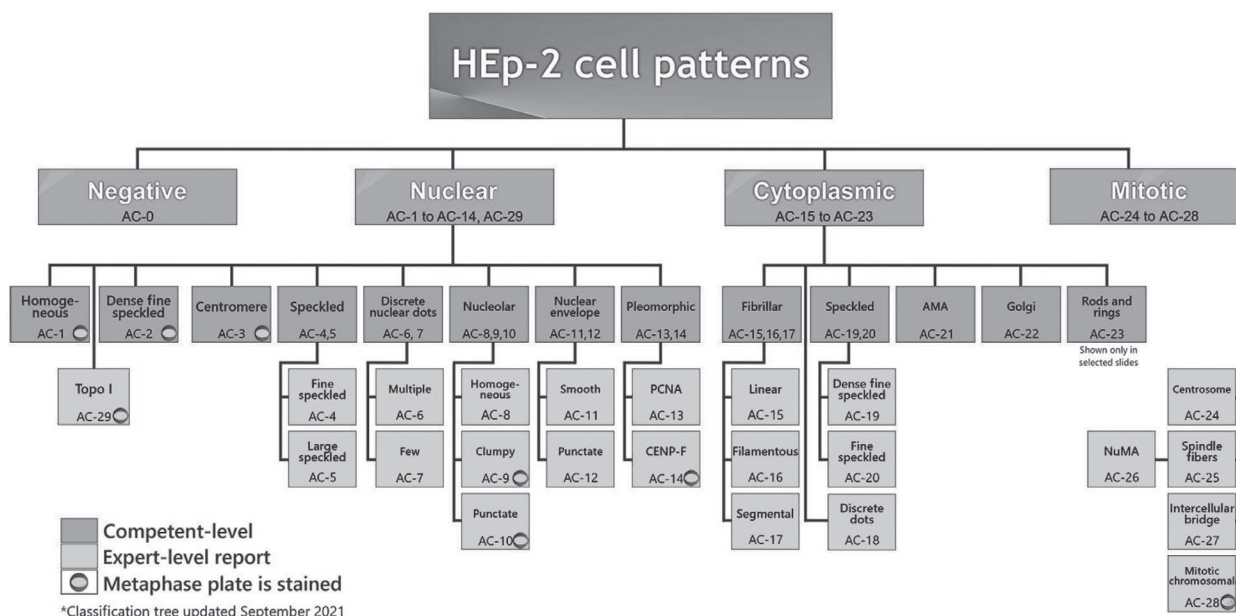
Currently, there are three main groups of antigens that define different fluorescence patterns: DNA-associated, RNA-associated, and membrane-associated. The nuclear fluorescence patterns, in turn, provide more information. For a long time, ANA fluorescence patterns were divided into 6 types: homogeneous, speckled, nucleolar, centromere, and cytoplasmic. Each type has one or several subtypes, for example: peripheral subtype for homogeneous, fine and large speckled subtype for speckled, ribosomal/synthetase, mitochondrial, and filamentous for cytoplasmic. Occasionally, dot patterns on the nucleus, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and non-specific centrioles may also be encountered [8].

For certain conditions, specificity in ANA fluorescence types and subtypes already exists. For instance, in systemic sclerosis, the homogeneous, nucleolar, and centromere subtypes are considered specific, while for SLE, the homogeneous and ribosomal subtypes are noteworthy. The nucleolar type and ribosomal subtype of cytoplasmic fluorescence may also suggest polymyositis. Autoimmune liver diseases are detectable using the peripheral homogeneous and filamentous subtypes of cytoplasmic fluorescence [18]. The mitochondrial subtype of cytoplasmic fluorescence is highly specific and indicative of autoimmune liver disease [19]. Fine speckled fluorescence has very low specificity and may indicate the presence of systemic rheumatic diseases, atopic dermatitis, psoriasis, or an oncological process [20].

Thus, identifying HEp-2 IIF morphological patterns in patient serum testing is not a definitive confirmation of systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs) and can be used for diagnosing various internal illnesses. In recent years, indirect immunofluorescent analysis using HEp-2 has extended beyond rheumatological conditions. For instance, detecting ANA in lymphoma patients, while not diagnostically valuable on its own, aids in the identification and prognosis of this condition, yet research continues [21]. Currently, the primary goal remains the unified and accessible classification of various ANA fluorescence patterns, contributing to the refinement of diagnostic algorithms.

In 2009, the American College of Rheumatology, in its position statement by the ANA Working Group, recommended the indirect immunofluorescence assay (IIF) using HEp-2 cells (human laryngeal epidermoid carcinoma cell line type 2) panel as the 'gold standard' for primary ANA detection. There is a continuous need to standardize methods for identifying autoantibodies and reporting, both in research settings aimed and in clinical laboratories. Some laboratories use quantitative immunological techniques employing a solid phase immunological assays for ANA detection, either as a reflex test to supplement the screening HEp-2 IIF test or even as a replacement for HEp-2 IIF testing. However, considering the high sensitivity and specificity of the HEp-2 IIF method for detecting ANA, it remains a crucial diagnostic method [22].

The Committee on ANA Serology (Committee on Standardization of Autoantibodies in Rheumatic and Related Diseases) was established in the early 1980s to standardize human autoimmune serum, crucial for the operations of



### ICAP. Nomenclature and classification tree (ANApatterns.org)

scientific and clinical laboratories. Today, the organization operates under the abbreviated name – the Committee on Standardization of Autoantibodies (ASC). The primary goal of ASC is to enhance the accuracy of autoantibody testing and ensure the highest standards of patient care. The official website of ASC [www.AutoAb.org](http://www.AutoAb.org) serves as a free resource providing general information about the committee's activities and grants access to a list of 23 available reference reagents ([www.AutoAb.org](http://www.AutoAb.org) under the «Reference Materials» section), which are distributed free of charge among scientific and diagnostic laboratories, as well as commercial enterprises involved in the development of autoantibody diagnostic kits. These reagents are also distributed by the Plasma Services Group ([www.plasmaservicesgroup.com](http://www.plasmaservicesgroup.com)) on a non-commercial basis [16, 23].

One of ASC's achievements is the establishment of the International Consensus on ANA Patterns (ICAP) initiative during the 12th International Workshop on Autoantibodies and Autoimmunity held in São Paulo, Brazil, in 2014. There was proposed, described, and categorized HEp-2 morphological patterns into three major groups: nuclear, cytoplasmic, and mitotic, classifying a total of 29 patterns (Figure) [18, 20].

The goal of ICAP is to facilitate harmonization and comprehension of the nomenclature of HEp-2 IIF morphological patterns and optimize their usage by providing recommendations for interpreting research findings. Apart from fluorescence intensity or titers, the test also offers a fluorescence pattern, encompassing the nucleus and cytoplasm of interphase cells, along with structures associated with mitotic cells [24]. The panel of autoantibodies detected in the HEp-2 IIF test can be more accurately described as antibodies targeting cellular antigens or, as recently recommended by ICAP, anti-cellular antibodies [22, 25].

The initiative continued its work until September 4, 2019, during the XXXVI Brazilian Congress of Rheumatology held in Fortaleza (CE, Brazil). The latest ICAP seminar took

place on September 6, 2021, in Dresden, where updated classification tables with several enhancements were presented. The ICAP consensus recommended replacing the outdated term ANA with Hep-2-IIF, and the results of indirect immunofluorescence analysis for anti-nuclear antibodies on HEp-2 cell substrates should be reported to clinicians in a standardized manner. This involves providing immunofluorescence patterns along with the nomenclature of anti-cellular antibodies and informing about further patient monitoring or reevaluation [26].

Changes also pertained to the classification of patterns. The previous pattern distribution model was revised to provide better visual distinction between nuclear and cytoplasmic HEp-2 patterns, as well as clear differentiation between competent and expert level patterns [22].

It is worth noting that competent-level patterns are those intended to be easily recognizable. The distinction between expert and competent-level patterns is based on their clinical significance and ease of identification [23, 25]. Hence, to achieve a clear differentiation between different pattern levels, several changes have been implemented. Firstly, general nuclear membrane (AC-11,12) and pleomorphic (AC-13,14) patterns, easily recognizable and clinically relevant, have been classified under the competent level, while identifying their specific subtypes still remains an expertise-level task. Secondly, the nuclear dense fine speckled (AC-2) and Topo I-like (AC-29) patterns on the scheme are placed closer to the homogeneous nuclear pattern (AC-1) to emphasize their similarity in staining both interphase nuclei and mitotic chromatin condensation. These alterations have led to the highlighting of a distinct nuclear dense fine speckled pattern (AC-2) at the competent level and a separate pattern – topoisomerase 1 (Topo I-like / AC-29) – at the expertise level [27, 28].

Fine speckled (AC-4) and large speckled (AC-5) patterns remain subtypes of nuclear speckled fluorescence at the expert level. Such categorization is more practical as it

aligns with the understanding that many laboratories do not differentiate between AC-4 and AC-5 but do differentiate between AC-2 and AC-29. Thirdly, the cytoplasmic discrete dots (AC-18) pattern is separated from the cytoplasmic dense fine speckled (AC-19) and cytoplasmic fine speckled (AC-20) into a distinct type of cytoplasmic fluorescence based on the visual difference between AC-18 and the more similar AC-19 and AC-20. The AC-18 pattern remains at the expert level [22, 29].

Also of importance is that a positive result of HEp-2 IIF with the AC-2 pattern (or some other rare patterns) may not necessarily reflect a «positive ANA test». Similar reasoning likely applies to other patterns such as centromere (AC-3), discrete nuclear dots (AC-6 and AC-7), nucleolar (AC-8, AC-9, and AC-10), CENP-F-like (AC-14), as well as certain patterns of cytoplasmic and mitotic apparatus. For instance, anti-centromere antibodies are detected in less than 2% and anti-nucleolar antibodies are found in less than 10% of sera with SLE, but when detected, they are usually associated with overlapping syndromes (i.e., presence of antibodies to PM/Scl and myositis, Reynaud's phenomenon).

Or the NuMA-like pattern (AC-26), which has been identified in some patients with SLE, yet more commonly observed in patients with Sjögren's syndrome. HEp-2 IIF patterns represent a wide spectrum of autoantibodies and their specific molecular targets, but only a minority of them are associated with SLE. Thus, generalizing any HEp-2 IIF pattern used as a criterion for classifying a patient as having SLE may be misleading since patterns associated with SLE (for example, AC-1 homogeneous nuclear or AC-5 nuclear large speckled) could be equally assessed as patterns unrelated to SLE (for example, nuclear dense fine speckled). A specific study aimed at determining the frequency of HEp-2 IIF patterns in a large cohort of SLE patients and appropriate controls should contribute to identifying which patterns should be considered a «benchmark» for SLE classification [30].

During the analysis of a large cohort of ANA tests, rare patterns were identified. The prevalence and clinical significance of these unusual patterns targeting the spindle mitotic apparatus (MSA) are currently insufficiently studied. According to retrospective studies, the most frequent anti-MSA patterns were nuclear mitotic apparatus (NuMA) and MSA-2. The NuMA pattern was associated with the highest ANA levels and was most commonly encountered in Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis

(RA) and SLE. Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) was linked to centrosome patterns ( $P < 0.001$ ), NuMA ( $P < 0.02$ ), and MSA-2 ( $P < 0.45$ ) [30, 31]. Such rare ANA subpatterns as mitotic spindle, cytoplasmic anti-mitochondrial antibodies, and discrete nuclear dots were more prevalent in women than in men and were most significantly associated with SLE and RA among the most common autoimmune diseases [32–34].

Despite the low detection rate of rare HEp-2 IIF patterns in the studied cohort, their prevalence in the search for unusual ANA patterns turned out to be higher than expected. Additionally, there are various autoantibodies of unknown significance that require further investigation [21, 35, 36]. In our opinion, it is worthwhile to conduct further studies to explore these patterns along with their corresponding antibodies to elucidate their roles and potential applications in clinical practice.

Studying antibodies against double-stranded DNA (dsDNA) in patients with SLE is interesting and promising. Their levels fluctuate depending on the activity of the pathological process and contribute to various internal organ damages, particularly in lupus nephritis. The discovery that antibodies against dsDNA have the capability to trigger the complement cascade, modulate gene expression, and induce fibrotic processes' activation is significant. Their involvement in the hydrolysis of DNA and peptides within cells is crucial for understanding the pathogenesis of SLE. Scientists believe that blocking these antibodies might prevent the progression of the pathological process, prompting research into antibodies against dsDNA as a therapeutic target in treating SLE [37–40].

Thus, in summary, achieving consensus on the nomenclature and definitions of HEp-2 IIF patterns to date enables the standardization of pattern descriptions across various laboratories. The integration of computer-assisted immunofluorescence microscopy (CAIFM) further enhances consistency in pattern designation [24, 41, 42]. Continuing the collection, refinement, and dissemination of information regarding the clinical significance of HEp-2 IIF patterns could significantly assist clinicians in expediting diagnostic searches, early detection, and treatment of patients with systemic connective tissue diseases, as well as in monitoring patients with atypical clinical presentations. Integration of HEp-2 IIF pattern information may also help identify novel prognostic factors for rheumatological diseases and refine diagnostic and treatment algorithms for patients of this category.

### Information about authors

**Kozak Natalia P.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: kozak.natalia@i.ua*  
ORCID: 0000-0002-3669-4847

**Krasenkova Tatiana V.** – MD, Assistant of Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: alushtanya@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-6007-5029

### Відомості про авторів

**Козак Наталія Петрівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішніх хвороб, стоматологічний факультет, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: kozak.natalia@i.ua*  
ORCID: 0000-0002-3669-4847

**Красенкова Тетяна Володимирівна** – асистент, кафедра внутрішніх хвороб, стоматологічний факультет, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: alushtanya@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-6007-5029

## ПОСИЛАННЯ

- Mierau R. Antinuclear antibodies without connective tissue disease: Antibodies against LEDGF/DSF70. *Z Rheumatol*. 2016;75(4):372-80. doi: 10.1007/s00393-016-0051-0.
- Peterson LK, Tebo AE, Wener MH, Cople SS, Fritzler MJ. Assessment of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence assay: report from a survey by the American Association of Medical Laboratory Immunologists. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(9):1489-97. doi: 10.1515/ccm-2019-1262.
- Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, et al. Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):1026-35. doi: 10.1002/art.41214.
- Tešija KA, Đerek L, Drvar V, Kozmar A, Gučo K. Assessment of antinuclear antibodies (ANA): National recommendations on behalf of the Croatian society of medical biochemistry and laboratory medicine. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(2):020502. doi: 10.11613/BM.2021.020502.
- Şener AG, Aydın N, Ceylan C, Kırdar S. Investigation of antinuclear antibodies in chronic hepatitis B patients. *Mikrobiyol Bul*. 2018;52(4):425-30. doi: 10.5578/mb.67262.
- Natorska J, Celińska-Löwenhoff M, Undas AI. High prevalence of antinuclear antibodies in patients following venous thromboembolism. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(6):827-32. doi: 10.17219/acem/78361.
- Bochorishvili E, Abramidze T, Gotua M. Evaluation of antinuclear antibodies in Georgian allergic patients polysensitized with cross reactive allergens. *Georgian Med News*. 2021;(318):105-09.
- Andrade LEC, Damoiseaux J, Vergani D, Fritzler MJ. Antinuclear antibodies (ANA) as a criterion for classification and diagnosis of systemic autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun*. 2022;5:100145. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100145.
- Irure-Ventura J, López-Hoyos M. The Past, Present, and Future in Antinuclear Antibodies (ANA). *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):647. doi: 10.3390/diagnostics12030647.
- Kumar Y, Bhatia A, Minz RW. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagn Pathol*. 2009;4:1. doi: 10.1186/1746-1596-4-1.
- Nashi RA, Shmerling RH. Antinuclear Antibody Testing for the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48(2):569-78. doi: 10.1016/j.rdc.2022.02.012.
- Rose T, Dörner T. Antinuclear antibodies in the diagnostics of rheumatic diseases. *Z Rheumatol*. 2020;79(5):447-58. doi: 10.1007/s00393-020-00802-6.
- Satoh M, Ceribelli A, Hasegawa T, Tanaka S. Clinical Significance of Antinuclear Antibodies: Biomarkers for Autoimmune Diseases, Malignancies, and others. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):210-39. doi: 10.1007/s12016-022-08931-3.
- Oliva Menacho JE, Arroyo-Acevedo JL, Oliva-Candela JA, García-Hjarles MA, Domínguez-Huarcaya L. Staining of antinuclear antibodies and antibodies against removable nuclear antigens in connective tissue diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(1):18-25. doi: 10.1016/j.aller.2019.07.002.
- Wu S, Liu F, Wang F, Huang J, Yin B, Huang M, et al. Evaluation of the Automated Indirect Immunofluorescence Test for Antinuclear Antibodies. *Ann Clin Lab Sci*. 2020;50(2):282-6.
- Li Z, Han R, Yan Z, Li L, Feng Z. Antinuclear antibodies detection: A comparative study between automated recognition and conventional visual interpretation. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(1):e22619. doi: 10.1002/jcla.22619.
- Sur LM, Floca E, Sur DG, Colceriu MC, Samasca G, Sur G. Antinuclear Antibodies: Marker of Diagnosis and Evolution in Autoimmune Diseases. *Lab Med*. 2018;49(3):62-73. doi: 10.1093/labmed/lmy024.
- Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo CW, Francescantonio PL, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Front Immunol*. 2015;6:412. doi: 10.3389/fimmu.2015.00412.
- Cha HJ, Hwang J, Lee LE, Park Y, Song JJ. The significance of cytoplasmic antinuclear antibody patterns in autoimmune liver disease. *PLoS One*. 2021;16(1):e0244950. doi: 10.1371/journal.pone.0244950.
- Lundgren MC, Sapkota S, Peterson DJ, Crosson JT. The antinuclear antibody dense fine speckled pattern and possible clinical associations: An indication of a proinflammatory microenvironment. *J Immunol Methods*. 2021;488:112904. doi: 10.1016/j.jim.2020.112904.
- Zou HY, Gu X, Yu WZ, Wang Z, Jiao M. Detection of serum antinuclear antibodies in lymphoma patients. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):16546-52. doi: 10.4238/2015.December.11.1.
- Chan EKL, von Mühlen CA, Fritzler MJ, Damoiseaux J, Infantino M, Klotz W, et al. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) in 2021-The 6th Workshop and Current Perspectives. *J Appl Lab Med*. 2022;7(1):322-30. doi: 10.1093/jalm/jfab140.
- Cinquanta L, Bizzaro N, Pesce G. Standardization and Quality Assessment Under the Perspective of Automated Computer-Assisted HEp-2 Immunofluorescence Assay Systems. *Front Immunol*. 2021;12:638863. doi: 10.3389/fimmu.2021.638863.
- Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PL, Fritzler MJ, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):879-89. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436.
- Alsubki R, Tabassum H, Alfawaz H, Alaql R, Aljaser F, Ansar S, et al. Association between antinuclear antibodies (ANA) patterns and extractable nuclear antigens (ENA) in HEp-2 cells in patients with autoimmune diseases in Riyadh, Saudi Arabia. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9(2):89-94. doi: 10.5582/iridr.2020.03012.
- von Mühlen CA, Garcia-De La Torre I, Infantino M, Damoiseaux J, Andrade LEC, et al. How to report the antinuclear antibodies (anti-cell antibodies) test on HEp-2 cells: guidelines from the ICAP initiative. *Immunol Res*. 2021;69(6):594-608. doi: 10.1007/s12026-021-09233-0.
- Andrade LEC, Klotz W, Herold M, Conrad K, Rönnelid J, Fritzler MJ, et al. International consensus on antinuclear antibody patterns: definition of the AC-29 pattern associated with antibodies to DNA topoisomerase I. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(10):1783-8. doi: 10.1515/cclm-2018-0188.
- Van Hoovels L, Broeders S, Chan EKL, Andrade L, de Melo Cruvinel W, et al. Current laboratory and clinical practices in reporting and interpreting anti-nuclear antibody indirect immunofluorescence (ANA IIF) patterns: results of an international survey. *Auto Immun Highlights*. 2020;11(1):17. doi: 10.1186/s13317-020-00139-9.
- Fang K, Li C, Wang J. An automatic immunofluorescence pattern classification framework for HEp-2 image based on supervised learning. *Brief Bioinform*. 2023;24(3):bbad144. doi: 10.1093/bib/bbad144.
- Betancur JF, Londoño A, Estrada VE, Puerta SL, Osorno SM, Loaiza A, et al. Uncommon patterns of antinuclear antibodies recognizing mitotic spindle apparatus antigens and clinical associations. *Med (Baltimore)*. 2018;97(34):e11727. doi: 10.1093/MD.000000000011727.
- Vermeersch P, Bossuyt X. Prevalence and clinical significance of rare antinuclear antibody patterns. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):998-1003. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.014.
- Nanda R, Gupta P, Patel S, Shah S, Mohapatra E. Uncommon antinuclear antibody patterns as diagnostic indicators. *Clin Biochem*. 2021;90:28-33. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.01.008.
- Betancur JF, Gómez-Puerta JA. Antinuclear antibodies mitotic patterns and their clinical associations. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):e63. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215428.
- Irure-Ventura J, Rodríguez C, Vergara-Prieto E, Vargas ML, Quirant B, Jurado A, et al. Rare immunofluorescence patterns of autoantibodies on HEp-2 cells defined by ICAP identify different autoimmune diseases in the absence of associated specificities: a Spanish multicentre study. *Rheumatol (Oxford)*. 2021;60(8):3904-12. doi: 10.1093/rheumatology/keaa831.
- Čerimagić A, Džananović N. Antinuclear antibodies (ANA) patterns in paraneoplastic cerebellar degeneration during the course of disease and treatment protocols – A case report. *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100034. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100034.
- Landon-Cardinal O, Baril-Dionne A, Hoa S, Meyer A, Leclair V, Bourré-Tessier J, et al. Recognising the spectrum of scleromyositis: HEp-2 ANA patterns allow identification of a novel clinical subset with anti-SMN autoantibodies. *RMD Open*. 2020;6(2):e001357. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001357.
- Lou H, Ling GS, Cao X. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: From immunopathology to therapeutic target. *J Autoimmun*. 2022;132:102861. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102861.
- Wang X, Xia Y. Anti-double Stranded DNA Antibodies: Origin, Pathogenicity, and Targeted Therapies. *Front Immunol*. 2019;10:1667. doi: 10.3389/fimmu.2019.01667.
- Al-Mughales JA. Anti-Nuclear Antibodies Patterns in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Their Correlation With Other Diagnostic Immunological Parameters. *Front Immunol*. 2022;13:850759. doi: 10.3389/fimmu.2022.850759.
- Radanova M, Vasilev V, Mihaylova G, Kosturkova M, Kishore U, Roumenina L. Autoantibodies against Complement Classical Pathway Components C1q, C1r, C1s and C1-Inh in Patients with Lupus Nephritis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9281. doi: 10.3390/ijms23169281.
- Atisha-Fregoso JY, Barlev AN, Calderon SA, Mackay MC, Aranow C, Diamond B. Patterns of ANA+ B cells for SLE patient stratification. *JCI Insight*. 2019;4(9):e127885. doi: 10.1172/jci.insight.127885.
- Choi MY, Chen I, Clarke AE, Fritzler MJ, Buhler KA, Urowitz M, et al. Machine learning identifies clusters of longitudinal autoantibody profiles predictive of systemic lupus erythematosus disease outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(7):927-36. doi: 10.1136/ard-2022-223808.

Стаття надійшла до редакції 09.01.2024. – Дата першого рішення 15.01.2024. – Стаття подана до друку 20.02.2024

# Зміни психологічного профілю та когнітивної функції у хворих на артеріальну гіпертензію, що перенесли COVID-19, під впливом лікування

О. В. Курята, О. І. Стаднік

Дніпровський державний медичний університет

На сьогодні надзвичайно актуальним є питання лікування та реабілітації хворих на COVID-19. Захворювання, що сколихнуло медичну спільноту, навіть після одужання пацієнта може мати серйозні наслідки для здоров'я в подальшому. Найбільше занепокоєння у постковідний період викликають доволі серйозні та довгострокові ускладнення (особливо у пацієнтів, що перенесли важку форму COVID-19), до яких належать: кардіоаскулярні (ураження серцевого м'яза, загострення та прогресія гіпертонічної хвороби), респіраторні, неврологічні (порушення відчуття смаку і запаху, порушення сну), психологічні (депресія, неспокій, перепади настрою).

У сучасній популяції фіксують зростання рівня когнітивних порушень. Вони носять багатofакторний характер, зокрема одним з таких патогенетичних факторів є артеріальна гіпертензія (АГ) та її ускладнення, частота постінсультних когнітивних порушень від легких до тяжких сягає 60% протягом першого року. З іншого боку, згідно зі спостереженнями, лікування АГ може знижувати ризик розвитку деменції. Результати аналізу даних засвідчили більшу поширеність когнітивних порушень у хворих на АГ у постковідний період, ніж у пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском (АТ), які не хворіли на COVID-19.

**Мета дослідження:** аналіз частоти тривожно-депресивних розладів та когнітивної функції у хворих на медикаментозно контрольовану АГ, які перенесли COVID-19, та оцінювання ефективності додаткового застосування комбінації L-карнітину, L-аргініну та коензиму Q10 у постковідний період.

**Матеріали та методи.** У проспективне одноцентрове дослідження було включено 53 пацієнта (24 жінки та 29 чоловіків) з діагнозом АГ на фоні медикаментозної антигіпертензивної терапії, які перенесли COVID-19. Для оцінювання тривожно-депресивних розладів та когнітивної функції було обрано анкетування (MMSE, SSS-8, PHQ-9). Учасників дослідження було розподілено на дві групи, які не відрізнялися за віком та статтю. У першій групі стандартне лікування було доповнено комбінацією L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10, пацієнти другої групи отримували стандартну терапію.

**Результати.** Зареєстровано додатковий ефект щодо поліпшення контролю АТ лише на тлі медикаментозної терапії в комплексі із комбінацією L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10, а також позитивний ефект щодо покращення клінічного стану хворих на АГ, відновлення психологічного стану після перенесеної респіраторної інфекції SARS-COV-2.

**Висновки.** У хворих на АГ, які перенесли COVID-19, в умовах медикаментозного контролю АТ часто виявляють психологічні зміни та порушення когнітивної функції. Використання комбінації L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 у складі комплексної терапії сприяло більш ефективному відновленню психологічних та когнітивних порушень, поліпшенню суб'єктивного стану хворих на тлі додаткового позитивного впливу щодо контролю АТ та частоти серцевих скорочень.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, COVID-19, постковідний період, когнітивна функція, тривожно-депресивні розлади, L-аргінін, L-карнітин, коензим Q10, артеріальний тиск.

## Changes in psychological profile and cognitive function in patients with arterial hypertension who have suffered from COVID-19 under the influence of treatment

O. V. Kuryata, O. I. Stadnik

Today, the issue of treatment and rehabilitation of patients with COVID-19 is extremely relevant. A disease that has shaken the medical community, even after the patient recovers, can have serious consequences for health in the future. The greatest concern in the post-covid period is caused by rather serious and long-term complications (especially in patients who have experienced a severe form of COVID-19), which include: cardiovascular (damage to the heart muscle, exacerbation and progression of hypertension), respiratory, neurological (disturbance of sensation taste and smell, sleep disorders), psychological (depression, anxiety, mood swings) outcomes.

In the modern population, there is an increased level of cognitive disorders. They have multifactorial nature, in particular, one of such pathogenetic factors is arterial hypertension (AH) and its complications, the frequency of post-stroke cognitive impairment from mild to severe grade reaches 60% during the first year. On the other hand, according to observations, treatment of AH can reduce the risk of dementia development. The results of the data analysis showed a higher prevalence of cognitive impairment in patients with AH in the post-epidemic period than in patients with elevated blood pressure (BP) who did not suffer from COVID-19.

**The objective:** to analyze the frequency of anxiety-depressive disorders and cognitive function in patients with medically controlled AH who experienced COVID-19, and to evaluate the effectiveness of additional use of a combination of L-carnitine, L-arginine and coenzyme Q10 in the post-covid period.

**Materials and methods.** 53 patients (24 women and 29 men) with a diagnosis of AH who treated with drug antihypertensive therapy and who recovered from COVID-19, were included in a prospective single-center study. Questionnaires (MMSE, SSS-8, PHQ-9) were chosen to assess anxiety-depressive disorders and cognitive function. The study participants were divided into two groups that did not differ in age and gender. In the first group standard treatment was added with a combination of L-arginine, L-carnitine and coenzyme Q10, the patients in the second group received standard therapy.

**Results.** An additional effect on improved BP control only when used drug therapy in a complex with a combination of L-arginine, L-carnitine and coenzyme Q10 was determined, as well as a positive effect on improved the clinical condition of patients with AH, restoration of the psychological state after a recovery from respiratory infection SARS-COV-2.

**Conclusions.** The patients with AH who have suffered from COVID-19 often have psychological changes and impaired cognitive function under the conditions of medical BP control. The use of a combination of L-arginine, L-carnitine and coenzyme Q10 as part of complex therapy contributed to a more effective recovery of psychological and cognitive disorders, improvement of the subjective condition of patients due to the additional positive effect on the control of BP and heart rate.

**Keywords:** arterial hypertension, COVID-19, post-covid period, cognitive function, anxiety-depressive disorders, L-arginine, L-carnitine, coenzyme Q10, blood pressure.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найбільш розповсюджених хронічних захворювань людини, поширеність якого становить 30–35% у популяції, із суттєвим підвищенням частоти захворюваності з віком [7, 8]. Чим вищий рівень артеріального тиску (АТ), тим вищий ризик виникнення мозкового інсульту (МІ) [9, 22], транзиторних ішемічних атак (ТІА), інфаркту міокарда [9]. Довготривала АГ спричинює ураження органів-мішеней, таких, як серце, нирки, сітківка ока або речовини головного мозку, що зі свого боку призводить до важких наслідків, а саме: ниркової недостатності [23], когнітивної дисфункції, серцевої недостатності [8, 9].

У сучасній популяції фіксують зростання рівня когнітивних порушень, які носять багатофакторний характер [1, 24]. Одним з таких факторів є АГ [24] та її ускладнення, а частота постінсультних когнітивних порушень (від легких до тяжких) сягає 60% протягом першого року [16]. З іншого боку, згідно зі спостереженнями, лікування АГ сприяє зменшенню ризиків розвитку деменції [10]. Під час аналізу даних було встановлено більш високу вірогідність когнітивних порушень у хворих у постковідний період, ніж у пацієнтів з підвищеним АТ, що не хворіли на COVID-19 [18].

У ході вивчення впливу епідемії коронавірусу на психічне здоров'я, особливо людей похилого віку, було проаналізовано 19 досліджень, проведених у Китаї, Іспанії, Італії, Ірані, США, Туреччині, Непалі і Данії. У результаті у пацієнтів з COVID-19 та у постковідний період виявлено симптоми психологічного дистресу (38%), тривоги (50,9%), депресії (48,3%) та посттравматичного синдрому (53,8%) [17]. Відомо, що COVID-19 обумовлює ураження нервової системи, у постковідний період у багатьох пацієнтів реєструють скарги на слабкість, погіршення пам'яті, зниження настрою та працездатності, здатності до навчання [1, 2]. Таким чином формується пул пацієнтів, у яких депресивні розлади та когнітивна дисфункція можуть бути спричинені декількома чинниками – АГ та перенесеним захворюванням, викликаним вірусом SARS-COV-2 [10, 12].

Частина пацієнтів після COVID-19 відновлюються повністю, але деякі хворі мають довготривалий та складний, а іноді неповний період відновлення після хвороби і потребують більш складної та багатофакторної реабілітації [12]. Враховуючи, що рекомендації до антигіпертензивної терапії при лікуванні COVID-19 та у постковідний період не відрізняються від існуючих при ефективному контролі АТ [1], актуальним є

вивчення можливостей фармакологічної терапії [25] під час реабілітації у постковідний період з метою поліпшення клінічного стану хворих, зниження розвитку психологічних розладів, когнітивної дисфункції.

**Мета дослідження:** вивчення частоти тривожно-депресивних розладів та когнітивної функції у хворих на медикаментозно контрольовану АГ, які перенесли COVID-19, та оцінювання ефективності додаткового використання комбінації L-карнітину, L-аргініну та коензиму Q10 у постковідний період.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведено на базі Дніпровського державного медичного університету. У дослідження було включено лише пацієнтів з діагнозом АГ, встановленим на догоспітальному етапі (у сімейного лікаря, амбулаторно) та які мали медикаментозно підібрану антигіпертензивну терапію на попередніх етапах [8, 10] згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ України [7].

Враховуючи потенційну небезпеку виникнення ортостатичних реакцій у постковідний період, певним хворим сімейними лікарями було призначено монотерапію АГ з наступною її корекцією за потреби. Так, серед усіх хворих комбіновану антигіпертензивну терапію (інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) + блокатори кальцієвих каналів (БКК)) отримували 26 (49%) пацієнтів: 14 осіб у першій групі та 12 – у другій групі; сартани – 13 (24,5%) пацієнтів: 5 осіб у першій групі, 8 – у другій; β-блокатори – 4 (7,5%) пацієнти: по 2 пацієнти у кожній із груп; комбіновану трикомпонентну терапію (ІАПФ + БКК + діуретики) – 10 (18,8%) пацієнтів: 6 та 4 осіб відповідно.

Суттєвої різниці між медикаментозними групами препаратів для лікування АГ у пацієнтів першої та другої групи не було.

У дослідження було залучено 53 пацієнта: 24 (45,2%) жінки, середній вік яких становив  $70,1 \pm 0,23$  року, та 29 (54,7%) чоловіків, середній вік яких становив  $72,4 \pm 0,41$  року. Від COVID-19 вакциновано 21 (41,2%) хворий, з них 11 (52,3%) вакциновані однією дозою вакцини, 6 (28,6%) – двома дозами і 4 (19%) хворих мали щеплення однією бустерною вакциною.

*Критерії включення пацієнтів у дослідження:*

- АГ (АТ <140/90 мм рт.ст. на фоні медикаментозної терапії);
- вік 40–75 років;

- документально підтверджений перенесений COVID-19 (від 3 до 12 міс) або перенесена пневмонія в період пандемії COVID-19 з визначеним подальшим високим титром IgG;
- інформаційна згода пацієнта на участь у дослідженні.

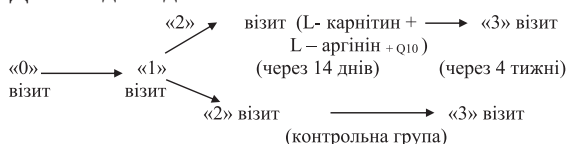
**Критерії виключення:**

- тяжкий госпітальний перебіг COVID-19, перебування у відділенні інтенсивної терапії;
- підтвержені гострі стани (інфаркт міокарда, інсульт головного мозку, транзиторні ішемічні атаки, тромбоемболічні ускладнення внаслідок перенесеного COVID-19, тромбози артерій будь-якої локалізації);
- підтверджений міокардит, гіпотиреоз, нефрит (ШКФ нижче 60 мл/хв), онкологічні захворювання;
- використання інших медичних препаратів, що можуть впливати на досліджувані параметри;
- важкі психічні та психологічні стани;
- пацієнти з когнітивними порушеннями або захворюваннями, що можуть впливати на когнітивну функцію (за даними амбулаторних карт).

Дослідження хворих включало: клінічне обстеження, загальне дослідження крові та сечі, електрокардіограма, щоденник пацієнта контролю АТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС). Для оцінювання когнітивної функції було використано коротке дослідження психічного стану (MMSE) та шкалу соматичних симптомів (SSS-8) [15], для діагностики соматизації психічних порушень – шкалу депресії (PHQ-9) [15]. Пацієнти, результати обстеження яких входили в межі діапазону від «легкої депресії» до «помірної депресії», були включені у дослідження. Хворі, за результатами тестування у яких було виявлено депресію «середньої тяжкості» та «тяжку», у дослідженні участі не брали, їм було рекомендовано консультацію психолога.

Хворих було розподілено сліпим методом на дві групи із залученням в лікування комбінації L-аргініну (4000 мг), L-карнітину (600 мг), коензиму Q-10 (7 мг) на тлі терапії АГ [8, 9]. Тривалість активного спостереження становила 14 днів, загальна тривалість спостереження – понад 1 міс. Під час спостереження проводили контроль АТ, додаткове антигіпертензивне лікування призначали за рішенням сімейного лікаря [7, 11].

**Дизайн дослідження:**



«0» візит: отримання інформаційної згоди, загальне клінічне обстеження.

**«1» візит:**

- відбір пацієнтів, що відповідають критеріям включення в дослідження,
- призначення препарату сліпим методом,
- реєстрація показників психологічного стану,
- визначення когнітивної функції, АТ, ЧСС.

**«2» візит:**

- обстеження через 14 днів – повторне психологічне тестування,
- контроль АТ, ЧСС.

**«3» візит:**

- телефонний дзвінок до пацієнта для отримання даних щодо скарг, даних вимірювання АТ, ЧСС (через 4 тиж).

Дослідження схвалені комісією з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету (Протокол №14 від 06.12.2023 р.) відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Статистичне оброблення даних проведено з використанням пакету статистичних програм MS Excel. Для порівняння кількісних даних груп пацієнтів використовували U-критерій Манна–Уїтні, для опису даних застосовували середнє значення та середньоквадратичне відхилення ( $M \pm \sigma$ ), а також стандартну похибку (р). Достовірними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки, що менша за  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Пацієнти груп обстеження не відрізнялись за віком та статтю. Середній рівень систолічного артеріального тиску (САТ) у першій групі становив  $141,5 \pm 5,3$  мм рт. ст., діастолічного (ДАТ) –  $91,6 \pm 6,9$  мм рт.ст., у другій групі САТ і ДАТ становили  $140,8 \pm 6,3$  мм рт.ст. та  $90,7 \pm 5,8$  мм рт.ст. відповідно (табл. 1).

У 8 (15%) пацієнтів діагностовано ожиріння II ступеня ( $35 < \text{ІМТ} < 39,9$ ), у 6 (11,3%) – ожиріння I ступеня ( $30 < \text{ІМТ} < 34,9$ ), у 12 (22,6%) хворих фіксували надмірну масу тіла ( $25 < \text{ІМТ} < 29,9$ ), у 27 (50,9%) осіб – нормальну ( $18,5 < \text{ІМТ} < 28,9$ ).

На початку дослідження у пацієнтів спостерігалась наступна симптоматика:

- головний біль – у 28 (52,8%) пацієнтів: у 15 (53,6%) осіб першої групи та у 13 (52%) – другої групи;
- скарги на швидку втомлюваність – у 49 (92,4%) пацієнтів: у 26 (92,8%) осіб першої групи та у 23 (92%) – другої групи;
- зниження настрою фіксували у 53 (100%) хворих (табл. 2).

Таблиця 1

**Характеристика обстежених пацієнтів у вихідному стані**

Показник	Перша група, n=28	Друга група, n=25
Середній вік (років), $M \pm \sigma$	$71,3 \pm 0,82$	$70,1 \pm 0,62$
Жінки	13 (46,4%)	11 (44%)
Чоловіки	15 (53,5%)	14 (56%)
САТ, мм рт.ст.	$141,5 \pm 5,3$	$140,8 \pm 6,3$
ДАТ, мм рт.ст.	$91,6 \pm 6,9$	$90,7 \pm 5,8$
ЧСС, за 1 хв	$77,3 \pm 7,9$	$77,1 \pm 6,3$
ЧД, за 1 хв	$20 \pm 2,5$	$19 \pm 1,7$



Таблиця 2

Частота виникнення симптомів у групах спостереження, %

Симптом	Перша група, n=28			Друга група, n=25		
	На початку дослідження	Наприкінці активного дослідження	Через 3 міс	На початку дослідження	Наприкінці активного дослідження	Через 3 міс
Головний біль	15 (53,6)	6 (21,4)	3 (10,7)	13 (52)	8 (32)	5 (20)
Втома	26 (92,8)	8 (28,5)	3 (10,7)	23 (92)	11 (44)	8 (32)
Знижений настрій	28 (100)	9 (32,1)	5 (17,8)	25 (100)	11 (44)	6 (24)

Таблиця 3

Показники загального дослідження крові

Показник	Перша група, n=28		Друга група, n=25	
	На початку дослідження	Наприкінці активного дослідження	На початку дослідження	Наприкінці активного дослідження
Нв, г/л	131±2,1	129±1,7	135±1,2	131±1,5
Ер, ×10 <sup>12</sup>	4,1±1,0	4,3±0,8	4,2±1,2	4,2±0,8
АЛТ, Од/л	18,5±0,85	19,0±0,83	19,7±0,78	18,7±0,81
АСТ, Од/л	23±0,98	21,7±0,87	22,3±0,85	22,0±0,9
Креатинін, мкмоль/л	103,3±13	104,3±6,910	107,3±10	106,2±11
Глюкоза, ммоль/л	5,48±0,5	5,17±0,3	5,37±0,4	5,32±0,3

Примітки: Нв – гемоглобін; Ер – еритроцити; АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза.

Наприкінці активного спостереження як у першій, так і в другій групі зменшилась вираженість симптомів: інтенсивність головного болю – у 9 (60%) пацієнтів першої та у 5 (38,4%) осіб другої групи. Водночас кількість пацієнтів, що мали зниження настрою на початку спостереження, суттєво знизилась: у першій групі на 19 (67,8%) осіб, у другій – на 14 (56%) пацієнтів.

Було проаналізовано показники загального аналізу крові на початку лікування хворих та наприкінці активного спостереження у першій та другій групах (табл. 3).

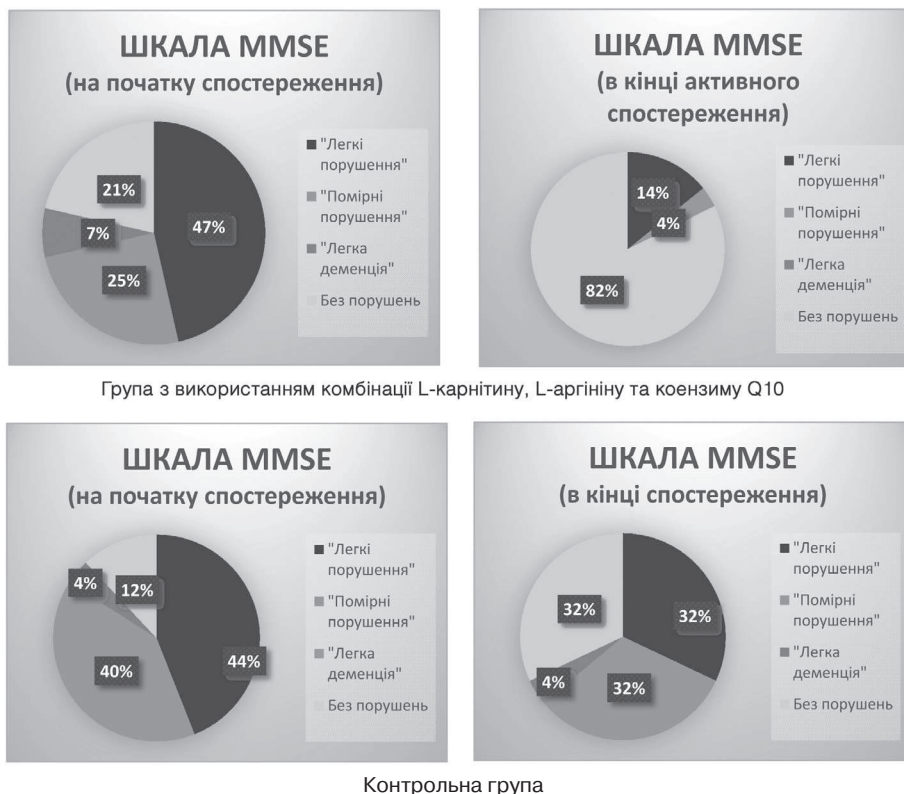
Суттєвого впливу терапії на показники загального аналізу крові у хворих у першій та другій групах зареєстровано не було.

Додатковий ефект щодо поліпшення контролю АТ був зареєстрований лише на тлі комплексної медикаментозної терапії із застосуванням комбінації L-карнітину, L-аргініну та коензиму Q10: відзначено зниження САТ на 4,3%, ДАТ – на 4,1% порівняно з вихідним рівнем. При контрольному дослідженні (3-й візит), зниження САТ і ДАТ у цих пацієнтів становило 3,9% та 3,6% відповідно (рис. 1).



Рис. 1. Показники АТ

Примітка: \* – зниження АТ достовірно порівняно з початком дослідження (p<0,05).



**Рис. 2. Динаміка показника когнітивної функції**

Зареєстрований також ефект зниження ЧСС у першій групі на 7,4% проти другої групи. Один пацієнт на повторний огляд не прийшов.

Дослідження когнітивної функції за шкалою MMSE у 28 пацієнтів першої групи виявило: у 6 (21,4%) – «без порушень», у 13 (46,4%) – «легкі когнітивні порушення»; у 7 (25%) – «помірні когнітивні порушення»; у 2 (7,1%) – «легка деменція»; у 3 (12%) пацієнтів другої групи – «без порушень», в 11 (44%) – «легкі когнітивні порушення», у 10 (40%) – «помірні когнітивні порушення», в 1 (4%) – «легка деменція» (рис. 2).

Наприкінці періоду спостереження у першій групі було отримано наступні результати: у 22 (78,5%) порушень не виявлено, у 4 (14,2%) – «легкі когнітивні порушення»; в 1 (3,5%) – «помірні когнітивні порушення»; у другій групі: у 8 (32%) порушень не виявлено; «легкі когнітивні порушення» – у 8 (32%); «помірні когнітивні порушення» – у 8 (32%); «легка деменція» – в 1 (4%) пацієнта (див. рис. 2).

За шкалою РНQ-9 виявлено наступні ознаки: «мінімальна депресія» – у 19 (67,8%) пацієнтів першої групи, «легка депресія» – у 5 (17,8%), «помірна депресія» – у 4 (14,2%); у другій групі «мінімальна депресія» зареєстрована у 18 (72%) пацієнтів, «легка депресія» – у 3 (12%), «помірна депресія» – у 4 (16%) (рис. 3).

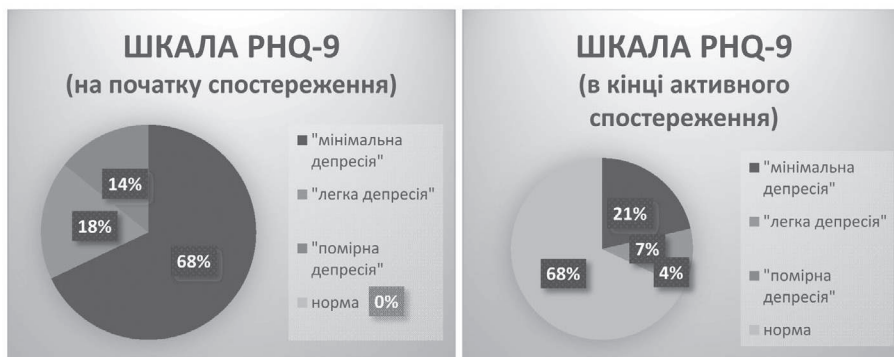
Наприкінці активного спостереження у пацієнтів з груп дослідження зареєстровано наступні показники: у 19 (67,8%) пацієнтів – депресії не виявлено, «мінімальна депресія» – у 6 (21,4%), «легка депресія» – у 2 (7,1%), «помірна депресія» – в 1 (3,5%) пацієнта; у контрольній групі: у 14 (56%) пацієнтів депресії не

виявлено, «мінімальна депресія» – у 9 (36%), «легка депресія» – в 1 (4%), «помірна депресія» – в 1 (4%). Кількість пацієнтів без ознак депресії у першій групі виявлено на 11,8% вище, ніж у другій (див. рис. 3).

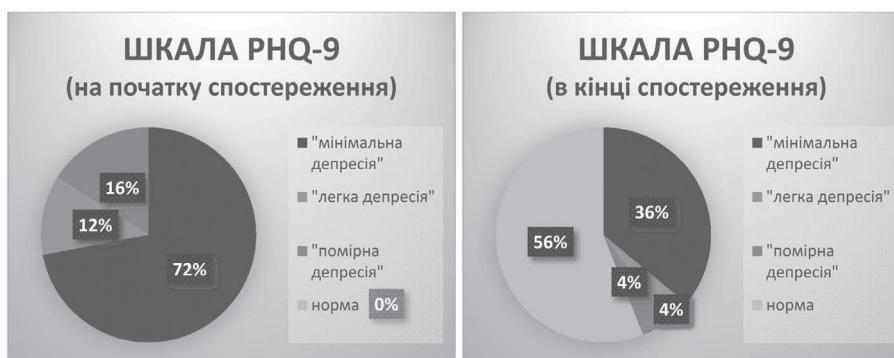
За шкалою SSS-8 у першій групі виявлено «мінімальний дискомфорт» – у 4 (14,2%) хворих, «низький дискомфорт» – у 8 (28,5%), «середній дискомфорт» – у 13 (46,4%), «високий дискомфорт» – у 2 (7,1%), «дуже високий дискомфорт» – в 1 (3,5%) пацієнта; у хворих контрольної групи показники становили: «мінімальний дискомфорт» – у 3 (12%); «низький дискомфорт» – у 8 (32%), «середній дискомфорт» – у 10 (40%), «високий дискомфорт» – у 3 (12%), «дуже високий дискомфорт» – в 1 (4%) (рис. 4).

Наприкінці періоду спостереження у пацієнтів, які вживали комбінацію L-аргініну, L-карнітину та коензиму Q10 «мінімальний дискомфорт» визначено в 1 (3,5%) хворого, «низький дискомфорт» – у 4 (14,2%), «середній дискомфорт» – у 5 (17,8%), «високий дискомфорт» – в 1 (3,5%), «дуже високий дискомфорт» – не виявлено; у другій групі «мінімальний дискомфорт» зареєстровано в 1 (4%) пацієнта, «низький дискомфорт» – у 5 (20%), «середній дискомфорт» – у 4 (16%), «високий дискомфорт» – в 1 (4%), «дуже високий дискомфорт» у пацієнтів не виявлено (див. рис. 4).

Пріоритетне поліпшення психологічного стану у хворих на контрольовану АГ у постковідний період на тлі додаткової медикаментозної терапії з використанням L-карнітину та L-аргініну та коензиму Q10 зареєстровано за шкалою MMSE, а саме: зменшення кількості осіб з «легкими порушеннями» когнітивної



Група з використанням комбінації L-карнітину, L-аргініну та коензиму Q10

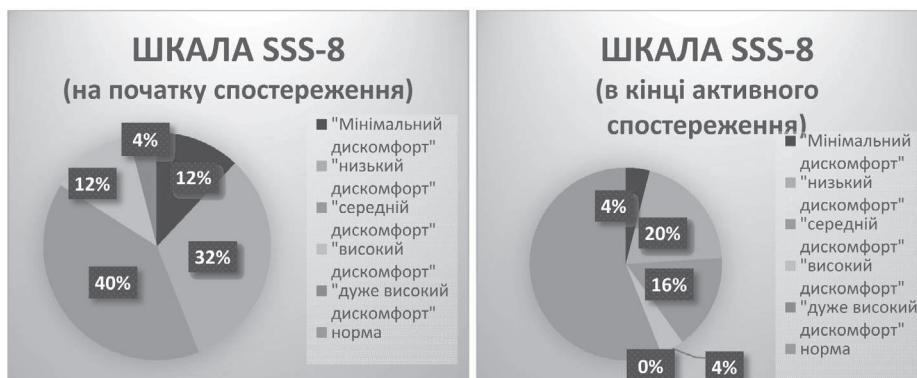


Контрольна група

**Рис. 3. Динаміка показника тривожно-депресивних розладів (контрольна група)**



Група з використанням комбінації L-карнітину, L-аргініну та коензиму Q10



Контрольна група

**Рис. 4. Динаміка показника загального стану пацієнта (контрольна група)**

функції на 19,2%, з «помірними порушеннями» – на 19,1% проти контрольної групи.

За шкалою депресії (PHQ-9) у першій групі нормалізація стану наприкінці активного спостереження була на 17,8% краще, ніж у контрольній групі, а за шкалою соматичних симптомів (SSS-8) зміна показників під впливом лікування пацієнтів на тлі терапії L-карнітином, L-аргініном та коензимом Q10 були вищими на 8,4% та 12,5% при «мінімальному та низькому дискомфорті» проти контрольної групи.

Отже, у хворих на АГ у постковідний період оцінювання когнітивної функції та тривожно-депресивних розладів за допомогою шкал MMSE, PHQ-9, SSS-8 має клінічний сенс [15]. Це дає можливість виявляти порушення та впроваджувати ефективніші реабілітаційні заходи.

Обраний проміжок часу для проведення дослідження є періодом для додаткової фармакологічної реабілітації пацієнтів, що перенесли COVID-19. Для цього дослідження було обрано саме комбінацію L-карнітину, L-аргініну та коензиму Q10 з наступних причин:

- відсутність взаємодії з антигіпертензивними препаратами;
- теоретично очікуваний позитивний ефект при лікуванні даної категорії пацієнтів, який може бути обумовлений механізмами дії цих сполук.

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) обумовлює розвиток запальних процесів та тромбоутворення, що супроводжується гіперкоагуляцією, підвищенням процесів фібринолізу, що супроводжується зниженням продукції оксиду азоту (NO), підвищенням адгезії тромбоцитів [5]. Зниження синтезу попередника NO (L-аргініну) викликає посилену відповідь на дію вазоконстрикторів [12]. З іншого боку, екзогенне надходження L-аргініну як субстрату для синтезу NO може попереджати розвиток ендотеліальної дисфункції [13, 18]. Саме тому наразі зростає інтерес до препаратів, які виконують функцію мембрано- та ендотеліопротекторів, інгібіторів каталітичних ферментів, які також можуть бути донаторами оксиду азоту [13].

L-карнітин зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження, чинить нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію, сприяє зменшенню ішемії міокарда та обмеженню інфарктно-залежної зони, знижує вміст у крові холестерину, стимулює клітинний імунітет, підвищує концентрацію уваги [13, 14]. Слід зауважити також протективну дію L-карнітину на мітохондрії нейронів. Нейропротективна дія відзначається не тільки в умовах гострого, а й хронічного ураження головного мозку [8]. Також L-карнітин

справляє протективну та відновлювальну дію на кардіоміоцити при токсичному їх ураженні медичними препаратами [22].

Комбінація L-карнітину і коензиму Q10 взаємопотенціюється [25]. Коензим Q10 посідає ключове місце в низці внутрішньоклітинних антиоксидантів, запобігає формуванню мітохондріальної дисфункції [27]. Коензим Q10 координує роботу L-карнітину і сприяє більш ефективному утворенню АТФ. Комбінація L-карнітину і коензиму Q10 сприяє активації компенсаторних цитозольно-мітохондріальних шунтів і збільшенню вмісту АТФ, утилізації вільних жирних кислот, запобігає накопиченню лактату і гальмує утворення вільних радикалів в умовах екстремального фізичного навантаження [26].

L-карнітин і коензим Q10 у поєднанні проявляють мітопротективні властивості і захищають мітохондрії від ушкодження вільними радикалами [25]. Комбінація L-карнітину і коензиму Q10 в експерименті при екстремальних і фізичних навантаженнях проявляє кардіопротективні властивості, покращує скоротливу функцію серця, зменшує ішемічні ушкодження міокарда [25, 26].

Отже, запропонована комбінація L-аргініну, L-карнітину і коензиму Q10 у дослідженні має додаткові позитивні властивості щодо поліпшення клінічного стану хворих на АГ, контролю АТ, відновлення психологічного профілю після перенесеної респіраторної інфекції SARS-COV-2.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на АГ, що перенесли COVID-19, в умовах медикаментозного контролю АТ часто виявляють психологічні зміни (виникнення депресій і психологічного дискомфорту різного ступеня) та порушення когнітивної функції.

2. Використання комбінації L-карнітину, L-аргініну та коензиму Q10 у складі комплексного лікування хворих на АГ після перенесеного COVID-19 сприяло більш ефективному відновленню психічних та когнітивних порушень, поліпшенню суб'єктивного стану хворих на тлі додаткового позитивного впливу щодо контролю АТ та ЧСС.

*Обмеження дослідження.* Спостереження є одноцентровим дослідженням із включенням обмеженої кількості пацієнтів.

*Перспективи дослідження.* Подальші дослідження щодо медикаментозних заходів при реабілітації хворих у постковідний період.

## Відомості про авторів

**Курята Олександр Вікторович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб та клінічної імунології, Дніпровський державний медичний університет; тел.: (098) 010-78-96. *E-mail:* 404@dnu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-7642-0077

**Стаднік Олександр Ігорович** – аспірант, кафедра внутрішньої медицини 2, фтизіатрії, професійних хвороб та клінічної імунології, Дніпровський державний медичний університет; тел.: (066) 734-89-53. *E-mail:* dr.alex.stadnik86@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8253-5524

## Information about authors

**Kuryata Oleksandr V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Phthiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology, Dnipro State Medical University; tel.: (098) 010-78-96. *E-mail:* 404@dmu.edu.ua  
ORCID: 0000-0001-7642-0077

**Stadnik Oleksandr I.** – MD, PhD-student, Department of Internal Medicine 2, Phthiology, Occupational Diseases and Clinical Immunology, Dnipro State Medical University; tel.: (066) 734-89-53. *E-mail:* dr.alex.stadnik86@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-8253-5524

## ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Post COVID-19 condition (Long COVID) [Internet]. WHO News release. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/srilanka/news/detail/16-10-2021-post-covid-19-condition>.
- Zhao M, Wang M, Zhang J, Ye J, Xu Y, Wang Z, et al. Advances in the relationship between coronavirus infection and cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110230. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110230.
- Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a meta-analysis. *CMAJ.* 2016;188(3):E53-63. doi: 10.1503/cmaj.150535.
- Vindegard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun.* 2020;89:531-42. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.048.
- Kotuzhynska SG, Umanskiy DA. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of vascular accidents in cardiovascular diseases. *Zaporozhye Med J [Internet].* 2017;4. doi: 10.14739/2310-1210.2017.4.105305.
- Barna OM, Sirik VO, Hdyria OV. L-arginine: new possibilities for use. *Liky Ukrainy.* 2018;(3)(219):25-6. doi: 10.37987/1997-9894.2018.3(219).198445.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, emergency, and secondary (specialized) medical care. Arterial hypertension [Internet]. 2012. Order No. 384. 2012 May 24. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384\\_2012ykpm\\_d\\_ag.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384_2012ykpm_d_ag.pdf).
- Voloshina OB, Zbitneva VO, Zubok EA, Balashova IV, Lysyi IS, Dukova OR, et al. Features of arterial hypertension in patients with concomitant diabetes in the post-COVID period. *Lviv Clin Bull.* 2022;1(37) - 2(38):75-80. doi: 10.25040/lkv2022.01-02.075.
- Kuryata A, Grechanyk M. Correction of endothelial functional status as a potential target in patients with cardiovascular disease and metabolic disorders. *Endokrynol.* 2020;25(2):119-27. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25.2.119.
- Weich S. Mental health after covid-19. *BMJ.* 2022;376:326. doi: 10.1136/bmj.o326.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(2):115-23. doi: 10.1007/s40292-022-00506-9.
- 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.
- Pekala J, Patkowska-Sokola B, Bodkowski R, Jamroz D, Nowakowski P, Lochyński S, et al. L-carnitine-metabolic functions and meaning in humans life. *Curr Drug Metab.* 2011;12(7):667-78. doi: 10.2174/138920011796504536.
- Chaban OS, Hustova OO, Trachuk LE, Assonov DO. Practical psychosomatics: Diagnostic scales: study guide. 2nd edition. Kyiv: «Medknyga Publishing House»; 2019. 112 p.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810-52. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
- Ukrinform. How COVID-19 affects the psyche of people [Internet]. 2021. Available at: <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3357668-ak-covid19-vplivae-napsihiku-ludeji.html>.
- Petersen EL, Goßling A, Adam G. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1124-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab914.
- Delage B. Vitamin B6 [Internet]. Linus Pauling Institute Oregon State University. 2014. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-B6>.
- Pak AI, Shevchuk OO, Paliy SM, Selskiy BP, Korda MM. Endothelial dysfunction in COVID-19: A literature review. *Ukr. Med Chasopys.* 2021;143(3):7. doi: 10.32471/umj.1680-3051.143.208852.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1157-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031.
- Ivanov D, Kuryata O, Garmysh I. Renin angiotensin-aldosterone system blockers: chronic kidney disease and cardiovascular risk. *Kidneys.* 2021;7(2):81-90. doi: 10.22141/23071257.7.2.2018.127393.
- Mancia G, Omboni S, Chazova I, Coca A, Giererd X, Haller H, et al. Effects of the lercanidipine-enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database. *J Hypertens.* 2016;34(1):139-48. doi: 10.1097/HJH.0000000000000767.
- L-carnitine and Coenzyme Q10 in Relation to Oxidative Stress, Antioxidant Enzymes Activities, Inflammation, and Risk of Coronary Artery Disease [Internet]. *ClinicalTrials.gov.* 2021. Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01819701>.
- Lee BJ, Lin YC, Huang YC, Ko YW, Hsia S, Lin PT. The relationship between coenzyme Q10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary artery disease. *Scie World J.* 2012;2012:792756. doi: 10.1100/2012/792756.
- Chu SD, Tran MT. Anticoagulation Overdose when Receiving Anticoagulant Therapy Vitamin K Antagonists Who Have Use of the Coenzyme Q10: A Review of the World's Medicine. *J Re Attach Ther Dev Divers.* 2023;6(1):535-8.

Стаття надійшла до редакції 26.12.2023. – Дата першого рішення 29.12.2023. – Стаття подана до друку 31.01.2024

# Клінічний погляд на сказ: опис випадку та стратегії надання допомоги

Д. В. Палій, Г. О. Мохній, О. О. Войналович

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Інформація, надана у статті, є корисною для широкого спектра медичних працівників, зокрема лікарів-інфекціоністів, епідеміологів, травматологів, сімейних лікарів, а також студентів медичних університетів.

Сказ – це висококонтагіозне та невиліковне вірусне захворювання, яке вражає центральну нервову систему, що призводить до важкого енцефаліту. Це захворювання поширене у 150 країнах і територіях світу на всіх континентах, крім Антарктиди. Хоча вірус може бути наявний у різних ссавців, проте основними резервуарами в дикій природі є два специфічних роди. Найбільш глобальну загрозу представляють скажені собаки.

У статті проведено аналіз поточної ситуації щодо сказу в Україні з особливим акцентом на Вінницькій області. Збираючи інформацію про поширеність випадків сказу та аналізуючи медичну документацію госпіталізованого пацієнта, ми прагнемо підвищити обізнаність щодо тяжкості цього захворювання та висвітлити заходи профілактики.

Клінічний випадок, представлений у цьому дослідженні, слугує засобом привернути увагу до проблеми поширення сказу. Розповідаючи про цей випадок, ми вважаємо за доцільне поінформувати громадськість про страхотливі наслідки хвороби та сприяти профілактичним заходам.

Вирішення цього питання вимагає багатоаспектного підходу. Для ефективної боротьби з поширенням сказу необхідно переглянути діючі обмеження та заборони полювання на всій території України, зокрема у Вінницькій області. Крім того, слід приділяти більшу увагу інформуванню населення через засоби масової інформації та посиленню профілактичної роботи медичних працівників. Доцільно посилити контроль за вакцинацією домашніх тварин, оскільки це може значно сприяти запобіганню передачі вірусу. Водночас вкрай важливо забезпечити достатню кількість вакцини проти сказу та імуноглобуліну для ефективного лікування та запобігання подальшим випадкам.

**Ключові слова:** сказ, ссавці, гідрофобія, вакцина, імуноглобулін.

## Rabies clinical perspective: case description and care strategies

D. V. Palii, H. O. Mohnyii, O. O. Voinalovych

The information in the article is useful for a wide range of medical professionals, including infectious disease physicians, epidemiologists, traumatologists, family doctors, as well as medical university students.

Rabies is a highly contagious and incurable viral disease that affects the central nervous system that leads to severe encephalitis. This disease is common in 150 countries and territories of the world on all continents except Antarctica. Although the virus can be present in a variety of mammals, the main reservoirs in the wild nature are two specific genera. The most global threat is rabid dogs. The article analyzes the current situation regarding rabies in Ukraine, with a special emphasis on the Vinnytsia region. By collecting information on the prevalence of rabies cases and analyzing medical records of hospitalized patients, we aim to raise awareness of the severity of the disease and highlight prevention measures.

The clinical case presented in this study is a tool to draw attention to the problem of the spread of rabies. By telling about this case, we hope to inform the society about the frightening consequences of the disease and promote preventive measures.

Solving this issue requires a multifaceted approach. For the effective combat of the rabies spread, it is necessary to review the current restrictions and bans on hunting in the entire territory of Ukraine, in particular in the Vinnytsia region. In addition, more attention should be paid to informing the population through mass media and strengthening the preventive work of medical workers. It is advisable to strengthen control over the vaccination of domestic animals, as this can significantly contribute to the prevention of transmission of the virus. At the same time, it is extremely important to ensure that sufficient quantities of rabies vaccine and immunoglobulin are available for effective treatment and prevention of further cases.

**Keywords:** rabies, mammals, hydrophobicity, vaccine, immunoglobulin.

Сказ – це вкрай небезпечне інфекційне захворювання, яке характеризується гострими симптомами, тенденцією до прогресуючого загострення і практично не піддається лікуванню. Він супроводжується вірусним енцефалітом – станом, коли мозок запалюється через наявність вірусу. Збудниками сказу є нейротропні РНК-віруси, що належать до родини Rhabdoviridae роду *Lyssavirus*. У природному світі вірус переважно виявляють у двох групах ссавців – хижаків (собаки, лисиці та вовки) та рукокрилих (кажани).

Однак найбільшу загрозу для глобального громадського здоров'я становлять скажені собаки. Саме вони відіграють ключову роль у передачі хвороби людям та іншим тваринам. На сьогодні сказ зареєстровано в 150 країнах і територіях по всьому світу, охоплюючи всі континенти, крім Антарктиди. Настільки значне поширення підкреслює серйозність і глобальний вплив хвороби. Сказ викликає постійну занепокоєність органів охорони здоров'я та вимагає постійних зусиль для контролю та запобігання його передачі [1, 19, 25].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), приблизно 60 тис. людей щорічно втрачає життя від сказу. Приголомшливо, але понад 40% цих смертельних випадків становлять діти та підлітки віком до 15 років. Крім того, 95% усіх зареєстрованих смертей від сказу припадають на Африку та Азію, що підкреслює особливу серйозність проблеми в цих регіонах [2]. Ця страхітлива хвороба не тільки забирає незліченну кількість життів, але й накладає важкий економічний тягар, втрати якого перевищують приголомшливі 8 млрд доларів США [14, 21, 22].

Що стосується конкретно України, то останні три десятиліття спостерігається нестабільна епідемічна ситуація щодо захворюваності на сказ. Навіть у роки, що передували повномасштабному вторгненню, наша держава зіткнулась із серйозними викликами у боротьбі зі сказом. Понад 120 тис. людей щороку зверталися по медичну допомогу через напади тварин, що яскраво підкреслює поширеність проблеми. З цієї тривожної цифри понад 20 тис. осіб потребували введення вакцини проти сказу, що акцентує нагальну потребу в профілактичних заходах та обізнаності серед громадян.

У Центрі громадського здоров'я повідомляють, що щорічно фіксуються випадки сказу серед людей. Найбільша зареєстрована кількість випадків сказу була у 2007 році (захворіли 7 людей) [15].

Початок повномасштабного вторгнення російської федерації призвів до запровадження правил полювання та відстрілу диких тварин, зокрема лисиць, які є головним переносником цієї хвороби. Внаслідок цього епідеміологічний стан щодо сказу в Україні значно погіршився [4].

У Вінницькому регіоні порівняно з минулим роком суттєво зросла кількість задокументованих випадків сказу серед тварин. Зокрема, за 8 міс офіційно лабораторно підтверджено 87 випадків сказу серед тварин. Більшість із цих випадків виявлено у котів, що становить 50% від загальної кількості, за ними йдуть собаки (35%). Крім того, також повідомлялося про випадки сказу у лисиць (5%). Окремо слід зазначити, що було зареєстровано два випадки сказу у корів. Ця тривожна статистика викликає суттєве занепокоєння [9].

Ключовим фактором передачі вірусу традиційно є укусу інфікованої тварини. Після того, як вірус проходить крізь вхідні ворота в ділянці ушкодженої шкіри, відбувається його доцентровий рух до центральної нервової системи. Після реплікації вірусу відбувається відцентрове поширення до основних вихідних воріт – слинних залоз. Хоча інкубаційний період при сказі здебільшого триває в межах 1–3 міс, періодично захворювання було задокументовано через кілька днів або навіть років після контакту [3, 26].

Потенційно сказ слід підозрювати в усіх пацієнтів з класичною клінічною картиною та супутнім анамнезом укусу тварини, а відсутність таких ознак суттєво ускладнює передсмертну діагностику. Повне розуміння усього комплексу патогенетичних механізмів сказу все ще залишається викликом для фахівців з усього світу, а сучасне лікування, на жаль, є не надто ефективним та передбачає здебільшого лише паліативні заходи, спрямовані на те, щоб зробити відхід пацієнта менш болісним та трагічним [6].

Увагу сучасних медичних працівників значною мірою привертають проблеми запобігання виникнення сказу та вжиття заходів до початку клінічних проявів. Комплекс заходів, спрямованих на запобігання сказу, включає ретельне оброблення ран, введення антирабічної вакцини та антирабічного імуноглобуліну.

Враховуючи те, що сказ є зоонозним захворюванням, важливо зазначити, що із сучасними знаннями, ресурсами та інструментами, які є в нашому розпорядженні, справді можливо повністю викоринити цю хворобу серед її основного резервуара – диких собак. Крім того, впровадження нових методів вакцинації та передових технологій дає нам можливість значно зменшити поширеність сказу серед окремих видів диких тварин. Однак, незважаючи на значний технологічний прогрес, досягнутий людством у минулому столітті, сказ продовжує залишатися хворобою, якій не приділяють необхідної уваги. Це створює значний виклик для сучасної системи охорони здоров'я, спонукаючи до необхідності посилення уваги та дій [7].

Станом на сьогодні у світі та в Україні зокрема існують відпрацьовані та дієві заходи для профілактики сказу. До них належать:

- контроль щільності популяції диких тварин,
- відлов бездомних кішок та собак,
- контроль за виконанням правил утримання і догляду за домашніми улюбленцями (вчасне реєстрування, використання намордників),
- щорічна обов'язкова вакцинація проти сказу домашніх тварин, особливо собак,
- контроль за транспортуванням домашніх тварин.

Задля профілактики сказу у людей, які професійно пов'язані з ризиком зараження сказом (працівники ветеринарних діагностичних лабораторій, мисливці тощо) доцільно застосовувати курс профілактичної імунізації, який складається з трьох внутрішньом'язових уведень вакцини. Через рік і в подальшому кожні три роки необхідно проводити одноразову повторну вакцинацію, якщо особа продовжує перебувати в зоні високого ризику.

Власникам домашніх тварин у разі укусу людини вкрай важливо своєчасно доставити тварину до найближчої ветеринарної установи або звернутися до спеціальної бригади з відлову безпритульних тварин, яка допоможе з доставкою. У ветеринарній установі тварин оглядають та залишають їх під наглядом спеціалістів протягом 10 днів. Проте у випадках, коли є вуличний вольєр, з дозволу ветеринарної медичної установи тварину можна залишити під наглядом власника. Власник повинен надати розписку та забезпечити утримання тварини на надійному прив'язі в ізольованому приміщенні протягом 10 днів. Крім того, тварину слід привести на огляд у визначений ветеринарним лікарем термін.

У разі укусу, подряпини, нападу будь-якої тварини на людину, отримання тілесних ушкоджень під час поводження з трупами тварин, проведення розтину трупів тварин чи людей, які загинули від сказу, усі медичні установи зобов'язані негайно надати першу допомогу потерпілому. Потім потерпілого слід відправити в травматологічний або хірургічний кабінет для проведення курсу антирабічних щеплень. Це має вирішальне значення для забезпечення здоров'я та безпеки

осіб, які контактували з потенційно скаженими тваринами або їхніми рештками [8].

Отже, в Україні існує затверджена, працездатна та ефективна, принаймні на папері, схема профілактики та контролю сказу. Однак, на превеликий жаль, випадки цього небезпечного захворювання все ще реєструються не тільки серед тварин, а і серед людей.

**Клінічний випадок** (з медичної картки стаціонарного хворого)

Хворий В., 60 років був доставлений до інфекційного відділення Могилів-Подільської окружної лікарні інтенсивного лікування бригадою швидкої медичної допомоги о 22:00 год зі скаргами на виражену загальну слабкість, гіперкінетичні рухи, ортостатичну нестабільність, субфебрильну температуру тіла.

З анамнезу хвороби було встановлено, що вперше пацієнт відчув себе хворим два дні тому, коли вперше виникли головний біль, водобоязнь, почала підвищуватись температура тіла. Пацієнт розповів про епізод укусу в нижню третину правої руки його власною домашньою кішкою, що була до цього відсутня протягом одного тижня. Цей епізод стався за 2 міс до появи перших симптомів. Рану після укусу пацієнт обробив за допомогою розчину діамантового зеленого, по медичну допомогу не звертався, хоча загоювання рани відбувалось вкрай погано. Через кілька днів після укусу кішка померла.

**Анамнез життя:** пацієнт проживає в сільській місцевості, перебував на пенсії, періодично працював на власній присадибній ділянці. Страждає на ішемічну хворобу серця, атеросклеротичний міокардіосклероз, серцеву недостатність.

**Результати об'єктивного обстеження:** зріст 164 см, маса тіла 62 кг, на момент госпіталізації стан пацієнта був середньої важкості. Свідомість ясна, положення в ліжку активне, пульс (Ps) – 71 за 1 хв, артеріальний тиск (АТ) – 140/90 мм рт.ст., частота дихальних рухів (ЧД) – 16 за 1 хв, SaO<sub>2</sub> 98%. На шкірі внутрішньої поверхні зап'ястя ближче до основної фаланги першого пальця – рубець синюшного кольору, довжиною 2,5–3 см. Живіт дещо чутливий в епігастрії. Сечовиділення та дефекація – без особливостей.

**Результати додаткових методів обстеження**

Загальний аналіз крові: Нb – 175 г/л, еритроцити –  $5,38 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити –  $177 \times 10^9$ /л, лейкоцити –  $15,2 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів – 7 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли – 2%, сегментоядерні нейтрофіли – 88%, еозинофіли – 1%, лімфоцити – 8%, моноцити – 1%.

Мультиспіральна комп'ютерна томографія головного мозку без внутрішньовенного підсилення, кістозно-гліозні зміни на рівні базальних ядер праворуч. На момент обстеження свіжих вогнищевих змін не виявлено. Кіста правої верхньощелепної пазухи.

Решта лабораторних показників перебувала у межах норми.

**Встановлено діагноз:** сказ, типова форма, стадія збудження.

**Призначене лікування:** з метою седативної терапії з перших годин перебування в стаціонарі пацієнту було призначено внутрішньом'язове введення розчину сибазону 2,0 мл.

**Динаміка стану пацієнта:** з ранку наступного дня стан пацієнта почав прогресивно погіршуватися, хоча він все ще продовжував бути доступним контакту, пред'являв скарги на виражену загальну слабкість, тривогу, безпричинний страх, порушення сну, підвищену пітливість, відчуття серцебиття, головний біль, сухість у роті, спрагу, напади болісних судом, утруднене дихання та ковтання, спазм м'язів глотки та біль при вигляді води, згадці про неї або ж спробі випити.

**Під час огляду:** температура тіла 37,3 °С, пацієнт самотійно сидить в ліжку, збуджений, спостерігаються хаотичні посмикування м'язів кінцівок, голос охриплий, відзначаються судоми м'язів глотки та утруднене дихання. ЧД – 23 за 1 хв, SaO<sub>2</sub> 98%. Об 11:30 пацієнт був переведений до відділення анестезії та інтенсивної терапії. З метою седативної терапії та знеболення до розчину сибазону 2,0 мл, який був призначений пацієнту напередодні, було додано розчин морфіну гідрохлориду 1% 1 мл, тіопентал натрію 1,0 г та розчин кетаміну 5% 2 мл.

Вранці наступного дня, незважаючи на проведені лікування, стан пацієнта погіршився: дихання все більше утруднювалось, ставало поверхневим, сатурація знизилась до SaO<sub>2</sub> 90%. Пацієнт був переведений на штучну вентиляцію легень з подачею кисню 60%, АТ – 115/65 мм рт. ст., PS – 100 за 1 хв.

Незважаючи на інтенсивну терапію, у пацієнта припинилась серцева діяльність, о 14:05 було діагностовано клінічну смерть. Негайно було розпочато реанімаційні заходи, але вони виявились неефективними, серцева діяльність не відновилась і о 14:25 було констатовано біологічну смерть.

В усьому світі були розроблені та використовуються численні протоколи лікування сказу. Серед цих протоколів найвідомішим є протокол Мілуокі, який спочатку був створений і впроваджений лікарем із США на ім'я Родні Віллоубі. Цей конкретний протокол передбачає індукцію хімічно індукованої коми у пацієнта та введення протівірусних препаратів. Його перше застосування датується 2003 р. З того часу в літературі було задокументовано 39 випадків застосування цього протоколу, 11 з яких досягли успіху. На жаль, результати багатьох випадків сказу, особливо тих, що закінчилися смертю, не були опубліковані в науковій літературі, навіть якщо застосовувався протокол Мілуокі. Цей брак інформації значно ускладнює точну оцінку ефективності протоколу.

Отже, сучасна медична спільнота має різні думки щодо оцінювання життєздатності цього протоколу. Проте переважна більшість вчених і лікарів вважають його використання недоцільним через непомірні витрати на впровадження та етичні дилеми, пов'язані з його використанням [18, 23, 24].

**Патолого-анатомічний епікриз:** у цитоплазмі нейронів пацієнта було виявлено наявність включень, характерних для сказу – тілець Бабеша-Негрі, ознаки менінгоенцефаломієліту, дистрофічно-некротичні зміни нейронів, проліферація глії із заміщенням нею загиблих нервових клітин («вузлики сказу», «вузлики Бабеша»), скупчення гіалінових шарів, периваскулярні інфільтрати у вигляді муфт із лімфоїдних та плаз-



матичних клітин, а також запальні вогнища в самій тканині мозку, периваскулярний та парацелюлярний набряк, дренажний стан глії, краплинні крововиливи.

*Патолого-анатомічний діагноз:* сказ, типова форма. Сказовий менінгоенцефаліт. набряк та дислокація головного мозку із вклиненням мигдаликів мозочку у великий потиличний отвір. Виражене повнокров'я внутрішніх органів. Дистелектази та вогнищеві крововиливи в легенях (гістологічно). Воскоподібні некрози м'язів. Дистрофія паренхіматозних органів. Некротичний нефроз. Атеросклероз у стадії атероматозу та склерозу з переважним ураженням коронарних артерій та аорти. Атеросклеротичний міокардіосклероз.

У цьому конкретному випадку ми зіткнулися з типовим прогресуванням перебігу сказу, яке сталося в результаті контакту пацієнта з вірусом через укусу власної домашньої кішки. Цей укус стався за два місяці до появи перших симптомів захворювання. На жаль, пацієнт не вжив жодних заходів, щоб запобігти цій вкрай небезпечній та смертельній хворобі.

З огляду на ці обставини, а також враховуючи епізоотологічні дані щодо сказу тварин у Вінницькій області, необхідно було негайно надати хворому першу медичну допомогу. Ця допомога повинна була надаватись згідно з рекомендаціями, викладеними в наказі МОЗ України від 15.04.2004 р. № 205 «Удосконалення заходів щодо профілактики захворювання людей на сказ», а також змінами від 29.11.2007 р. № 757 [10, 11]. Крім того, пацієнт повинен був виконувати вказівки, викладені в «Інструкції щодо застосування вакцини протирабічної культуральної концентрованої очищеної інактивованої сухої (КоКАВ)», затвердженої МОЗ України 16.11.2004 р. [13]. Ці інструкції включають ретельне промивання рани, подряпин, виразок і набряків водою з милом, оброблення країв рани 70% етиловим спиртом або 5% розчином йоду і накладання стерильної пов'язки. Слід зазначити, що краї рани не можна вирізати або зашивати протягом трьох днів, якщо немає специфічних ушкоджень, які вимагають негайного хірургічного втручання за життєвими показаннями.

Беручи до уваги те, що після укусу пацієнт мав змогу спостерігати за твариною, а також враховуючи той факт, що через тиждень після укусу кішка померла, можна із впевненістю стверджувати, що в наведеному випадку необхідно було скористатися показаннями до вакцинації, які прописані у згаданих вище нормативних документах та розпочати курс антирабічної вакцинації за спеціальною схемою: по 1,0 мл КоКАВ у 0-й (день введення першої дози вакцини), 3-й, 7-й, 14-й, 30-й дні, які дали б змогу на 100% забезпечити вироблення організмом специфічних антитіл вище необхідного захисного титру (1:80) до 45-ї доби від початку імунізації.

Після цього слід було здійснити бустерне введення ще однієї дози КоКАВ на 90-й день для підтримання титру антитіл протягом року [13].

Водночас слід зазначити, що в описаному випадку мала місце небезпечна локалізація укусу. Такий висновок обумовлений тим, що ділянка кисті є значно іннервованою, тому можна було припустити можливе скорочення інкубаційного періоду до 7 діб. Цей термін

є меншим, ніж час продукування поствакцинального імунітету, тому безумовним є те, що пацієнт потребував здійснення пасивної імунізації шляхом введення людського антирабічного імуноглобуліну у дозі 20 МО на 1 кг маси тіла (гетерологічний 40 МО/кг).

Доцільно нагадати, що вітчизняні стандарти надання допомоги особам, які були вкушені або облинені скаженими або підозрілими тваринами, дещо відрізняються від світових практик. Зокрема протокол надання медичної допомоги, затверджений ВООЗ, в аналогічній до нашої ситуації передбачає внутрішньошкірне введення 0,1 мл вакцини проти сказу в два різних місця для ін'єкції у 0-й, 3-й та 7-й дні або дві дози внутрішньом'язово в два різних місця для ін'єкції у 0-й день додатковою дозою у 7-й та 21-й дні. На практиці, перевага здебільшого надається внутрішньошкірній схемі, оскільки вона дає змогу витратити менше вакцини, що є більш економічно вигідним, а також потребує менше часу [16].

Вартий уваги протокол, який запропонований консультативним комітетом з практики імунізації (ACIP) центру контролю захворюваності (CDC) США. Він передбачає застосування вакцини в 0-й, 3-й, 7-й і 14-й дні та ще одне додаткове введення вакцини на 28-й день у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Щодо введення імуноглобуліну, то тут також є певні відмінності у протоколах. Зокрема CDC радить надавати перевагу введенню антирабічного гомологічного імуноглобуліну безпосередньо в рану, без первинного закриття, а у випадку неможливості вся доза повинна бути введена внутрішньом'язово, хоча рекомендації ВООЗ таку методику більше не підтримують [16, 17, 20]. Крім того, місце для внутрішньом'язового введення імуноглобуліну не повинно розташовуватись поруч з місцем введення вакцини, а використання антирабічного імуноглобуліну може бути відкладено на строк до 7 днів від першої дози вакцини, якщо це необхідно (наприклад, у разі його відсутності).

Використання гетерологічного імуноглобуліну проти сказу спеціально рекомендовано для країн, що розвиваються, і лише тоді, коли людський імуноглобулін недоступний. Хоча обидва типи імуноглобуліну виявилися ефективними в профілактиці сказу, гетерологічний варіант є більш економічно ефективним. Крім того, останні рекомендації дозволяють використовувати гетерологічний імуноглобулін без необхідності початкового шкірного тестування [16].

Важливо зазначити, що з 2007 року 28 вересня у всьому світі визнано Днем боротьби зі сказом. Ця дата відзначає смерть Луї Пастера в 1895 році, винахідника вакцини від сказу, яка врятувала незліченну кількість життів людей, покусаючи скаженими тваринами. Україна є однією з європейських країн, яка стикається зі значними проблемами у боротьбі зі сказом, особливо загостреними через триваючу війну, оскільки умови для поширення цієї небезпечної хвороби посилюються.

Метою наведеного вище клінічного випадку є привертання уваги до проблеми поширення сказу, підвищення обізнаності про наслідки цього захворювання та пропаганда профілактичних заходів. Ця проблема виходить за рамки медицини і стала національною проблемою, яка вимагає колективних дій.

## ВИСНОВКИ

1. Враховуючи значне зростання захворюваності на сказ серед тварин у межах України, а також трагічні випадки смерті серед громадян через цю хворобу, настійно рекомендується ретельно переглянути обмеження та заборони, які зараз накладені на мисливську діяльність по всій території України загалом і Вінницької області зокрема.

2. Необхідно приділити більше уваги інформуванню населення за допомогою засобів масової інформації та профілактичній роботі сімейних лікарів щодо пи-

тань небезпеки сказу та можливих шляхів профілактики цього захворювання.

3. Доречно жжити заходів щодо посилення контролю за здійсненням вакцинації домашніх тварин їхніми власниками.

4. Вкрай важливо забезпечити дотримання вимог щодо наявності достатнього запасу вакцин для ефективного запобігання поширенню цієї небезпечної хвороби як серед людей, так і серед тварин. Крім того, слід докласти спільних зусиль для створення значного запасу антирабійного імуноглобуліну для ефективної боротьби з інфекцією.

## Відомості про авторів

**Палій Дмитро Володимирович** – канд. мед. наук, доц., завідувач, кафедра епідеміології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (063) 460-22-22. *E-mail: dimapaliy@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6537-6912

**Мохній Галина Олександрівна** – асистент, кафедра епідеміології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 452-52-15. *E-mail: galina\_mohnii@ukr.net*

**Войналович Олена Олександрівна** – асистент, кафедра епідеміології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 991-16-97. *E-mail: elenavoinalovych@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6242-3346

## Information about the authors

**Palii Dmytro V.** – PhD, Associate Professor, Head of the Epidemiology Department, National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (063) 460-22-22. *E-mail: dimapaliy@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6537-6912

**Mohnii Halyna O.** – Assistant of Professor, Department of Epidemiology, National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 452-52-15. *E-mail: galina\_mohnii@ukr.net*

**Voinalovych Olena O.** – Assistant of Professor, Department of Epidemiology, National Pirogov Memorial Medical University; tel.: (067) 991-16-97. *E-mail: elenavoinalovych@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6242-3346

## ПОСИЛАННЯ

- Rupprecht CE, Hanlon CA, Hemachudha T. Rabies re-examined. *Lancet Infect Dis.* 2002;2(6):327-43. doi: 10.1016/s1473-3099(02)00287-6.
- Maly VP. Rabies. *Clin Immunol. Allergol. Infectol.* 2016;3(92):26-33.
- Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):498-513. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70038-3.
- Kiselyk IO, Zinchuk OM. Features of the clinic and diagnosis of rabies (literature review and personal observations). *Mod Inf.* 2010;3:87-91.
- Oliyuk NM, Pokryshko OV. Laboratory diagnosis of rabies - realities and prospects (review article). *Veter Biotechnol.* 2018;32(2):397-404.
- Jackson AC. Rabies: a medical perspective. *Rev Sci Tech.* 2018;37(2):569-80. doi: 10.20506/rst.37.2.2825.
- Banyard AC, Tordo N. Rabies pathogenesis and immunology. *Rev Sci Tech.* 2018;37(2):323-30. doi: 10.20506/rst.37.2.2805.
- Kopcha VS, Burak N. Human rabies: the vicissitudes of specific prophylaxis. *Inf Dis.* 2013;1(1):1681-2727. doi: 10.11603/1681-2727.2011.1.558.
- Vinnitsia Regional Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine. Information for the population [Internet]. Kyiv: Ministry of Health; 2023. Available from: [http://cgz.vn.ua/nformatsya-dlya-naselennya/nformatsya-dlya-naselennya\\_2032.html#8](http://cgz.vn.ua/nformatsya-dlya-naselennya/nformatsya-dlya-naselennya_2032.html#8).
- Ministry of Health of Ukraine. On improving measures to prevent human rabies disease [Internet]. 2004. Order № 205; 2004 April 15. Available from: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20040415\\_205.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040415_205.html).
- Ministry of Health of Ukraine. On improving measures to prevent human rabies. 2004. Order No. 757; 2007 Nov 29. Available from: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20040415\\_205.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040415_205.html).
- News of pharmacy and medicine. Organization and provision of anti-cancer care [Internet]. Kyiv: Zaslavsky Publishing House, p. 143-6. Available from: <http://www.mif-ua.com/frmtext/blanki/imunoprof/143-146.pdf>.
- Ministry of Health of Ukraine. Extract from the Instruction for the use of antirabies cultured concentrated purified inactivated dry vaccine (CoCAV) [Internet]. 2004. Available from: <https://ukrnova.com/zdorovia/antirabichna-vaktsina-instruktsiya-shcho-do-zastosuvannya-analogi-ta-vidguki.html>.
- World Health Organization. Rabies [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>.
- Ministry of Health of Ukraine. Rabies can be avoided if you seek medical help in time after a bite [Internet]. Kyiv: Center for Public Health of Ukraine; 2020. Available from: <https://phc.org.ua/news/smert-vid-skazu-neminucha-u-razi-zvolikannya-zotrimannam-medichnoi-dopomogi>.
- World Health Organization. Weekly epidemiological record. Rabies vaccines: WHO position paper. Geneva: WHO; 2018. 12 p.
- Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-2):1-9.
- Ledesma LA, Lemos ERS, Horta MA. Comparing clinical protocols for the treatment of human rabies: the Milwaukee protocol and the Brazilian protocol (Recife). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20200352. doi: 10.1590/0037-8682-0352-2020.
- Fisher CR, Streicker DG, Schnell MJ. The spread and evolution of rabies virus: conquering new frontiers. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(4):241-55. doi: 10.1038/nrmicro.2018.11.
- Liu C, Cahill JD. Epidemiology of Rabies and Current US Vaccine Guidelines. *R I Med J* (2013). 2020;103(6):51-3.
- Green SL. Rabies. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1997;13(1):1-11. doi: 10.1016/s0749-0739(17)30251-1.
- Thumbi SM, Blumberg L, le Roux K, Salahuddin N, Abela B. A call to accelerate an end to human rabies deaths. *Lancet.* 2022;400(10369):2261-4. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02487-4.
- Ribadeau-Dumas F, Dacheux L, Bourhy H. La rage [Rabies]. *Med Sci (Paris).* 2013;29(1):47-55. doi: 10.1051/medsci/2013291013.
- Dacheux L, Delmas O, Bourhy H. Human rabies encephalitis prevention and treatment: progress since Pasteur's discovery. *Infect Disord Drug Targets.* 2011;11(3):251-99. doi: 10.2174/187152611795768079.
- Eloit M. Preface Rabies. *Rev Sci Tech.* 2018;37(2):299-304. doi: 10.20506/rst.37.2.2803.
- Polupan I, Bezymennyi M, Gibaliuk Y, Drozhzhe Z, Rudoi O, Ukhovskiy V, et al. An Analysis of Rabies Incidence and Its Geographic Spread in the Buffer Area Among Orally Vaccinated Wildlife in Ukraine From 2012 to 2016. *Front Vet Sci.* 2019;6:290. doi: 10.3389/fvets.2019.00290.

Стаття надійшла до редакції 04.01.2024. – Дата першого рішення 10.01.2024. – Стаття подана до друку 16.02.2024

# Клінічні, метаболічні та нейрогуморальні ефекти L-аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з артеріальною гіпертензією

Г. І. Кочуєв<sup>1</sup>, І. І. Грек<sup>3</sup>, М. М. Кочуєва<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Мета дослідження:** аналіз впливу комплексної терапії із застосуванням L-аргініну, убіхінону (коензим Q10), L-карнітину, лікопіну, низки рослинних екстрактів та фолієвої кислоти на функціональний стан ендотелію, толерантність до фізичного навантаження, показники оксидативного стресу, ліпідний обмін та клінічний статус хворих на стабільну стенокардію III функціонального класу (ФК) у коморбідності з артеріальною гіпертензією (АГ) II ступеня, 2 стадії.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 100 хворих на стабільну стенокардію III ФК та АГ II ступеня, 2 стадії віком 55–68 років. Хворі були розподілені на дві групи: 50 пацієнтів 1-ї групи отримували стандартну терапію – блокатор РААС, амлодіпін, бісопролол, ацетилсаліцилову кислоту й аторвастатин; 50 пацієнтів 2-ї групи додатково до стандартної терапії отримували мультикомпонентний засіб комплексної дії, до складу якого входять L-аргінін, убіхінон (коензим Q10), L-карнітин, лікопін, низка рослинних екстрактів та фолієва кислота, в дозі 1 саше на добу.

На початку та наприкінці дослідження оцінювали функції ендотелію, добове моніторування артеріального тиску (АТ), тестування з дозованим фізичним навантаженням, реєстрували тижневу кількість нападів стенокардії та витрату таблеток нітрогліцерину, вивчали параметри оксидативного статусу, проводили оцінку якості життя та статистичне оброблення результатів.

**Результати.** Застосування в якості ад'ювантної терапії засобу комплексної дії, до складу якого входять L-аргінін, убіхінон (коензим Q10), L-карнітин, лікопін, низка рослинних екстрактів та фолієва кислота, продемонструвало зниження рівня показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та збільшення рівнів параметрів антиоксидантного захисту. У пацієнтів 2-ї групи зафіксовано статистично значущу позитивну динаміку рівня АТ: медіана добового систолічного АТ (САТ<sub>дб</sub>) зменшилась до 131,78 мм. рт.ст. ( $p < 0,01$ ). Також зареєстровано достовірне зниження медіан як денних, так і нічних САТ та діастолічного АТ (ДАТ) ( $p < 0,01$ ).

На тлі застосування мультикомпонентного засобу комплексної дії відбулося достовірне зниження рівнів загального холестерину (ЗХС) на 14,5%, ЗТГ на 10,37% і ХС ліпопротеїдів низької щільності на 12,5%. Також відбулося підвищення рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності на 6,48% ( $p < 0,05$  для всіх показників).

Пацієнти 2-ї групи продемонстрували достовірне підвищення толерантності до фізичного навантаження: збільшення подвійного добутку на 21,4% та загального обсягу виконаної роботи на 78,4% порівняно з вихідними значеннями ( $p < 0,05$  для обох показників). Через 2 міс лікування різниця між групами за показником зменшення тижневої кількості нападів стенокардії була статистично значуща ( $p < 0,05$ ). Ця позитивна динаміка супроводжувалася зменшенням медіани тижневого споживання нітрогліцерину у 2-й групі з 5,4 до 3,0 ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2-ї групи через 2 міс спостереження визначено статистично достовірне покращання показників якості життя за «Сіетльським опитувальником стенокардії» ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Хоча усім учасникам дослідження призначали ідентичну стандартну гіпотензивну та ліпідознижувальну терапію, ад'ювантне застосування мультикомпонентного засобу комплексної дії, до складу якого входять L-аргінін, убіхінон (коензим Q10), L-карнітин, лікопін, низка рослинних екстрактів та фолієва кислота, протягом 2 міс продемонструвало зменшення впливу оксидативного стресу з паралельним відновленням антиоксидантних механізмів, покращання судинної реактивності у пацієнтів та добового контролю артеріального тиску, сприяло корекції ліпідного профілю з підвищенням толерантності до фізичного навантаження та, як результат вищезазначених ефектів, мало суттєвий позитивний вплив на якість життя пацієнтів.

**Ключові слова:** ендотелій, вазодилатація, ліпіди, артеріальний тиск, оксидативний стрес, якість життя.

## Clinical, metabolic and neurohumoral effects of L-arginine in patients with coronary heart disease in combination with arterial hypertension

H. I. Kochuiev, I. I. Hrek, M. M. Kochuieva

**The objective:** to analyze the impact of complex therapy using L-arginine, ubiquinone (coenzyme Q10), L-carnitine, lycopene, plant extracts and folic acid on the functional state of the endothelium, tolerance to physical activity, indicators of oxidative stress, lipid metabolism and clinical status patients with stable angina pectoris of the III functional class (FC) in comorbidity with arterial hypertension (AH) of the II grade, stage 2.

**Materials and methods.** 100 patients with stable angina pectoris III FC and AH II grade, stage 2 aged 55–68 years participated in the study. The patients were divided into two groups: 50 patients of the 1st group received standard therapy – RAAS blocker, amlodipine, bisoprolol, acetylsalicylic acid and atorvastatin; 50 patients of the 2nd group in addition to standard therapy received a multi-component product of complex action, which includes L-arginine, ubiquinone (coenzyme Q10), L-carnitine, lycopene, a number of plant extracts and folic acid, in a dose of 1 sachet per day.

At the beginning and at the end of the study endothelial functions were assessed, daily blood pressure (BP) was monitored, physical exercise testing was performed, the weekly number of angina attacks and nitroglycerin tablet taking were recorded, oxidative status parameters were studied, quality of life was assessed, and the results were statistically processed.

**Results.** The use of complex action preparation, which includes L-arginine, ubiquinone (coenzyme Q10), L-carnitine, lycopene, plant extracts and folic acid, as adjuvant therapy demonstrated a decrease in the level of indicators of lipid peroxidation (LPO) and an increase levels of antioxidant protection parameters. In the patients of the 2nd group a statistically significant positive dynamics of the blood pressure level was found: the median of daily systolic blood pressure (SBP) decreased to 131.78 mm (p<0.01). A significant decrease in median daytime and nighttime SBP and diastolic blood pressure (DBP) was also determined (p<0.01). The use of a multicomponent preparation of complex action led to a significant decreased of total cholesterol (CHL) by 14.5%, TG by 10.37% and low-density lipoprotein cholesterol by 12.5%. There was also an increased level of high-density lipoprotein cholesterol by 6.48% (p<0.05 for all indicators).

The patients of the 2nd group demonstrated a significant increase in tolerance to physical excesses: an increase in the double product by 21.4% and the total amount of the done work by 78.4% compared to the initial values (p<0.05 for both indicators). After 2 months of treatment the difference between the groups in terms of the decrease in the weekly number of angina attacks was statistically significant (p<0.05). This positive trend was accompanied by a decrease in the median number of nitroglycerin tablets taken per week in the 2nd group from 5.4 to 3.0 (p<0.05). In the patients of the 2nd group after 2 months of observation a statistically significant improvement in quality of life indicators according to the "Seattle Angina Questionnaire" was determined (p<0.05).

**Conclusions.** Although all study participants received identical standard antihypertensive and lipid-lowering therapy, adjuvant use of a multicomponent complex of L-arginine, ubiquinone (coenzyme Q10), L-carnitine, lycopene, plant extracts, and folic acid for 2 months demonstrated a reduction in the impact of oxidative stress with parallel restoration of antioxidant mechanisms, improvement in vascular reactivity in patients and daily control of blood pressure, contributed to the correction of the lipid profile with increased tolerance to physical exercise and, as a result of the above-mentioned effects, had a significant positive impact on the quality of life of patients.

**Keywords:** endothelium, vasodilatation, lipids, blood pressure, oxidative stress, quality of life.

За оцінками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смерті у більшості країн світу, зокрема і в Україні, та становлять 64,3%. У структурі поширеності хвороб системи кровообігу в Україні перше місце посідає артеріальна гіпертензія (АГ) – 47,2%, друге – ішемічна хвороба серця (ІХС) – 34,5% [1].

ССЗ мають багатofакторну етіологію, патогенетично пов'язані між собою та характеризуються чисельними порушеннями, такими, як атерогенні розлади в ліпідному обміні, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес (ОС), метаболічні розлади, нейрогуморальний дисбаланс, активізація прозапальних чинників та іншими [2, 3].

Ендотелій судин сьогодні розглядають як активний ендокринний орган. Він синтезує субстанції, що важливі для контролю згортання крові, регуляції судинного тонуусу й артеріального тиску (АТ), фільтраційної функції нирок, скоротливої активності серця, метаболічного забезпечення мозку. Експериментальні та клінічні дослідження останніх десятиліть свідчать про важливу роль ендотеліальної дисфункції в розвитку атеросклерозу та ІХС, що виникає на його основі [4, 5]. Основною речовиною, що продукує ендотелій, є природний вазодилататор – оксид азоту (NO), який знижує адгезію формених елементів крові до судинної стінки, пригнічує проліферацію гладком'язових клітин судин і перешкоджає виділенню тканинних чинників, що підвищують ймовірність тромбоутворення [6].

Один із найважливіших моментів, що лежать в основі активації ендотелію і переходу його з неактивного стану у функціонально активний, – зменшення утворення NO. Зниження активності NO може бути пов'язане з різними факторами:

- зменшенням утворення eNOS;
- нестачею в організмі субстрату (L-аргініну) або ко-факторів;
- порушенням активації eNOS;
- збільшенням швидкості деградації NO.

При цьому останні дві причини можуть бути пов'язані з утворенням вільних радикалів.

Окислені ліпіди при атеросклеротичному ураженні атакують інтиму судин і призводять до вивільнення фосфоліпідів, що своєю чергою активує ендотеліальні клітини. Збільшується вироблення адгезивних білків: міжклітинного адгезивного протеїну, судинного адгезивного протеїну, відбувається прикріплення до ендотеліальної поверхні моноцитів. Цитотоксичний ефект, що чиниться на ендотелій, спричинює посилення його прозапальної активності. Виникаюча дисфункція ендотелію призводить до агрегації тромбоцитів, вироблення металопротеаз і сприяє тромбоутворенню [7]. Підвищення продукції вільних радикалів лежить в основі запальних процесів за участю ендотелію. Гіперхолестеринемія, гіпертонія, цукровий діабет – процеси, що здатні запускати хронічну дисрегуляцію продукції NO і вільних радикалів, відіграють важливу роль в атерогенезі. Тривалий та/або повторний вплив чинників ризику розвитку ССЗ може зрештою не просто спричинити дисфункцію ендотелію, а й сприяти тому, що ендотеліальні клітини втрачають свою цілісність і потрапляють у кровотік.

Поряд з традиційними препаратами що застосовуються в лікуванні хворих на хронічний коронарний синдром (ХКС), які мають гемодинамічну та/або прогноз-модифікуючу дію (β-адреноблокатори, нітрати, антагоністи Ca, статини, антиагреганти, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту), значну зацікавленість науковців та практикуючих лікарів викликають фармакологічні агенти, які спроможні оптимізувати метаболічні процеси в кардіоміоцитах в умовах ішемії, підвищити антиоксидантний захист [8, 9]. Пригнічення активності вільнорадикальних процесів, корекція ліпідного спектра крові і відновлення функціональної активності ендотелію судин є важливими чинниками в лікуванні хворих на ІХС та АГ.

В якості мультикомпонентного засобу комплексної дії певну зацікавленість викликає препарат Соларгін Q10,

до складу якого входять L-аргінін, убіхінон (коензим Q10), L-карнітин, потужний антиоксидант лікопін, низка рослинних екстрактів та 100 мкг фолієвої кислоти. Ефективність компонентів Соларгін Q10 вивчали в чисельних наукових дослідженнях у хворих на АГ, хронічну серцеву недостатність, стабільну стенокардію, в яких доведений їх позитивний вплив на функціональний стан ендотелію АТ, оксидативний статус та клінічний перебіг захворювань [10, 11]. Однак вплив одночасного застосування всіх цих речовин, яким притаманий певний синергізм дії, у пацієнтів з коморбідністю стабільної стенокардії та АГ остаточно не визначений.

**Мета дослідження:** вивчення впливу комплексної терапії із застосуванням препарату Соларгін Q10 на функціональний стан ендотелію, толерантність до фізичного навантаження (ФН), показники ОС, ліпідний обмін та клінічний статус хворих на стабільну стенокардію III функціонального класу (ФК) у сполученні з АГ II ступеня, 2 стадії.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 100 хворих на стабільну стенокардію III ФК та АГ II ступеня, 2 стадії віком від 55 до 68 років, з них 69 (69%) чоловіків та 31 (31%) жінка. Медіана тривалості анамнезу ХКС становила 5,2 року (LQ=3,1; HQ=7,5), АГ – 7,8 року (LQ=4,9; HQ=9,1). Дослідження проводили як просте відкрите порівняльне в паралельних групах.

*Критерії включення у дослідження:*

- наявність підтверженого діагнозу стенокардії напруження III ФК у сполученні з АГ II ступеня, 2 стадії,
- відсутність серцево-судинних подій в анамнезі,
- збережена функція нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) >60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>),
- добровільна письмова інформована згода на участь у дослідженні.

*Критерії виключення:*

- наявність симптоматичного генезу АГ,
- знижена функція нирок (рШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>),
- вагітність,
- лактація,
- наявність психічних захворювань,
- наявність гострих інфекційних захворювань,
- наявність онкологічної патології.

Усі хворі перед початком дослідження проходили загальноклінічне обстеження з трикратним вимірюванням офісного АТ, електрокардіографію, ультразвукове дослідження серця, а також лабораторне обстеження з визначенням рівнів ліпідів крові, креатиніну і розрахунком ШКФ.

Пацієнти, включені у дослідження, були розподілені на дві групи, що співставні за віком, статтю та клінічним статусом:

- 1-а група (50 пацієнтів) отримувала стандартизовану терапію – блокатор РААС (периндоприл 5–10 мг/добу або валсартан 80–120 мг/добу), амлодіпін 5–10 мг на добу, бісопролол 5–10 мг/добу,

ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу і аторвастатин 20 мг/добу, яка була призначена або відкоригована за 3 міс до початку дослідження;

- 2-а група (50 пацієнтів) додатково до описаної терапії з початку періоду спостереження отримувала препарат Соларгін Q10 у дозі 1 саше на добу.

Дослідження судинно-рухової функції ендотелію проводили шляхом визначення динаміки кровотоку плечові артерії при реактивній гіперемії. Оцінювання проводили на ультразвуковому діагностичному комплексі «Vivid-3» (General Electric, США) лінійним детектором 7,5 МГц за методикою, описаною D. Celermajer [12].

Вранці натщесерце за кімнатної температури хворим проведено сканування плечової артерії з визначенням основного діаметра плечової артерії (ДПА<sub>1</sub>). Реактивна гіперемія досягалась шляхом надування накладеної на плече пневматичної манжети до 200 мм рт.ст. на 5 хв. Усі вимірювання проводили в діастолу. Діаметр плечової артерії вимірювали через 80 с після здавлювання (ДПА<sub>2</sub>). Про збережену функцію ендотелію свідчить розширення плечової артерії на 10% і більше, ендотеліальна дисфункція – менш ніж на 10%.

Визначали також об'ємну швидкість кровотоку (мл/хв), або індекс пікового кровотоку (ІПК). Кровотік вимірювали у спокої та одразу після зняття манжети як середнє значення у трьох серцевих циклах (за винятком першого циклу). Індекс пікового кровотоку у ранній постішемійний період розраховували як інтеграл швидкості кровотоку, помножений на площину поперечного розміру судини.

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою апарату HEACO АВРМ 50. Аналізували добовий систолічний (САТдб) і діастолічний (ДАТдб) АТ, денний АТ (з 7:00 до 22:00) та нічний АТ (з 22:00 до 7:00). Реєстрація АТ проводилась вдень кожні 15–30 хв, вночі – кожні 30 хв. Також визначали добовий індекс (ДІ) – ступінь нічного зниження АТ, який становить різницю між середніми денними і нічними значеннями АТ у відсотках від денної середньої величини. За оптимальне зниження нічного АТ приймали рівень 10–20% від денних показників. Відповідно до значень ДІ хворих розподіляли на такі варіанти добового профілю АТ:

- «dippers» – з оптимальним зниженням нічного АТ (на 10–20%),
- «non-dippers» – з недостатнім зниженням рівня вночі (<10%),
- «over-dippers» – з підвищеним ступенем зниження нічного АТ (>20%),
- «night-peakers» – зі стійким підвищенням АТ вночі (<0%).

Усім пацієнтам проводили пробу з дозованим ФН на велоергометрі Ergoselect 4 (Ergoline GmbH, Німеччина) за методикою безперервного, ступінчасто зростаючого навантаження, починаючи з потужності 25 Вт та збільшуючи її на 25 Вт кожні 3 хв за швидкості педалювання 60 обертів за 1 хв. Пробу здійснювали до досягнення субмаксимальної частоти серцевих скорочень або до появи клінічних (напад стенокардії) або ЕКГ-ознак ішемії міокарда.

До початку дослідження та протягом останнього тижня дослідження реєстрували тижневу кількість на-

падів стенокардії та витрату таблеток нітрогліцерину пацієнтами.

Вивчення оксидативного статусу хворих вивчали шляхом спектрофотометрії сироватки крові. Стан системи ОС – антиоксидантний захист (АОЗ) та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали за рівнями дієвих кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), сумарних метаболітів азоту (sMNO), активності каталази (КАТ), супероксиддисмутази (СОД) та загальної антиоксидантної активності (ЗААК) сироватки крові.

Для оцінки якості життя пацієнтів використовували «Сіетлський опитувальник стенокардії» (Seattle Angina Questionnaire) [13, 14]. Опитувальник складається з 19 питань щодо стану пацієнта, які поділяються на 5 шкал, що оцінюють найбільш важливі аспекти ІХС:

- обмеження ФН PL (Physical limitation);
- стабільність стенокардії AS (Angina stability);
- частота нападів AF (Angina frequency);
- задоволеність лікуванням TS (Treatment satisfaction);
- ставлення до хвороби DP (Disease perception).

Кожна з п'яти розглянутих шкал вимірюється у відсотках, причому 0% відповідає найгіршому значенню, а 100% – найкращому. Опитувальник пацієнти заповнювали самостійно.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням пакету програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows Версії 6.0. На першому етапі проводили розрахунки результатів дескриптивної (описової) статистики для показників, вимірюваних за кількісною шкалою. Оскільки розподіл кількісних показників у дослідженні відрізнявся від нормального (критерій Манна–Уїтні), то використовували медіану (Me), верхній (HQ) та нижній (LQ) квартилі і дані розмаху значень вибірки – min і max.

Для порівняльного аналізу груп використовували непараметричний статистичний критерій U-критерій Манна–Уїтні. Для визначення статистичної достовірності отриманих результатів приймали рівень значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Застосування в якості ад'ювантної терапії комплексного препарату Соларгін Q10 сприяло зрівноваженню процесів у системі ОС-АОЗ (табл. 1). Зокрема відбулося достовірне зниження рівня факторів ОС –

МДА та ДК на 25,53% та 22,08% відповідно, порівняно з початком дослідження ( $p < 0,05$ ). На фоні зменшення оксидативних процесів відбувалась поступова нормалізація системи АОЗ: рівні СОД, КАТ та ЗААК зросли на 8,94%, 21,81% та 9,29% відповідно та статистично відрізнялись від таких як на початку дослідження, так і порівняно з 1-ю групою ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що у групі Соларгін Q10 визначалося збільшення показника sMNO, який продемонстрував зростання на 31,82% ( $p < 0,05$ ), що опосередковано може свідчити і про відновлення рівня NO. У нормально функціонуючому ендотелії NO постійно вивільняється для підтримання кровоносних судин у стані дилатації та забезпечення неадгезивності ендотелію. При впливі різних пошкоджувальних чинників (механічних, інфекційних, обмінних, імунотоксичних тощо) здатність ендотеліальних клітин вивільняти релаксуювальні фактори зменшується, тоді як утворення судинозвужувальних факторів зберігається або збільшується [15–17]. Ще більш помітно концентрація метаболітів NO у сироватці крові знижується при ІХС. При цьому зі збільшенням тяжкості клінічних проявів захворювання зменшується і рівень нітроксидпродукувальної функції. У пацієнтів з ІХС також однією з головних причин зменшення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) є гіперхолестеринемія, оскільки прискорює апоптоз ендотеліоцитів і знижує синтез NO в ендотелії [18].

Надмірний окислювальний стрес в ендотелії насамперед впливає на вироблення NO як шляхом прямого перетворення супероксидного аніону та NO на пероксинітрит, так і через окиснення необхідних кофакторів eNOS, таких як L-аргінін. Також відомо, що посилення продукції та вивільнення NO, спричинене L-аргініном, може фактично сповільнювати ПОЛ, діючи як внутрішньоклітинна «пастка» для кисневих радикалів, сприяючи покращанню ендотеліальної функції пацієнтів із гіперхолестеринемією [19, 20].

Прогресування ІХС і розвиток стенокардії високіх ФК супроводжується дисбалансом у системі вазодилатуючих і вазоконстрикторних ендотеліальних чинників, які визначають тонус гладком'язових клітин судин і відіграють важливу роль у формуванні її клінічного перебігу [5, 21, 22].

Результати дослідження свідчать, що у пацієнтів, які додатково отримували Соларгін Q10, спостерігалось достовірне покращення ЕЗВД щодо групи без

Таблиця 1

Параметри системи ПОЛ та АОЗ у групах порівняння протягом спостереження, Me (LQ25; HQ75)

Показник	1-а група, n=50		2-а група (+ Соларгін Q10), n=50	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
МДА, мкмоль/л	5,1 (3,9; 5,81)	4,97 (3,85; 5,73)*	5,21 (3,88; 5,91)#	3,88 (3,27; 5,02)**
ДК, мкмоль/л	28,1 (23,88; 33,1)	27,6 (22,92; 21,35)*	28,4 (23,9; 35,5)#	22,13 (17,53; 25,21)**
sMNO, мкмоль/л	29,77 (25,12; 39,1)	30,89 (27,76; 33,2)*	30,2 (25,45; 38,5)#	39,81 (35,1; 44,72)**
СОД, ум.од/л	4,18 (3,88; 4,66)	4,26 (3,71; 4,51)*	4,14 (3,71; 4,62)#	4,51 (4,25; 5,18)**
КАТ, ум.од/л	3,15 (2,87; 3,71)	3,17 (2,76; 3,78)*	3,21 (2,9; 3,76)#	3,91 (3,12; 4,59)**
ЗААК, %	76,2 (69,16; 83,42)	77,1 (70,32; 83,9)*	75,3 (68,73; 84,27)#	82,3 (76,7; 85,57)**

Примітки: # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірна відмінність показника між групами ( $p < 0,05$ ).

Динаміка показників судинної реактивності пацієнтів протягом дослідження, Ме (LQ25; HQ75)

Показник	1-а група, n=50		2-а група (+ Соларгін Q10), n=50	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
ДПА1, мм	4,2 (4,15; 4,49)	4,25 (4,05; 4,47)	4,28 (4,15; 4,55)	4,27 (4,08; 4,4)
ДПА2, мм	4,59 (4,39; 4,8)	4,62* (4,44; 4,91)	4,6* (4,38; 4,89)	4,74** (4,49; 5,03)
ЕЗВД, %	8,02 (7,89; 8,27)	8,89* (8,65; 9,27)	7,77* (8,11; 8,73)	9,83** (9,54; 9,96)
ІПК, мл/хв	473,3* (451,55; 482,5)	499,2** (468,7; 513,6)	471,8* (449,61; 490,72)	531,23** (517,3; 559,43)

Примітки: # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).

ад'ювантної терапії. Синергічна дія L-аргініну, коензиму Q10 та L-карнітину, які мають доведений позитивний вплив на судинний ендотелій [19, 23–25], дозволила досягти показників ЕЗВД на 13,25% більше щодо групи порівняння (p<0,01) (табл. 2, рис. 1).

Аналіз показників добового моніторингування АТ у пацієнтів з АГ груп дослідження продемонстрував, що в 1-й групі через 2 міс терапії достовірної динаміки медіани середньодобового систолічного та діастолічного АТ, а також медіан нічного та денного АТ не відзначалось. У 2-й групі хворих, які додатково приймали Соларгін Q10, відбулась статистично значуща позитивна динаміка рівня АТ: через 2 міс медіана САТдб зменшилась з 142,59 мм рт.ст. (LQ=138,54; HQ=145,91) до 131,78 мм рт.ст. (LQ=127,32; HQ=135,25) (p<0,01). Також зафіксовано достовірне зниження медіан як денних, так і нічних САТ та ДАТ (p<0,01 для всіх показників).

Позитивна динаміка рівня АТ у пацієнтів, які приймали Соларгін Q10, може пояснюватися покращенням здатності судин до вазодилатації за рахунок позитивного впливу L-аргініну на функціональний стан ендотелію та антиоксидантними ефектами компонентів препарату (коензиму Q10, лікопіну, рослинних екстрактів), що зменшує руйнування NO та покращує його біодоступність. Детальна характеристика показ-

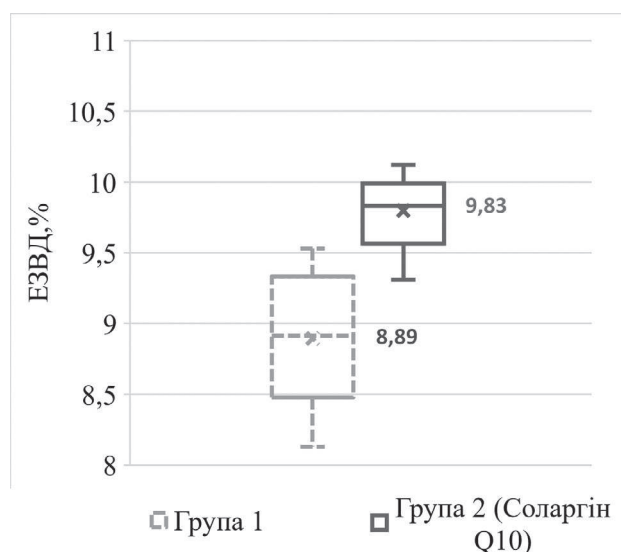


Рис. 1. Порівняння судинної реактивності у групах пацієнтів по завершенню дослідження, Ме (LQ25 ; HQ75) (p<0,01)

Показники добового моніторингування АТ в обстежених пацієнтів у динаміці терапії (Ме, LQ, HQ)

Показник	1-а група, n=50		2-а група (+Соларгін Q10) , n=50	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
САТдб., мм рт. ст.	142,31 (139,18; 146,37)	139,83* (135,76 141,31)	142,59# (138,54; 145,91)	131,78** (127,32; 135,25)
ДАТдб., мм рт. ст.	86,25 (83,21; 88,47)	84,35* (82,31; 86,24)	87,15* (84,01; 88,92)	81,26##* (78,14; 84,23)
САТд., мм рт. ст.	144,79 (142,74; 146,92)	142,64* (140,85; 143,8)	145,13# (141,71; 146,49)	134,0** (132,46; 137,36)
ДАТд., мм рт. ст.	87,43 (84,82; 89,44)	85,15* (82,62; 86,43)	88,43* (85,67; 89,75)	77,6** (76,85; 83,74)
САТн., мм рт. ст.	138,52 (134,63; 139,95)	136,25* (134,51; 138,43)	137,68# (135,57; 138,42)	125,36** (123,24; 128,48)
ДАТн., мм рт. ст.	83,21 (79,62; 85,04)	81,37* (79,24; 83,35)	84,96* (82,60; 87,53)	72,24** (71,10; 76,15)

Примітки: дб – добовий індекс, д – денний індекс, н – нічний індекс. # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).

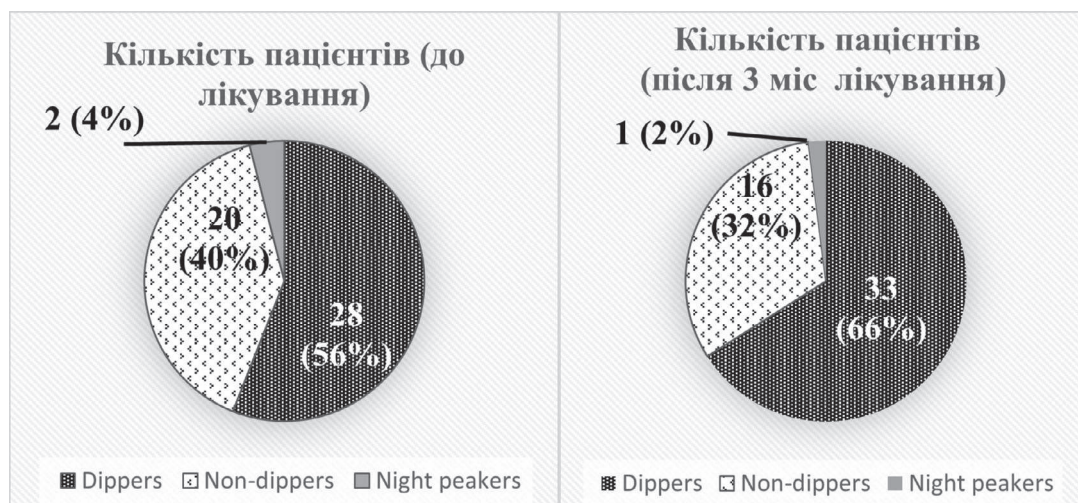


Рис. 2. Добовий профіль артеріального тиску хворих 1-ї групи (стандартна терапія) в динаміці лікування

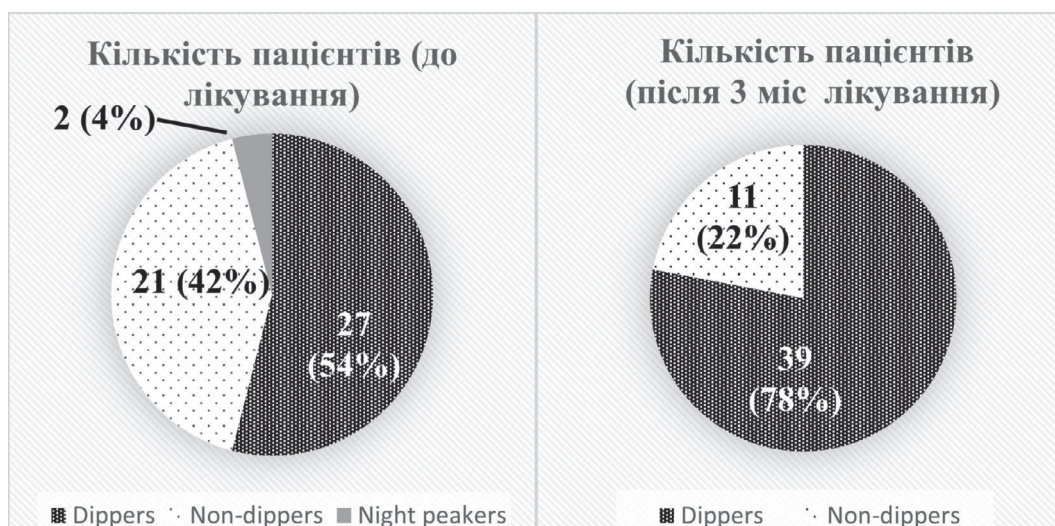


Рис. 3. Добовий профіль артеріального тиску хворих 2-ї групи (стандартна терапія + Соларгін Q10) в динаміці лікування

ників моніторингування АТ в обстежених хворих представлена в табл. 3.

Аналіз добового профіля АТ продемонстрував, що в 1-й групі пацієнтів у процесі терапії його показники не мали достовірної динаміки. Відзначено перехід одного пацієнта з групи «night-peakers» в групу «non-dippers» та п'ятьох пацієнтів з групи «non-dippers» у профіль «dippers». Серед усіх інших пацієнтів змін профілю АТ не відбулося. У 2-й групі на тлі вживання препарату Соларгін Q10 зафіксовано збільшення питомої ваги осіб з профілем АТ «dippers» з 54% на початку дослідження до 78% через 2 міс спостереження, а також зменшення кількості пацієнтів з профілем «non-dippers» з 42% до 22%. У двох пацієнтів профіль АТ «night-peakers» через 2 міс терапії трансформувалася в профіль «non-dippers» (рис. 2, 3).

Отже, можна вважати, що позитивний вплив L-аргініну на показники вазодилатації, який реалізу-

ється через збільшення синтезу NO, та сумарні антиоксидантні ефекти рослинних екстрактів, лікопину та коензиму Q10 [26], які входять до складу препарату Соларгін Q10, не тільки сприяли покращанню контролю АТ у пацієнтів 2-ї групи, а й позитивно впливали на добовий профіль АТ.

Важливим є позитивний вплив терапії із застосуванням Соларгіну Q10 на показники ліпідного спектра крові у пацієнтів 2-ї групи. Слід зауважити, що всі пацієнти груп спостереження отримували статинотерапію (розувастатин 20 мг на добу), яка призначалася або корегувалася щонайменше за 3 міс до початку дослідження, тобто всі пацієнти вже мали повний гіполіпідемічний ефект статину. Якщо у 1-й групі хворих показники ліпідного спектра крові в ході спостереження за 2 міс подальшої статистично значущої динаміки не продемонстрували, то у пацієнтів 2-ї групи на тлі застосування Соларгіну Q10 відбулося достовірне зниження



Динаміка показників ліпідного спектра в обстежених хворих, Ме (LQ25; HQ75)

Показник	1-а група, n=50		2-а група (+«Соларгін Q10»), n=50	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
ЗХС, ммоль/л	3,95 (3,71; 4,26)	3,82* (3,74; 4,0)	4,10# (3,83; 4,37)	3,58** (3,41; 3,69)
ЗТГ, ммоль/л	1,71 (1,64; 1,92)	1,68 (1,62; 1,75)	1,81# (1,71; 1,98)	1,64# (1,53; 1,72)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,13 (2,09; 2,35)	2,10* (2,05; 2,23)	2,16# (2,10; 2,37)	1,92** (1,83; 2,05)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,09 (0,95; 1,21)	1,10* (0,96; 1,20)	1,08# (1,02; 1,14)	1,15** (1,06; 1,26)

Примітки: # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).

Таблиця 5

Показники толерантності до фізичного навантаження в обстежених хворих за даними велоергометрії у динаміці лікування, Ме (LQ25, HQ75)

Показник	1-а група, n=50		2-а група (+ Соларгін Q10), n=50	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
ПД	180,3 (LQ=165,4; HQ=190,1)	183,0 (LQ=167,3; HQ=190,5)*	176,5 (LQ=162,4; HQ=189,2)#	214,3 (LQ=207,5; HQ=224,1)*
ЗОВР (кгм)	1270 (LQ=1085; HQ=1330)	1320 (LQ=1290; HQ=1340)*	1250 (LQ=1070; HQ=1320)#	2230 (LQ=1250; HQ=1835)**

Примітки: # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).

рівнів ЗХС на 14,5%, ЗТГ на 10,37% і ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на 12,5%. Також відбулося підвищення рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) на 6,48% (p<0,05 для всіх показників). Детальна характеристика показників ліпідного обміну в динаміці лікування представлена в табл. 4.

Під час аналізу показників проби з дозованим ФН на велоергометрії виявлено, що до початку дослідження пацієнти обох груп мали позитивний тест (депресію сегмента ST на ЕКГ 1,5–2 мм, типовий ангінозний біль) та відповідали за показниками подвійного добутку (ПД) та загального обсягу виконаної роботи (ЗОВР) III ФК стенокардії. Через 2 міс терапії в 1-й групі зафіксована тенденція до збільшення ЗОВР без статистично значущої різниці з показником до лікування, що може бути пов'язано з ефектами базисних препаратів.

У 2-й групі пацієнтів, які додатково приймали Соларгін Q10, відбулось достовірне підвищення толерантності до ФН, на що вказує збільшення ПД на 21,4% та ЗОВР на 78,4% порівняно з вихідними значеннями (p<0,05 для обох показників). Різниця між групами наприкінці періоду спостереження для ПД та ЗОВР також була статистично значущою (p<0,05) (табл. 5).

Підвищення толерантності до ФН через 2 міс терапії супроводжувалося переходом частини пацієнтів в III в II

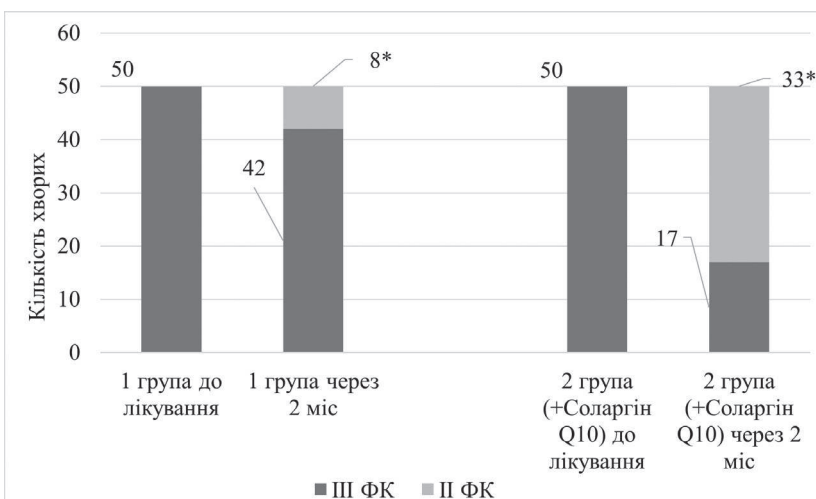


Рис. 4. Розподіл хворих за функціональними класами стабільної стенокардії до і після лікування

ФК стабільної стенокардії: у 1-й групі 8 (16%) осіб, у 2-й групі – 33 (66%) (рис. 4).

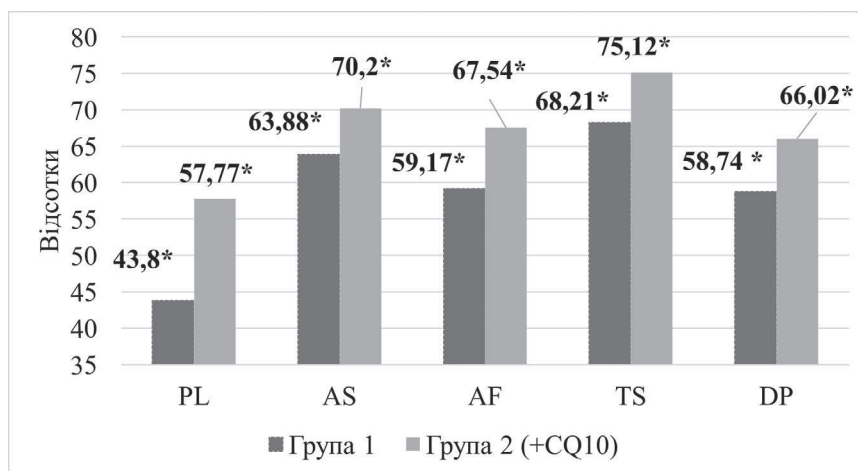
Ефект покращення толерантності до ФН у 2-й групі хворих може бути пов'язаний з комплексним синергічним впливом компонентів Соларгіну Q10 на функціональний стан ендотелію зі збільшенням здатності судин до вазодилатації, зменшенням явищ ОС та покращанням антиоксидантного захисту, позитивним впливом на метаболічні процеси в кардіоміоцитах з покращанням енергетичного обміну в мітохондріях в умовах ішемії.

У ході спостереження за пацієнтами виявлено зменшення тижневої кількості нападів стенокардії:

**Динаміка медіани тижневої кількості нападів стенокардії та прийнятих таблеток нітрогліцерину в обстежених пацієнтів, Ме (LQ25; HQ75)**

Показник	1-а група, n=50		2-а група (+ Соларгін Q10), n=50	
	До лікування	Через 2 міс	До лікування	Через 2 міс
Кількість нападів стенокардії за тиждень	5,7 (LQ=5,0; HQ=6,8)	4,8 (LQ=4,1; HQ=5,9)*	6,0 (LQ=5,3; HQ=7,2)*	3,2 (LQ=3,0; HQ=3,9)**
Кількість таблеток нітрогліцерину за тиждень	5,2 (LQ=4,7; HQ=6,3)	4,6 (LQ=4,0; HQ=5,3)*	5,4 (LQ=4,8; HQ=6,5)*	3,0 (LQ=2,7; HQ=4,0)**

Примітки: # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем, \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).



**Рис. 5. Показники якості життя у пацієнтів після завершення дослідження** (\* – достовірно значуща відмінність між групами).

у 1-й групі базисної терапії медіана цього показника зменшилась з 5,7 до 4,8, у 2-й групі, пацієнти якої додатково отримували додаткову ад'ювантну терапію із застосуванням препарату Соларгін Q10, – з 6,0 до 3,2. Різниця між групами через 2 міс лікування була статистично значуща (p<0,05).

Зазначена позитивна динаміка супроводжувалася зменшенням медіани тижневого споживання таблеток нітрогліцерину: у 1-й групі – на рівні тенденції, у 2-й групі – достовірно з 5,4 до 3,0 (p<0,05) (табл. 6).

За результатами аналізу «Сіетлського опитувальника стенокардії» серед досліджуваних хворих після 2 міс додаткової терапії Соларгіном Q10 вони мали достовірно вищі бали за показником стабільності стенокардії, відзначали зниження частоти нападів, зростання толерантності до фізичної активності, покращення ставлення до захворювання та призначеного лікування (p<0,05), що свідчить про поліпшення якості життя хворих (рис. 5).

Отже, хоча пацієнти обох груп приймали ідентичну базисну гіпотензивну та ліпідознижувальну терапію, ад'ювантне призначення Соларгіну Q10 протягом 2 міс продемонструвало зменшення впливу ОС з паралельним відновленням антиоксидантних механізмів, покращення судинної реактивності та добового контролю АТ, сприяло корекції ліпідного профілю з підвищенням толерантності до ФН та, як результат вищезазначених ефектів, мало суттєвий позитивний вплив на якість життя пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування двомісячної комплексної терапії із включенням препарату Соларгін Q10 у хворих на стабільну стенокардію та артеріальну гіпертензію (АГ) підвищує ендотеліязалежну вазодилатацію, покращує контроль артеріального тиску (АТ), зменшуючи як систолічний так і діастолічний АТ, та сприяє нормалізації добового профілю АТ.

2. Додавання комплексного препарату Соларгін Q10 в якості ад'ювантної терапії сприяє відновленню антиоксидантних можливостей організму та пригнічує негативний вплив на клітини продуктів перекисного окиснення ліпідів.

3. Використання Соларгіну Q10 збільшує толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів зі стабільною стенокардією та АГ за даними велоергометрії та сприяє переходу стенокардії у більш легкий функціональний клас, зменшує тижневу кількість нападів стенокардії та застосування таблеток нітрогліцерину.

4. Призначення Соларгіну Q10 на тлі базисної терапії хворим на стабільну стенокардію з АГ позитивно впливає на показники ліпідного обміну.

5. За результатами «Сіетлського опитувальника стенокардії», ад'ювантна терапія препаратом Соларгін Q10 сприяє підвищенню якості життя у хворих на стабільну стенокардію з АГ, зменшуючи частоту нападів стенокардії та кількість спожитих таблеток нітрогліцерину, що сприяє покращенню ставлення до захворювання та комплаєнтності пацієнта до терапії.

# Соларгін

Solargin Q10



**СОЛАРГІН Q10 –  
ВАЗОПРОТЕКТОР,  
АНТИГІПОКСАНТ,  
АНТИОКСИДАНТ!**



*Підходить веганам та вегетаріанцям*



Не є лікарським засобом. Без ГМО. Дієтична добавка.

**MACLEODS**

Виробник та його адреса місця провадження діяльності:  
Тірупаті Лайфлайнс Приват Лімітед,  
Кеват №18/11, Еджоін Оаксвуд Філінг Стейшн, Нахан Родд, Віледж Сураджпур,  
Паонта Сахіб, Сірмаур, Хімачал Прадеш – 173025, Індія.

Представник в Україні:  
ТОВ "Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед", Україна, 02092,  
м. Київ, вул. О. Довбуша, 37, Тел./Факс: +38 044 574 42 94,  
код за ЄДРПОУ 37554108.

**Відомості про авторів**

**Кочусь Геннадій Іванович** – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної практики–сімейної медицини, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Харківський Національний медичний університет; тел.: (050) 303-06-11. *E-mail: docentik1961@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1039-7489

**Грек Іван Ігорович** – канд. мед. наук, доц., кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; тел.: (066) 065-43-70. *E-mail: i.grek@karazin.ua*

ORCID: 0000-0002-2305-8630

**Кочусь Марина Миколаївна** – д-р мед. наук, проф., кафедра терапії, вік-асоційованих захворювань і діабетології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (098) 781-78-93. *E-mail: kochuevamarina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1516-2155

**Information about authors**

**Kochuiev Hennadii I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice–Family Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University; tel.: (050) 303-06-11. *E-mail: docentik1961@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1039-7489

**Hrek Ivan I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University; tel.: (066) 065-43-70. *E-mail: i.grek@karazin.ua*

ORCID: 0000-0002-2305-8630

**Kochuieva Maryna M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Age-Associated Diseases and Diabetology, Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv; tel.: (098) 781-78-93. *E-mail: kochuevamarina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1516-2155

**ПОСИЛАННЯ**

- Kovalenko VM, Kornatskyi VM. State of health of the people of Ukraine. New threats and challenges. Kyiv: DU National Scientific Center «Institute of Cardiology named after Acad. M. D. Strazheska; 2020. 222 p.
- Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:8563845. doi: 10.1155/2019/8563845.
- Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res.* 2021;128(7):847-63. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318082.
- Anikeeva TV. Endothelial dysfunction of vessels in atherosclerotic lesions of extracardial vessels in patients with ischemic heart disease. *Med Persp.* 2010;15(2):40-3.
- Tashchuk VK. Endotheliitis in the pathogenesis of chronic CAD: clinical manifestations and approaches to treatment. *Health Ukr.* 2022;532-533(15-16):34-6.
- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002;90(10):40-8. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02963-6.
- Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482(3):419-25. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
- Sue-Ling CB, Abel WM, Sue-Ling K. Coenzyme Q10 as Adjunctive Therapy for Cardiovascular Disease and Hypertension: A Systematic Review. *J Nutr.* 2022;152(7):1666-74. doi: 10.1093/jn/nxac079.
- Khaniukov OO, Smolianova OB. The role of carnitine in the regulation of energy metabolism and modulation of the course of cardiovascular diseases and diabetes mellitus. *Arterij Gipertenzija.* 2020;13(2):55-64.
- Tran MT, Mitchell TM, Kennedy DT, Giles JT. Role of coenzyme Q10 in chronic heart failure, angina, and hypertension. *Pharmacotherapy.* 2001;21(7):797-806. doi: 10.1592/phco.21.9.797.34564.
- Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond).* 2010;(7):30. doi: 10.1186/1743-7075-7-30.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
- Kirtane AJ. The Importance of Listening to Patients: The Seattle Angina Questionnaire. *JAMA Cardiol.* 2018;3(11):1037. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2861.
- Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, Deyo RA, Prodzinski J, McDonnell M, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):333-41. doi: 10.1016/0735-1097(94)00397-9.
- Gunawardena T, Merinopoulos I, Wickramarachchi U, Vassiliou V, Eccleshall S. Endothelial Dysfunction and Coronary Vasoreactivity - A Review of the History, Physiology, Diagnostic Techniques, and Clinical Relevance. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(1):85-100. doi: 10.2174/1573403X16666200618161942.
- Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(9):e108-14. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.
- Kolesnyk YM, Chekman IS, Mazur IA, Belenichev IF, Gorchakova NO, Nagorna OO. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and the search for endothelioprotectors. *J National Acad Sci Ukr.* 2014;20(3):289-99.
- Le Master E, Levitan I. Endothelial stiffening in dyslipidemia. *Aging (Albany NY).* 2019;11(2):299-300. doi: 10.18632/aging.101778.
- Abukhodair AW, Abukhodair W, Alqarni MS. The Effects of L-Arginine in Hypertensive Patients: A Literature Review. *Cureus.* 2021;13(12):e20485. doi: 10.7759/cureus.20485.
- Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020;36(2):307-21. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
- Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med.* 2017;281(5):471-82. doi: 10.1111/ijom.12605.
- Bockus L, Kim F. Coronary endothelial dysfunction: from pathogenesis to clinical implications. *Open Heart.* 2022;9(2):e002200. doi: 10.1136/openhrt-2022-002200.
- Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, Harjes U, Wong BW, Carmeliet P. Endothelial Cell Metabolism. *Physiol Rev.* 2018;98(1):3-58. doi: 10.1152/physrev.00001.2017.
- Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB, Mao CY. L-Carnitine and heart disease. *Life Sci.* 2018;194(1):88-97.
- Gao L, Mao Q, Cao J, Wang Y, Zhou X, Fan L. Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2012;221(2):311-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.10.027.
- Zhao D, Liang Y, Dai S, Hou S, Liu Z, Liu M, et al. Dose-Response Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Blood Pressure among Patients with Cardio-metabolic Disorders: A Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)-Assessed Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2022;13(6):2180-94. doi: 10.1093/advances/nmac100.

*Стаття надійшла до редакції 15.01.2024. – Дата першого рішення 19.01.2024. – Стаття подана до друку 23.02.2024*

# Якість життя пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2-го типу та її показники залежно від рівнів катестатину і релаксину-2 у плазмі крові

О. А. Панкова, О. М. Корж

Харківський національний медичний університет, м. Харків

**Мета дослідження:** оцінювання впливу гіпертонічної хвороби (ГХ) та супутнього цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) на якість життя (ЯЖ) пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36 та аналіз особливостей параметрів ЯЖ залежно від рівнів релаксину-2 (РЛН-2) та катестатину (КТС) у плазмі крові.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. У дослідженні взяли участь 136 пацієнтів, а саме: 106 пацієнтів з ГХ та 30 практично здорових осіб. Пацієнти з ГХ були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 55 пацієнтів з ГХ та ЦД-2, до другої групи – 51 хворий на ГХ без супутнього ЦД-2.

Кожному учаснику дослідження проведено комплексне клінічне обстеження, лабораторні та інструментальні дослідження. Всі учасники заповнили опитувальники оцінки якості життя SF-36 та пацієнта з ГХ. Концентрації КТС та РЛН-2 у плазмі крові визначено за допомогою імуноферментного аналізу (E4996Hu, BT Lab, Shanghai, China та E-EL-H1582, Elabscience, USA, відповідно). Усі пацієнти заповнювали щоденники домашнього моніторингу артеріального тиску протягом 31 дня.

Статистичний аналіз даних виконано за допомогою статистичної програми SPSS 25.0.

**Результати.** Пацієнти з ГХ мали нижчі параметри фізичного та психічного компонентів здоров'я порівняно з практично здоровими добровольцями ( $p < 0,005$ ). Виявлено, що наявність супутнього ЦД-2 зумовлює ще більше зниження показників ЯЖ, ніж у пацієнтів з ГХ без порушень вуглеводного обміну ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з рівнями РЛН-2  $\geq 4,69$  пг/мл фіксували нижчі показники параметрів фізичного компонента здоров'я ( $p < 0,05$ ) та соціального функціонування ( $p = 0,012$ ). Нижчі показники КТС асоційовані з нижчими показниками ЯЖ ( $p \leq 0,005$ ). Виявлені достовірні негативні кореляційні зв'язки між середнім САТ (сСАТ) та показниками фізичного та психічного компонентів здоров'я ( $p < 0,001$ ), в той час як середній ДАТ мав кореляції лише із загальним станом здоров'я та сумарним фізичним компонентом здоров'я ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** ГХ обумовлює зниження ЯЖ у пацієнтів, що підтверджується нижчими показниками опитувальника SF-36 та встановленими негативними кореляціями між сСАТ та параметрами ЯЖ. Наявність супутнього ЦД-2 асоційовано з ще більшим зниженням фізичного та психічного компонентів здоров'я.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, якість життя, катестатин, релаксин-2.

## Quality of life of patients with hypertensive disease and type 2 diabetes mellitus and its parameters depending on plasma catestatin and relaxin-2 levels

О. А. Pankova, О. М. Korzh

**The objective:** to investigate the impact of hypertensive disease (HD) and concomitant type 2 diabetes mellitus (T2DM) on the quality of life (QOL) of patients using the SF-36 questionnaire and to evaluate the peculiarities of the QOL parameters depending on plasma relaxin-2 (RLN-2) and catestatin (CTS) levels.

**Materials and methods.** The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. 136 patients took part in the study: 106 patients with HD and 30 healthy volunteers. The patients with HD were divided into two groups. The first group included 55 patients with HD and T2DM, the second group – 51 persons with HD without T2DM.

Each study participant underwent a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examinations. All participants filled out quality of life SF-36 questionnaire and the questionnaire of HD patient. Concentrations of CTS and RLN-2 in blood plasma were determined by enzyme immunoassay method (E4996Hu, BT Lab, Shanghai, China and E-EL-H1582, Elabscience, USA, respectively). All patients filled the home blood pressure monitoring diaries for 31 days.

Statistical data analysis was performed using the SPSS 25.0 statistical program.

**Results.** The patients with HD had lower parameters of physical and mental components of health compared to healthy volunteers ( $p < 0,005$ ). It was found that the presence of concomitant T2DM leads to even a greater decrease in quality of life indicators than in patients with HD without carbohydrate metabolism disorders ( $p < 0,05$ ). In patients with RLN-2 levels  $\geq 4.69$  pg/ml the lower parameters of the physical component of health ( $p < 0,05$ ) and social functioning ( $p = 0,012$ ) were determined. Lower CTS scores are associated with lower QOL scores ( $p \leq 0,005$ ). Significant negative correlations were found between av-

erage SBP (aSBP) and indicators of physical and mental components of health ( $p < 0.001$ ), while mean DBP had correlations only with general health and total physical component of health ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** HD leads to a decreased QOL of patients, which is confirmed by lower scores of the SF-36 questionnaire and established negative correlations between aSBP and QOL parameters. The presence of concomitant T2DM is associated with even a greater decline in physical and mental health components.

**Keywords:** *hypertensive disease, type 2 diabetes mellitus, quality of life, catestatin, relaxin-2.*

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним з найбільш розповсюджених захворювань та може значно погіршувати якість життя (ЯЖ) пацієнтів, особливо при неконтрольованому перебігу захворювання. Останні десятиліття характеризуються прогресуючим збільшенням рівня захворюваності на ГХ, зокрема з 650 млн у 1990 р. до 1,3 млрд у 2019 р. та близько 1,4 млрд у 2021 р. Підвищений артеріальний тиск (АТ) спричиняє розвиток численних ускладнень, зокрема ішемічного інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок тощо [1, 2]. ІХС та ішемічний інсульт є провідними причинами смертності у загальносвітовій популяції, досягнувши 8,89 млн та 6,19 млн відповідно у 2019 р., що становить 16% та 11,2% від загальної смертності [3].

Прогресування ГХ і, особливо, розвиток ускладнень та інвалідизації пацієнтів погіршує їх ЯЖ, тому не лише фізичному, але й психологічному та соціальному компонентам даної проблеми повинно приділятися достатньо уваги [4]. Для оцінки ЯЖ доступний широкий спектр опитувальників, включаючи SF-8, SF-12, SF-36, WHOQOL-BREF, EQ-5D, EQ-VAS та інші [5]. Опитувальник SF-36 є одним з найбільш часто використовуваних опитувальників [5], зокрема і у пацієнтів з ГХ [6–10] та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД-2) [11–13].

Вищезазначене обумовлює необхідність пошуку нових підходів до діагностики ГХ, зокрема із супутнім ЦД-2. Враховуючи патофізіологічні механізми ГХ та ЦД-2, доцільним є вивчення діагностичного потенціалу катестатину (КТС) та релаксину-2 (РЛН-2).

КТС – 21-амінокислотний нейропептид, що утворюється внаслідок протеолітичного розпаду хромограніну А, який має широку експресію в тканинах, зокрема серцево-судинної системи.

РЛН-2 – пептидний гормон, що має інсуліноподібну структуру та секретується як тканинами репродуктивної системи, так і інших органів, зокрема кардіоміоцитами передсердь.

КТС і РЛН-2 володіють широким спектром кардіопротекторних властивостей, зокрема вазодилатуючим, антифібротичним, протизапальним, антиоксидантним, антиапоптотичним, антигіпертрофічним, антигіпертонічним ефектами та метаболічною дією, беруть участь в інсуліновій сигналізації та ліпідному обміні, що обумовлює їх діагностичний потенціал щодо багатьох серцево-судинних і кардіометаболічних захворювань, зокрема ГХ, ІХС, серцевої недостатності, порушень ритму та провідності, ЦД-2 тощо [14, 15].

Питання залежності рівнів КТС та РЛН-2 у плазмі крові та параметрів ЯЖ є недостатньо вивченим. Наскільки нам відомо, це дослідження є першим, що вивчало відмінності показників опитувальника SF-36 залежно від рівнів КТС та РЛН-2.

**Мета дослідження:** аналіз впливу ГХ та супутнього ЦД-2 на ЯЖ пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36 та оцінювання особливостей параметрів ЯЖ залежно від рівнів РЛН-2 та КТС у плазмі крові.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено відповідно до всіх принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, вимог статуту Української асоціації з біоетики, настанови з належної клінічної практики (ICH GCP E6(R2), 2016) та законодавства України. Протокол дослідження схвалений локальною комісією з питань етики та біоетики (дата схвалення: 21 вересня 2021 р.). Кожному учаснику дослідження були роз'яснені суть, мета, переваги, потенційні ризики та заплановані процедури дослідження. Добровільна письмова інформована згода на участь у дослідженні отримана від кожного учасника дослідження до проведення будь-яких процедур дослідження.

У дослідженні взяли участь 136 осіб, з них 76 (55,88%) жінок. Обстежено 106 пацієнтів з ГХ та 30 практично здорових осіб. Пацієнти з ГХ було розподілені на дві групи:

- перша група – 55 пацієнтів з ГХ та ЦД-2,
- друга група – 51 пацієнт з ГХ без супутнього ЦД-2.

### Критерії включення у дослідження:

- ГХ 2-ї стадії;
- вік пацієнтів старше 50 років для чоловіків та 55 років для жінок;
- наявність у жінок постменопаузального періоду, як природного, так і внаслідок хірургічної стерилізації;
- отримання пацієнтами стабільної супутньої терапії принаймні протягом 4 тиж до скринінгу.

### Критерії виключення:

- вторинна артеріальна гіпертензія (АГ);
- хронічна хвороба нирок (ХХН) (рШКФ  $\leq 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> за формулою MDRD);
- інфаркт міокарда або ішемічний інсульт в анамнезі;
- тяжкі порушення ритму та провідності;
- ЦД 1-го типу, інсулінозалежна форма ЦД-2;
- запальні захворювання кишечника, аутоімунні захворювання;
- системні захворювання сполучної тканини;
- відмова від участі в дослідженні.

Усім учасникам дослідження проведено комплексне клінічне обстеження, зокрема вимірювання показників вітальних функцій та антропометричних параметрів, лабораторні та інструментальні дослідження,

заповнення опитувальників оцінки ЯЖ SF-36 та пацієнта з ГХ. Методи клінічного та лабораторних обстежень і отримані результати були описані раніше [16]. Усі учасники дослідження самостійно заповнили опитувальники оцінки ЯЖ SF-36 та пацієнта з ГХ, причому при відповіді на запитання не консультувались з іншими особами, за винятком виникнення у них технічних питань чи незручностей, у разі чого вони звертались до лікаря-дослідника.

За результатами опитувальника оцінки ЯЖ SF-36 розраховані показники 8 шкал, виражені в балах від 0 до 100:

- фізичне функціонування (Physical Functioning – PF);
- рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical – RP);
- інтенсивність болю (Bodily pain – BP);
- загальний стан здоров'я (General Health – GH);
- життєва активність (Vitality – VT);
- соціальне функціонування (Social Functioning – SF);
- рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional – RE);
- психічне здоров'я (Mental Health – MH).

Розраховані Z-значення стандартизації показників вищезазначених шкал з подальшим визначенням показників сумарного фізичного компоненту здоров'я (Physical Component Summary – PCS) та сумарного психічного компоненту здоров'я (Mental Component Summary – MCS) за формулами [17]:

$$PCS = [(PF-Z \times 0,42402) + (RP-Z \times 0,35119) + (BP-Z \times 0,31754) + (GH-Z \times 0,24954) + (VT-Z \times 0,02877) + (SF-Z \times -0,00753) + (RE-Z \times -0,19206) + (MH-Z \times -0,22069)] \times 10 + 50;$$

$$MCS = [(PF-Z \times -0,22999) + (RP-Z \times -0,12329) + (BP-Z \times -0,09731) + (GH-Z \times -0,01571) + (VT-Z \times -0,23534) + (SF-Z \times 0,26876) + (RE-Z \times 0,43407) + (MH-Z \times 0,48581)] \times 10 + 50.$$

Опитувальник пацієнта з ГХ був розроблений нами для додаткового збору даних та самооцінки пацієнтом наявних у нього симптомів, факторів ризику, особливостей історії захворювання та життя тощо. Опитувальник включає в себе 33 запитання, з яких лише 1 – відкритого типу, з подальшою їх оцінкою та розрахунком результату, вираженого в балах. Опитувальник розроблено на основі настанов ESC/ESH 2018 щодо лікування АГ [18] з авторською реалізацією.

Крім того, пацієнтам були видані щоденники домашнього моніторингу АТ для подальшого самомоніторингу АТ протягом наступного 31 дня вранці і ввечері та реєстрації отриманих показників САТ та ДАТ. У результаті аналізу даних щоденників оцінені параметри АТ, зокрема середній САТ (сСАТ) та ДАТ (сДАТ), що розраховані як середні арифметичні величини всіх показників САТ та ДАТ відповідно за весь період спостереження.

Діагноз ГХ встановлено згідно з рекомендаціями ESC/ESH 2018 щодо лікування АГ [18], ЦД-2 – Американської діабетологічної асоціації (ADA) 2023 р. [19].

Для визначення концентрацій біомаркерів катестатину (КТС) та релаксину-2 (РЛН-2) у плазмі крові здійснено забір додаткових 6 мл під час взяття біопробок для проведення лабораторних досліджень шляхом венепункції з ліктьової вени у пацієнтів вранці натщесерце задля мінімізації інвазивних процедур дослідження. Рівень КТС визначений за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням набору реагентів (E4996Hu, VT Lab, Shanghai, China) згідно з інструкцією виробника.

Діапазон вимірювання КТС становив 0,1–40 нг/мл, чутливість – 0,046 нг/мл. Перехресна реактивність з ендогенним КТС людини – 100%. Коефіцієнти варіабельності між інтра- та інтер-аналізами – <8% та <10% відповідно. Рівень РЛН-2 визначений за допомогою ІФА з використанням тест-системи (E-EL-H1582, Elabscience, USA) згідно з інструкціями виробника. Межа виявлення РЛН-2 – 4,69 пг/мл, діапазон лінійності – 4,69–500 пг/мл. Коефіцієнт варіації між інтра-аналізами – 6,34% при 25,4 пг/мл (n=20) і 5,88% при 43,71 пг/мл (n=20), коефіцієнт варіації між інтер-аналізами – 5,64% при 27,29 пг/мл (n=20) і 5,6% при 41,78 пг/мл (n=20). Перехресна реактивність РЛН-2 для форм Н1 і Н2 становить 100%, щодо інсуліну, інсуліноподібних факторів росту, ЛГ, ФСГ і пролактину – менше 0,01%.

Статистичне оброблення отриманих результатів виконано за допомогою програм SPSS 25.0 (SPSS 25.0 для Windows, IBM, США) та Microsoft Excel 2019 MSO. Нормальність розподілу даних визначали за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова. Кількісні показники з нормальним розподілом представлені у вигляді середньої арифметичної величини (M) та стандартної похибки середньої арифметичної величини (σ), кількісні показники з розподілом, що відрізняється від нормального, представлені у вигляді медіани та 25-ї та 75-ї процентиля; t-критерій Стьюдента використовували для порівняння кількісних величин з нормальним розподілом даних, U-критерій Манна–Уїтні – для кількісних величин з розподілом, що відрізняється від нормального.

Залежно від рівня КТС усіх пацієнтів розподілили на тертил з метою аналізу особливостей розподілу показників опитувальників оцінки ЯЖ SF-36 та пацієнта з ГХ, пов'язаних з рівнем КТС. Під час проведення мультигрупового порівняння кількісних величин з нормальним розподілом даних використовували односторонній дисперсійний аналіз (ANOVA) з подальшим апостеріорним тестом Тьюкі, кількісних величин з розподілом, що відрізняється від нормального – тесту Крускала–Уолліса з подальшим апостеріорним тестом Данна та поправкою Бонферроні для зменшення підвищеного ризику помилки типу I при проведенні множинних порівнянь.

Під час проведення кореляційного аналізу використовували коефіцієнт кореляції Пірсона для параметричних змінних та коефіцієнт кореляції Спірмена для непараметричних змінних. Усі тести значущості були двобічними. Статистична значущість була визначена як p<0,05.

**Характеристика клінічних параметрів та параметрів опитувальника оцінки якості життя SF-36 та опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою у популяції дослідження**

Показник	Популяція дослідження, n=136	Пацієнти з ГХ, n=106	Контрольна група, n=30	p
<b>Клінічні параметри</b>				
Вік, роки	64,06±8,44	64,94±8,68	60,93±6,77	0,021
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,57±3,63	30,24±3,67	27,20±2,28	<0,001
САТ, мм рт.ст.	135,28±10,32	139,49±7,24	120,40±3,50	<0,001
ДАТ, мм рт.ст.	82,10±4,25	83,25±4,08	78,03±1,45	<0,001
<b>Параметри домашнього моніторингу артеріального тиску</b>				
сСАТ, мм рт.ст.	135,87±8,12	139,90±3,18	121,65±1,25	<0,001
сДАТ, мм рт.ст.	82,96±3,46	84,13±2,87	78,83±1,86	<0,001
<b>Опитувальник якості життя SF-36</b>				
<i>Фізичний компонент здоров'я (PCS)</i>				
PF	85,00 (70,00; 91,25)	82,50 (70,00; 90,00)	97,50 (90,00; 100,00)	<0,001
RP	75,00 (50,00; 100,00)	75,00 (25,00; 75,00)	100,00 (100,00; 100,00)	<0,001
BP	62,00 (52,00; 84,00)	62,00 (51,00; 74,00)	92,00 (84,00; 100,00)	<0,001
GH	55,01±15,66	50,28±12,98	71,73±12,71	<0,001
<i>Психічний компонент здоров'я (MCS)</i>				
VT	55,00 (45,00; 70,00)	50,00 (45,00; 65,00)	65,00 (56,25; 75,00)	<0,001
SF	75,00 (62,50; 87,50)	75,00 (50,00; 87,50)	93,75 (87,50; 100,00)	<0,001
RE	100,00 (66,67; 100,00)	83,33 (33,33; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,002
MH	57,18±14,16	54,87±13,94	65,33±11,90	<0,001
PCS	47,21±7,42	44,90±6,43	55,36±4,27	<0,001
MCS	44,50±7,25	43,41±7,36	48,32±5,41	<0,001
Опитувальник пацієнта з ГХ	13,00 (9,00; 16,00)	14,00 (12,00; 16,00)	6,00 (5,00; 8,00)	<0,001

*Примітка.* Кількісні показники з нормальним розподілом представлені у вигляді середньої арифметичної величини та стандартної похибки середньої арифметичної величини; кількісні показники з розподілом, що відрізняється від нормального, представлені у вигляді медіани та 25-ї та 75-ї процентилю.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Показники ЯЖ учасників дослідження наведені у табл. 1. Пацієнти з ГХ мають достовірно нижчу ЯЖ порівняно з практично здоровими особами, про що свідчать нижчі параметри фізичного і психічного компонентів здоров'я за результатами опитувальника оцінки ЯЖ SF-36 (p<0,005).

Крім того, наявність супутнього ЦД-2 у пацієнтів з ГХ асоційовано з ще більшим зниженням ЯЖ порівняно з пацієнтами з ГХ без порушень вуглеводного обміну (табл. 2). Пацієнти з ГХ та ЦД-2 мали нижчі показники параметрів як фізичного компоненту здоров'я, зокрема фізичного функціонування (p=0,002), рольового функціонування, обумовленого фізичним станом (p=0,02), інтенсивності болю (p=0,003) і загального стану здоров'я (p=0,007), так і психічного компоненту здоров'я, включаючи життєву активність (p=0,003), соціальне функціонування (p<0,001), рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (p<0,001) та психічне здоров'я (p=0,002). Пацієнти цієї групи також мали нижчі показники сумарного фізичного (p=0,003) та психічного компонентів здоров'я (p<0,001). Крім того, пацієнти з ГХ та ЦД-2 мали вищий показник опитувальника пацієнта з ГХ (p<0,001).

У результаті проведеного дослідження встановлено, що 57 учасників дослідження мали рівні РЛН-2 нижче межі виявлення аналізу, у зв'язку з чим ми порівняли

показники ЯЖ залежно від рівня РЛН-2 у плазмі крові (табл. 3). Учасники дослідження були розподілені на дві групи:

- перша група – 79 осіб з рівнем РЛН-2 ≥4,69 нг/мл,
- друга група – 57 осіб з рівнем РЛН-2 ≤4,69 нг/мл.

У пацієнтів з вищими рівнями РЛН-2 спостерігались більш низькі показники параметрів фізичного компоненту здоров'я, зокрема фізичне функціонування (p=0,004), рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (p=0,002), інтенсивність болю (p=0,020), загальний стан здоров'я (p=0,005) і сумарний фізичний компонент здоров'я (p<0,001). Водночас не виявлено достовірних відмінностей як параметрів психічного компоненту здоров'я, за виключенням соціального функціонування (p=0,012), так і сумарного психічного компоненту здоров'я (p>0,05).

Враховуючи встановлені взаємозв'язки між КТС та АТ [1] і зниження ЯЖ у пацієнтів з ГХ, були проаналізовані особливості параметрів ЯЖ залежно від концентрацій КТС у плазмі крові (табл. 4). Учасники дослідження розподілені на тертилі залежно від рівня КТС: I тертиль – 3,22–5,38 нг/мл (n=65); II тертиль – 5,39–6,54 нг/мл (n=51); III тертиль – 6,55–9,85 нг/мл (n=20).

При зниженні рівнів КТС спостерігається прогресивне зниження показників фізичного функціонування, загального стану здоров'я та сумарного фізичного компоненту здоров'я. Також встановлені вищі показ-



**Порівняльна характеристика опитувальника оцінки якості життя SF-36 та опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою у хворих на ГХ та ЦД-2 і хворих на ГХ без ЦД-2**

Показник	Пацієнти з ГХ та ЦД-2, n=55	Пацієнти з ГХ без ЦД-2, n=51	p
<b>Опитувальник якості життя SF-36</b>			
<i>Фізичний компонент здоров'я (PCS)</i>			
PF	75,00 (60,00; 85,00)	85,00 (75,00; 90,00)	0,002
RP	50,00 (25,00; 75,00)	75,00 (50,00; 75,00)	0,02
BP	62,00 (41,00; 72,00)	62,00 (62,00; 84,00)	0,003
GH	47,05±12,79	53,76±12,38	0,007
<i>Психічний компонент здоров'я (MCS)</i>			
VT	50,00 (40,00; 55,00)	55,00 (45,00; 70,00)	0,003
SF	75,00 (50,00; 75,00)	75,00 (62,50; 87,50)	<0,001
RE	66,67 (33,33; 100,00)	100,00 (66,67; 100,00)	<0,001
MH	50,91±12,98	59,14±13,79	0,002
PCS	43,18±6,89	46,76±5,36	0,003
MCS	40,79±7,04	46,24±6,68	<0,001
Опитувальник пацієнта з ГХ	16,00 (14,00; 16,50)	12,00 (10,00; 14,50)	<0,001

*Примітка.* Кількісні показники з нормальним розподілом представлені у вигляді середньої арифметичної величини та стандартної похибки середньої арифметичної величини; кількісні показники з розподілом, що відрізняється від нормального, представлені у вигляді медіани та 25-ї та 75-ї процентилю.

ники рольового функціонування, обумовленого фізичним станом у 3 тертилі порівняно з 1 та 2 тертилю. Показники інтенсивності болю нижчі у 1 тертилі порівняно з 2 та 3 тертилю.

Щодо параметрів психічного компоненту здоров'я, встановлено достовірно нижчі показники соціального функціонування, рольового функціонування, обумовленого емоційним станом, та сумарного психічного компоненту здоров'я у 1 тертилі порівняно з 2 та 3 тертилю. Крім того, життєва активність достовірна вища у 3 тертилі порівняно з 1 та 2 тертилю. Психічне здоров'я достовірно відрізняється лише між 2 та 3 тертилю.

Встановлені достовірні відмінності показників опитувальника пацієнта з ГХ залежно від рівня

РЛН-2 ( $p<0,001$ ) та КТС ( $p<0,001$ ), проте результати між 2 та 3 тертилю значущо не відрізняються (табл. 3, 4).

Проведений кореляційний аналіз виявив достовірні взаємозв'язки між сСАТ та показниками фізичного і психічного компонентів здоров'я ( $p<0,001$ ) (табл. 5). Водночас сДАТ має достовірні кореляції лише із загальним станом здоров'я та сумарним фізичним компонентом здоров'я ( $p<0,05$ ). З іншими показниками фізичного здоров'я та параметрами психічного здоров'я кореляції сДАТ не виявлено.

Отже, проведене дослідження виявило зниження ЯЖ у пацієнтів з ГХ, що підтверджується результатами й інших досліджень [7–9, 20].

Таблиця 3

**Порівняльна характеристика показників опитувальника оцінки якості життя SF-36 та опитувальника пацієнта з гіпертонічною хворобою залежно від рівня РЛН-2**

Показник	РЛН-2 $\geq 4,69$ пг/мл, n=79	РЛН-2 $\leq 4,69$ пг/мл, n=57	p
<b>Опитувальник якості життя SF-36</b>			
<i>Фізичний компонент здоров'я (PCS)</i>			
PF	85,00 (65,00; 90,00)	90,00 (80,00; 95,00)	0,004
RP	75,00 (25,00; 75,00)	75,00 (50,00; 100,00)	0,002
BP	62,00 (51,00; 84,00)	74,00 (62,00; 100,00)	0,020
GH	51,81±14,10	59,46±16,74	0,005
<i>Психічний компонент здоров'я (MCS)</i>			
VT	55,00 (45,00; 67,50)	60,00 (45,00; 70,00)	0,426
SF	75,00 (62,50; 87,50)	87,50 (75,00; 100,00)	0,012
RE	100,00 (33,33; 100,00)	100,00 (66,67; 100,00)	0,051
MH	56,46±13,69	58,18±14,85	0,487
PCS	45,34±7,43	49,80±6,64	<0,001
MCS	43,96±7,06	45,24±7,50	0,310
Опитувальник пацієнта з ГХ	14,00 (11,00; 16,00)	11,00 (7,00; 14,00)	<0,001

*Примітка.* Кількісні показники з нормальним розподілом представлені у вигляді середньої арифметичної величини та стандартної похибки середньої арифметичної величини; кількісні показники з розподілом, що відрізняється від нормального, представлені у вигляді медіани та 25-ї та 75-ї процентилю.

**Порівняльна характеристика показників опитувальників оцінки якості життя SF-36 та пацієнта з гіпертонічною хворобою залежно від рівня КТС**

Показник	КТС ≤5,38 нг/мл, n=65	КТС 5,39–6,54 нг/мл, n=51	КТС ≥6,55 нг/мл, n=20	p
<b>Опитувальник якості життя SF-36</b>				
<i>Фізичний компонент здоров'я (PCS)</i>				
PF	80,00 (65,00; 85,00)	90,00 (80,00; 92,50)*	100,00 (90,00; 100,00) †	<0,001
RP	50,00 (25,00; 75,00)	75,00 (50,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00) †	<0,001
BP	62,00 (51,00; 74,00)	74,00 (62,00; 100,00) *	92,00 (74,00; 100,00) †	<0,001
GH	47,11±12,85	59,53±13,30*	69,20±15,53 †	<0,001
<i>Психічний компонент здоров'я (MCS)</i>				
VT	50,00 (45,00; 65,00)	60,00 (45,00; 70,00)	72,50 (55,00; 81,25) †	<0,001
SF	75,00 (50,00; 75,00)	87,50 (75,00; 100,00) *	87,50 ((75,00; 100,00) †	<0,001
RE	66,67 (33,33; 100,00)	100,00 (66,67; 100,00) *	100,00 (100,00; 100,00) †	<0,001
MH	53,97±13,68	57,96±14,18	65,60±12,41 †	0,005
PCS	43,77±6,56	48,56±6,55*	54,94±4,99 †	<0,001
MCS	42,41±7,46	45,63±7,00*	48,38±4,78 †	0,002
Опитувальник пацієнта з ГХ	15,00 (13,00; 16,00)	11,00 (8,00; 13,50) *	7,50 (5,00; 10,00) †	<0,001

*Примітка.* Кількісні показники з нормальним розподілом представлені у вигляді середньої арифметичної величини та стандартної похибки середньої арифметичної величини; кількісні показники з розподілом, що відрізняється від нормального, представлені у вигляді медіани та 25-ї та 75-ї перцентилі.

Статистична значущість відмінностей між групами визначена за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) з подальшим апостеріорним тестом Тьюкі для кількісних величин з нормальним розподілом, статистична значущість визначена як  $p < 0,05$ . Для порівняння кількісних величин з розподілом, що відрізняється від нормального, використовували тест Крускала-Уолліса з подальшим апостеріорним тестом Данна та поправкою Бонферроні.

Скоректований рівень значущості з використанням методу поправки Бонферроні становить 0,017.

\* – статистично значуща різниця між 1 та 2 тертилю; † – статистично значуща різниця між 1 та 3 тертилю; ‡ – статистично значуща різниця між 2 та 3 тертилю.

Одне із досліджень продемонструвало, що лише 4,6% пацієнтів чоловічої статі з ГХ вважали, що ані ГХ, ані лікування не впливають на їх ЯЖ, причому лише близько половини учасників дослідження мали хорошу ЯЖ [20]. Погіршення ЯЖ також пов'язано із впливом на соціальну сферу життя пацієнтів, причому встановлені взаємозв'язки з модифікованими факторами ризику, які асоційовані зі способом життя пацієнтів, зокрема курінням, вживанням алкоголем, надмірним вживанням кави, солодкого, їжі з підвищеною кількістю солі, частим споживанням консервів та напівфабрикатів, зменшенням вживання води та недостатньою фізичною активністю [21]. Слід відзначити й негативний вплив тривалості ГХ на ЯЖ пацієнтів [4].

З іншого боку, нижча ЯЖ може бути незалежним предиктором розвитку ГХ, як продемонструвало проспективне дослідження у жінок з нормальним АТ [6]. Наявність ускладнень ГХ асоційовано зі зниженням ЯЖ, зокрема гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ) супроводжується зниженням інтенсивності болю, в той час як ХХН – нижчим показником загального здоров'я [10]. До проведеного дослідження були залучені пацієнти з ГХ 2-ї стадії, що мали ГМЛШ, і у них реєстрували нижчі показники й інших параметрів фізичного та психічного компонентів здоров'я. Крім того, виявлені кореляційні зв'язки сСАТ з параметрами ЯЖ свідчать про вплив перебігу захворювання на ЯЖ пацієнтів.

Рандомізоване клінічне дослідження, проведене з метою оцінки впливу помірної фізичної активності на ЯЖ пацієнтів з ГХ, продемонструвало зниження пара-

**Кореляційні зв'язки показників якості життя за опитувальником SF-36 із середнім систолічним та діастолічним АТ**

Показник	сСАТ		сДАТ	
	r	p	r	p
PF	-0,487	<0,001	-0,065	0,450
RP	-0,501	<0,001	-0,147	0,087
BP	-0,539	<0,001	-0,161	0,061
GH	-0,573	<0,001	-0,213	0,013
VT	-0,359	<0,001	-0,099	0,249
SF	-0,538	<0,001	-0,119	0,169
RE	-0,345	<0,001	-0,011	0,895
MH	-0,332	<0,001	-0,019	0,830
PCS	-0,642	<0,001	-0,209	0,015
MCS	-0,339	<0,001	-0,012	0,892

метрів фізичного та психічного компонентів здоров'я за результатами опитувальника SF-36. Проте встановлено, що фізична активність покращує показники фізичного функціонування, загального стану здоров'я, рольового функціонування, обумовлене фізичним станом, інтенсивності болю, сумарного фізичного компоненту здоров'я та життєвої активності [7].

Дослідження EXERDIET-НТА також продемонструвало нижчий рівень ЯЖ у пацієнтів з ГХ та ожирінням, зокрема фізичного функціонування, загального стану здоров'я, життєвої активності, соціального функціонування та психічного здоров'я,

причому фізична активність обумовлює підвищення життєвої активності [9]. Інше дослідження виявило зниження ЯЖ у пацієнтів з ГХ похилого віку та її взаємозв'язок із здоровим способом життя [8]. Враховуючи недостатню фізичну активність та прихильність до здорового харчування частини пацієнтів у цьому дослідженні, виявлених за результатами опитувальника пацієнта з ГХ, дані спостереження обумовлюють необхідність модифікації способу життя пацієнтів задля покращення як ЯЖ, так і перебігу захворювання.

Наявність коморбідної патології, насамперед ІХС, порушень ритму та серцевої недостатності, обумовлює ще більше зниження ЯЖ, проте навіть наявність факторів ризику серцево-судинних захворювань, зокрема порушення ліпідного обміну, ожиріння та недостатня фізична активність, спричинює зниження ЯЖ [4]. Проведене дослідження продемонструвало достовірне зниження ЯЖ у пацієнтів з ГХ за наявності супутнього ЦД-2 як за рахунок фізичного, так і психічного компонентів здоров'я. Інші дослідження виявили, що наявність ГХ у пацієнтів з ЦД-2 призводить до зниження ЯЖ, як і знижена фізична активність та ожиріння, причому коморбідна патологія ГХ, ЦД-2 та ожиріння супроводжується найбільшим зниженням ЯЖ [11–13], у той час як наявність у пацієнтів лише ожиріння супроводжується вищою ЯЖ порівняно із супутніми ГХ та ЦД-2 [22]. Вік, тривалість ЦД-2, тип гіпоглікемічної терапії, наявність ускладнень ЦД-2 та коморбідної патології та ІМТ впливають на ЯЖ пацієнтів з ЦД-2, зокрема на показники SF-36 [13].

Водночас концентрації КТС та РЛН-2 залежно від ЯЖ у пацієнтів з ГХ та ЦД-2 на сьогодні недостатньо вивчені. Виявлені у дослідженні відмінності показників ЯЖ, пов'язані з рівнями КТС та РЛН-2, можуть бути обумовлені залученням даних маркерів до патогенезу ГХ та ЦД-2, таким чином відображуючи перебіг захворювань, що здійснює вплив на ЯЖ.

Рівні КТС знижуються в осіб з нормальним рівнем АТ зі спадковою схильністю до ГХ, що зменшує протекторні властивості організму щодо протидії розвитку ГХ, зокрема послаблення пригнічення катехоламінів та судинорозширювальної дії [23]. Подальше прогресування ГХ обумовлює підвищення рівнів КТС, що пов'язано з компенсаторним підвищенням його се-

креції за рахунок антиадренергічних властивостей з метою пригнічення підвищених концентрацій катехоламінів, що викликано гіперактивацією симпатичної нервової системи [24, 25].

У проведеному дослідженні встановлено зниження рівнів КТС у пацієнтів з ГХ, що пов'язано з більшою тривалістю ГХ і можливим зменшенням депо КТС [16]. З іншого боку, відсутність антигіпертензивної терапії обумовлює підвищення концентрацій КТС порівняно з пацієнтами, що отримують лікування [24]. Враховуючи, що всі пацієнти у дослідженні отримували стабільну антигіпертензивну терапію, помірно знижені рівні КТС можуть свідчити про компенсований перебіг ГХ.

Щодо метаболізму РЛН-2 при розвитку ГХ, наявність спадкової схильності супроводжується зниженням рівнів РЛН-2 у периферичному кровообігу [26]. У пацієнтів з ГХ відзначаються знижені концентрації РЛН-2 [27], зокрема і при розвитку «гіпертензії білого халату» та маскованої гіпертензії [28, 29], причому у пацієнтів з маскованою гіпертензією спостерігаються ще нижчі показники [28].

*Обмеження дослідження.* Обмеженням цього дослідження було відносно невеликий розмір вибірки дослідження. Крім того, були оцінені показники ЯЖ та рівні КТС і РЛН-2 лише на візиті скринінгу. Необхідно проведення досліджень з більшою вибіркою дослідження та іншим дизайном дослідження в майбутньому.

## ВИСНОВКИ

Результати дослідження продемонстрували зниження ЯЖ у пацієнтів з ГХ. Крім того, наявність супутнього ЦД-2 обумовлює ще більше зниження ЯЖ у пацієнтів як за рахунок фізичного, так і психічного компонентів здоров'я. Виявлені кореляційні зв'язки сСАТ з параметрами опитувальника SF-36 підтверджують вплив ГХ на ЯЖ пацієнтів. Встановлені тенденції щодо розподілу показників ЯЖ залежно від концентрацій КТС та РЛН-2 обумовлюють їх потенціал у діагностиці ГХ, особливо у поєднанні з ЦД-2.

*Конфлікт інтересів.* Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

*Джерела фінансування.* Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

## Відомості про авторів

**Панкова Олена Андріївна** – аспірант, кафедра загальної практики–сімейної медицини, Харківський національний медичний університет; тел.: (066) 802-67-07. *E-mail:* dr.helen.pankova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8027-2406

**Корж Олексій Миколайович** – д-р мед. наук, проф., в.о. завідувача, кафедра загальної практики–сімейної медицини, Харківський національний медичний університет; тел.: (050) 615-71-95. *E-mail:* okorz2006@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6838-4360

## Information about the authors

**Pankova Olena A.** – MD, PhD-student, Department of General Practice – Family Medicine, Kharkiv National Medical University; tel.: (066) 802-67-07. *E-mail:* dr.helen.pankova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8027-2406

**Korzh Oleksii M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Acting Head of the Department of General Practice – Family Medicine, Kharkiv National Medical University; tel.: (050) 615-71-95. *E-mail:* okorz2006@ukr.net

ORCID: 0000-0001-6838-4360

## ПОСИЛАННЯ

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 61 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>.
3. World Health Organization. Global Health Estimates 2019 Summary Tables: Deaths by Cause, Age And Sex, by World Bank Income Group, 2000-2019 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghes2019\\_cod\\_wbincome\\_2000\\_201933383745-a750-4d94-8491-fb209dcece6f.xls?sfvrsn=e7bafa8\\_5](https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghes2019_cod_wbincome_2000_201933383745-a750-4d94-8491-fb209dcece6f.xls?sfvrsn=e7bafa8_5).
4. Kawecka-Jaszcz K, Klocek M. The expectancy and quality of life in hypertension. *Post N Med*. 2016;XXIX(9):682-7.
5. Pequeno NPF, Cabral NLA, Marchionni DM, Lima SCVC, Lyra CO. Quality of life assessment instruments for adults: a systematic review of population-based studies. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):208. doi: 10.1186/s12955-020-01347-7.
6. Stranges S, Donahue RP. Health-related quality of life and risk of hypertension in the community: prospective results from the Western New York Health Study. *J Hypertens*. 2015;33(4):720-6. doi: 10.1097/HJH.0000000000000465.
7. Arijia V, Villalobos F, Pedret R, Vinuesa A, Jovani D, Pascual G, et al. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):184. doi: 10.1186/s12955-018-1008-6.
8. Li J, Yu J, Chen X, Quan X, Zhou L. Correlations between health-promoting lifestyle and health-related quality of life among elderly people with hypertension in Hengyang, Hunan, China. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(25):e10937. doi: 10.1097/MD.00000000000010937.
9. Tous-Espelosin M, Gorostegi-Anduaga I, Corres P, Martinez-Aguirre-Betolaza A, Maldonado-Martin S. Impact on Health-Related Quality of Life after Different Aerobic Exercise Programs in Physically Inactive Adults with Overweight/Obesity and Primary Hypertension: Data from the EXERDIET-HTA Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24):9349. doi: 10.3390/ijerph17249349.
10. Katsi V, Kallistratos MS, Koutoangelos K, Sakkas P, Souliotis K, Tsioufis C, et al. Arterial Hypertension and Health-Related Quality of Life. *Front Psychiatry*. 2017;8:270. doi: 10.3389/fpsy.2017.00270.
11. Velázquez-López L, Alva-Santana D, Ocaña-Patiño A, Peña JE, Goycochea-Robles MV. Increased body fat, physical inactivity, and hypertension are associated with poor quality of life in patients with type 2 diabetes. *Cir Cir*. 2023;91(2):171-8.
12. Banegas JR, López-García E, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac JL, Alonso J, et al. Relationship between obesity, hypertension and diabetes, and health-related quality of life among the elderly. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(3):456-62. doi: 10.1097/HJR.0b013e3280803f29.
13. Sharma S, Mohan U, Singh SK, Deori TJ, Misra AK. Quality of life of type 2 diabetes mellitus patients attending a tertiary care hospital of Northern India: A cross sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(5):1938-44. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc.1743\_20.
14. Bozic J, Kumric M, Ticinovic KT, Urlic H, Martinovic D, Vilovic M, et al. Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective. *Biomed*. 2021;9(12):1757. doi: 10.3390/biomed9121757.
15. Aragón-Herrera A, Feijóo-Bandín S, Anido-Varela L, Moraña-Fernández S, Roselló-Lleti E, Portolés M, et al. Relaxin-2 as a Potential Biomarker in Cardiovascular Diseases. *J Pers Med*. 2022;12(7):1021. doi: 10.3390/jpm12071021.
16. Pankova O, Korzh O. Plasma catestatin levels are related to metabolic parameters in patients with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels*. 2023. doi: 10.1007/s00380-023-02318-w.
17. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center. 1994:1-190.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti RE, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961.
19. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Brummer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(1):19-40. doi: 10.2337/dc23-S002.
20. Diosdado FM. Quality of life in men with arterial hypertension. *Rev Esp Salud Publica*. 2021;95:e202109110.
21. Snarska K, Chorąży M, Szczepański M, Wojewódzka-eleznikowicz M, Ładny JR. Quality of Life of Patients with Arterial Hypertension. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):459. doi: 10.3390/medicina56090459.
22. Shah S, Abbas G, Aslam A, Randhawa FA, Khan FU, Khurram H, et al. Assessment of health-related quality of life among patients with obesity, hypertension and type 2 diabetes mellitus and its relationship with multimorbidity. *PLoS One*. 2023;18(8):e0289502. doi: 10.1371/journal.pone.0289502.
23. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanaihara N, Parmar RJ. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J Hypertens*. 2002;20(7):1335-45. doi: 10.1097/00004872-200207000-00020.
24. Kumric M, Vrdoljak J, Dujic G, Supedomic D, Ticinovic KT, Dujic Z, et al. Serum Catestatin Levels Correlate with Ambulatory Blood Pressure and Indices of Arterial Stiffness in Patients with Primary Hypertension. *Biomolecules*. 2022;12(9):1204. doi: 10.3390/biom12091204.
25. Durakoğulgi ME, Ayaz T, Kocaman SA, Kirbaş A, Durakoğulgi T, Erdoğan T, et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(7):577-85. doi: 10.5152/akd.2014.5536.
26. Papadopoulos DP, Makris T, Perrea D, Zerva K, Tsioufis C, Faselis C, Papademetriou V. Apelin and relaxin plasma levels in young healthy offspring of patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(3):198-201. doi: 10.1111/jch.12260.
27. Gedikli O, Yilmaz H, Kiris A, Karaman K, Ozturk S, Baykan M, et al. Circulating levels of relaxin and its relation to cardiovascular function in patients with hypertension. *Blood Press*. 2009;18(1-2):68-73. doi: 10.1080/08037050902864086.
28. Sanidas E, Tsakalis K, Papadopoulos DP, Zerva K, Velliou M, Perrea D, et al. The impact of apelin and relaxin plasma levels in masked hypertension and white coat hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):48-52. doi: 10.1111/jch.13449.
29. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Faselis C, Perrea D, Makris T, Tsioufis C, et al. Masked hypertension and atherogenesis: the impact of apelin and relaxin plasma levels. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(5):333-6. doi: 10.1111/jch.12075.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2023. – Дата першого рішення 16.11.2023. – Стаття подана до друку 22.12.2023

# ПАП-тест: можливості та обмеження

О. А. Бурка, Т. Т. Наритник

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Рак шийки матки (РШМ) прогресує повільно, збільшуючи ймовірність раннього виявлення передпухлинних уражень за допомогою цитологічного скринінгу. Цитологія шийки матки є одним із першочергових методів ефективного дослідження РШМ, який завдяки ранньому виявленню та своєчасному лікуванню зумовлює стабільне зниження захворюваності та смерті від інвазивного РШМ.

Результати багатьох досліджень продемонстрували, що специфічність звичайного мазка Папаніколау становить приблизно 80–100%, його чутливість коливається від 30% до 80%, а рівень некоректності цього методу становить від 5% до 25%.

При традиційній підготовці мазка лише невеликий відсоток зібраних клітин потрапляє на предметне скло, водночас аномальні клітини можуть бути викинуті та не проаналізовані. Під час перегляду предметного скла клітини, які висохли та зліпилися разом, можуть перешкоджати візуалізації атипичних клітин.

Для подолання цих обмежень у 1996 р. як альтернатива традиційному ПАП-тесту була представлена рідинна цитологія – технологія підготовки предметних скелець, на яких клітини розміщені в один шар. Ця технологія перевернула звичайний ПАП-тест завдяки покращеній фіксації, зменшенню факторів затемнення та стандартизованому переносу клітин. Під час проведення рідинної цитології зразки збираються шляхом повного занурення цитоціточки у флакон, який містить рідину-консервант, завдяки чому клітини зберігаються та фіксуються одночасно, на відміну від звичайних мазків, де зразок наноситься на предметне скло та фіксується окремо. На сьогодні відомі дві основні методи підготовки на основі рідинної цитології: ThinPrep і SurePath.

Результати цитології описують за системою Bethesda. Класифікація Bethesda користується широким визнанням, оскільки вона відповідає клінічній картині, відтворює характер уражень і, отже, орієнтована на лікування з бажаною процедурою подальшого спостереження.

Незаперечною перевагою ПАП-тесту методом рідинної цитології є можливість виконувати як цитологічні, так і молекулярні дослідження, зокрема ВПЛ, в одному зразку. Ця можливість полегшила впровадження двоетапної стратегії, коли тестування на ВПЛ використовується як сортувальний тест для цитології ASC-US або плоскоклітинного інтраепітеліального ураження низького ступеня, або коли цитологію застосовують для сортування ВПЛ-позитивних жінок.

**Ключові слова:** ПАП-тест, скринінг шийки матки, система Bethesda.

## PAP-test: possibilities and limitations

О. А. Burka, Т. Т. Naritnik

Cervical cancer (CC) progresses slowly, and the cytological screening increases the likelihood of early detection of precancerous lesions. Cytology of the cervix is one of the primary methods of effective CC diagnosis, which, thanks to early detection and timely treatment, leads to a stable decrease in morbidity and mortality from invasive CC.

The results of many studies have shown that the specificity of the conventional Pap smear test is approximately 80–100%, its sensitivity ranges from 30% to 80%, and the rate of inadequacy of this method is from 5% to 25%.

With traditional smear preparation, only a small percentage of collected cells end up on the slide, while abnormal cells may be discarded and not analyzed. When viewing the slide, cells that have dried and clumped together may interfere with the visualization of atypical cells.

To overcome these limitations, in 1996, as an alternative to the traditional Pap test, liquid cytology was presented – the technology of preparing slides on which the cells are placed in a single layer. This technology outperformed the conventional Pap test with improved fixation, reduced obscuring factors, and standardized cell transfer. In liquid cytology samples are collected by fully immersing the cytobrush in a vial containing a preservative liquid, whereby the cells are preserved and fixed simultaneously, unlike conventional smears where the sample is applied to a glass slide and fixed separately. Today, two main methods of preparation based on liquid cytology are known: ThinPrep and SurePath.

The results of cytology are described according to the Bethesda system. The Bethesda classification is widely accepted because it corresponds to the clinical presentation, reproduces the nature of the lesions, and is therefore treatment-oriented with a desirable follow-up procedure.

The indisputable advantage of the Pap test by liquid cytology is the ability to perform both cytological and molecular studies, in particular HPV, in one sample. This capability facilitated the implementation of a two-step strategy when HPV testing is used as a triage test for ASC-US or low-grade squamous intraepithelial lesion cytology, or when cytology is used to triage HPV-positive women.

**Keywords:** Pap test, cervical screening, Bethesda system.

У всьому світі рак шийки матки (РШМ) є четвертим за поширеністю раком у жінок. Найвищі показники захворюваності та смертності від РШМ спостерігаються у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. РШМ можна вилікувати, якщо його діагностувати на ранній стадії та вчасно розпочати лікування [1]. Згідно з бюлетенем канцер-реєстру України № 24 (2021 р. – уточнена інформація), смертність від РШМ у віковій категорії 18–29 років посідає четверте місце, 30–54 роки – друге місце [2].

Основною складовою вторинної профілактики РШМ є цервікальний скринінг або скринінг на рак шийки матки (СРШМ). Метою скринінгу є виявлення захворювання у жінок, які не мають симптомів [3, 4].

З усіх видів гінекологічного раку (яєчника, матки, шийки матки, піхви та вульви) лише РШМ підлягає скринінговому обстеженню. РШМ – тип раку, який виникає внаслідок мутації епітеліальних клітин шийки матки. Зміни в клітинах, які супроводжуються аномальним ростом, проявляються у вигляді передракових уражень, які можуть повільно та прогресивно еволюціонувати в рак [5, 6].

Історично СРШМ проводили за допомогою цитологічного дослідження мазків Папаніколау. У разі виявлення передракових уражень шийки матки проводили відповідне лікування, що привело до значного зниження захворюваності та смертності від РШМ. Впровадження Європейських рекомендацій щодо забезпечення СРШМ відіграло ключову роль у досягненні цього результату. Проте останній аналіз тенденцій продемонстрував, що навіть у країнах із добре організованими програмами скринінгу на основі цитології рівень захворюваності на РШМ знову збільшується. Це явище можна пояснити підвищеним впливом онкогенних типів вірусу папіломи людини (ВПЛ), нижчим рівнем охоплення скринінгом (особливо серед молодих жінок) та обмеження цитологічного скринінгу [4].

З моменту впровадження цитологічного цервікального скринінгу було запропоновано кілька класифікацій. Спочатку була запропонована класифікація Папаніколау, яка розподіляла цитологічні результати на 5 класів (від I до V) та класифікувала клінічні результати щодо наявності чи відсутності раку. Оригінальна класифікація за Папаніколау (1954 р.) була визнана непридатною для практики профілактичної онкології. Системою нумерації зловживали та використовували не за призначенням. Початкове значення кожного класу було настільки модифіковано патологом, що значення будь-якого класу стало безнадійно заплутаним для клініциста [7]. Усе це спонукало до модифікації класифікації за Папаніколау у 1975 р. [8].

У результаті прогресу в розумінні патогенезу цервікального раку у 1968 р. запропоновано зміни в гістологічній термінології шийки матки. Новий термін дисплазії – цервікальна інтраепітеліальна неоплазія шийки матки (CIN) – відображав весь спектр клітинної атипії, обмеженої епітелієм. CIN було розподілено на три категорії:

- CIN I (легка неоплазія),
- CIN II (помірна неоплазія),
- CIN III (важка неоплазія або карцинома in situ).

Відомо, що дисплазія і карцинома in situ представляють різні етапи одного й того самого біологічного процесу. У цій класифікації карциному in situ поєднували з важкою дисплазією. Цитологічна класифікація була подібною в тому, що легкий, помірний і важкий дискаріоз відповідав (але не діагностував) CIN I, CIN II і CIN III відповідно [9]. Термінологія CIN все ще широко використовувалася у 2005 р. в багатьох країнах для звітності як гістологічних, так і цитологічних висновків [10].

У 1987 р. в The Wall Street Journal репортером-розслідувачем Walt Bogdanich були опубліковані серії статей про недобросовісну практику та неточності в медичних лабораторіях. Незважаючи на загально визнаний внесок тесту Папаніколау (Папаніколау) у зниження захворюваності на РШМ, новини зосереджувалися на цитологічних зразках шийки матки, які оброблялися за неоптимальних умов. Відбувся громадський резонанс.

У відповідь на занепокоєння громадськості щодо якості лабораторного тестування та інтерпретації ПАП-тесту Конгрес США у 1988 р. прийняв поправки щодо вдосконалення клінічної лабораторії (Clinical Laboratory Improvement Amendments – CLIA) [11]. У 1988 р. було скликано нараду за участю експертів з усього світу в Національному інституті охорони здоров'я в Бетесді (штат Меріленд, США). У результаті цього семінару у 1991 р. було запроваджено звітність The Bethesda System для цитології шийки матки, щоб забезпечити єдину систему термінології для цитологічної звітності з чіткими вказівками щодо лікування цих уражень [12, 13]. Система Bethesda (TBS) стала прямим результатом серії статей про неточності в роботі медичних лабораторій [11].

Система The Bethesda включила «звітність про адекватність» як невід'ємний компонент бланку результату та, відповідно, важливий елемент забезпечення якості. Через важку відтворюваність цитологічної CIN II The Bethesda System об'єднав категорії CIN II та CIN III у плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження високого ступеня (HSIL), відокремивши його від плоскоклітинного інтраепітеліального ураження низького ступеня (LSIL). Крім того, слово «ураження» було замінено словом «неоплазія» [14, 15].

Категорія плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень (SIL) – спектр уражень плоскоклітинних клітин, починаючи від передракових уражень низького ступеня SIL (LSIL), пов'язаних з тимчасовою інфекцією ВПЛ, яке характеризується високою частотою спонтанної регресії та відсутністю передбачуваного прогресування SIL до SIL високого ступеня (HSIL), і остаточно інвазивний плоскоклітинний рак. Проте залежно від якісних і кількісних обмежень зразка деякі неоднозначні морфологічні ознаки, що вказують на аномалію плоскоклітинних клітин, можуть підпадати під сумнівну категорію «Атипові плоскоклітинні клітини» (ASC), які підрозді-

The Bethesda Reporting System and updated WHO terminology	Definit interpretation					Squamous cell carcinoma
	NILM Negative for intraepithelial lesion or malignancy organisms and reactive cellular changes associated with inflammation and repair	LSIL Low-Grade Squamous intraepithelial lesion	HSIL High-grade squamous intraepithelial lesion			
	Gray zone interpretation					
Old WHO terminology	Normal	HPV	Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in situ
Cervical intraepithelial neoplasia system	Normal	HPV	CIN 1	CIN2	CIN3	
		ASC (Atypical squamous cells)		ASC-H (Atypical squamous cells suspicious for HSIL)		
		ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance)				

Рис. 1. Цитологічне звітування цервікальних зразків за системами та періодом

ляються на дві категорії: «Атипові плоскоклітинні клітини невизначеної значущості» (ASC-US) або «Атипові плоскоклітинні клітини, не можна виключити HSIL» (ASC-H), виходячи з підозри на основне ураження LSIL проти HSIL відповідно [12, 13].

Розвиток наукових знань, технологічний прогрес і відповідні зміни в клінічному лікуванні РШМ та її передракових станів зумовили перегляд звітності. Останнє видання The Bethesda System вийшло у 2014 р. [16].

Цитологічне звітування цервіко-вагінальних зразків змінилося за останні шість десятиліть. Попередні системи та нинішня ВООЗ є лінійними лише з остаточними діагностичними категоріями, у той час як система Bethesda, яка вже використовується медичною спільнотою понад 30 років, є нелінійною і містить атипові плоскоклітинні клітини, які можуть включати зміни від доброякісних до неопластичних (рис. 1) [13].

Запроваджена доктором Джорджем Ніколасом Папаніколау фарба за Папаніколау стала важливою розробкою для мікроскопічного оцінювання відлущених клітин шийки матки. З роками цей метод звичайного мазка Папаніколау набув визнання та дав чудові результати – захворюваність на РШМ фактично почала знижуватися в розвинених країнах. Однак деякі недоліки стали очевидними у звичайних мазках Папаніколау, як-от: незадовільні зразки через затемнення матеріалів, хибнонегативні результати через помилку зразка та низьку чутливість [17].

На сьогодні у багатьох закладах охорони здоров'я проводять звичайний «традиційний» мазок на цитологію шийки матки. Після розміщення пацієнтки в позиції для літотомії, шийку матки виводять в дзеркала, наприклад Куско. Після фіксації дзеркала ендocerвікальною щіточкою, беруть зразок із шийки матки. Після цього зразок наносять на предметне

скло і деякий час фіксують в етиловому спирті, забарвлюють ПАП і переглядають під мікроскопом. Таким чином зразок шийки матки, взятий цервікальною щіточкою, безпосередньо переноситься на предметне скло мікроскопа для аналізу [18].

При традиційній підготовці мазка лише невеликий відсоток зібраних клітин потрапляє на предметне скло, а аномальні клітини можуть бути викинуті та відповідно не проаналізовані. Під час перегляду предметного скла клітини, які висохли та зліпилися разом, можуть перешкоджати візуалізації аномальних клітин (рис. 2) [5, 17].

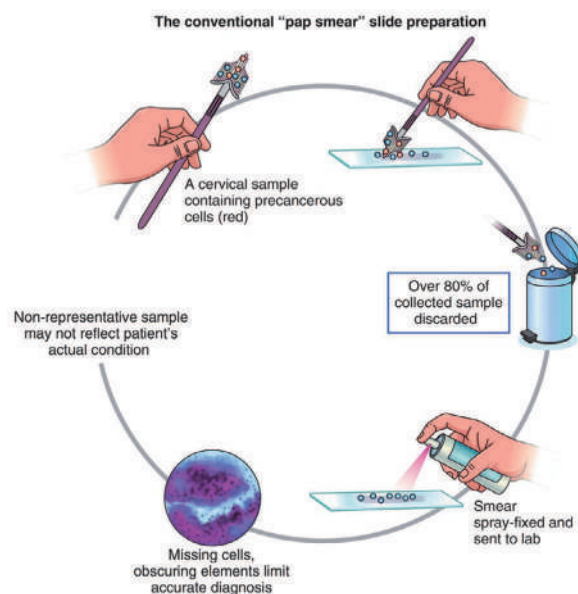
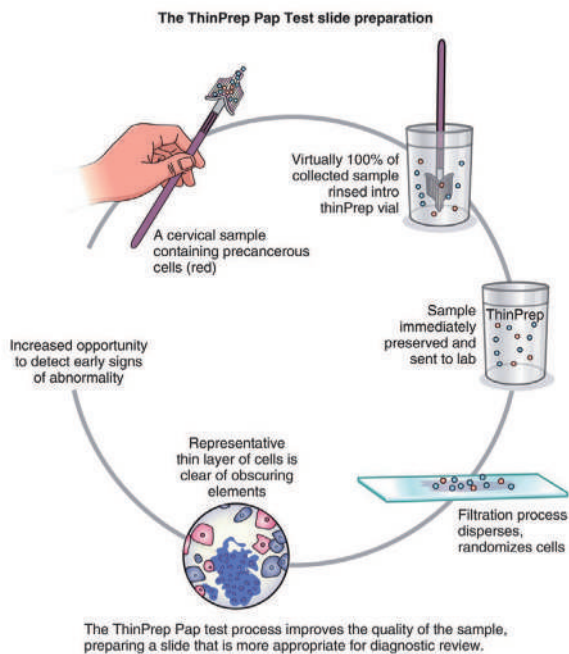


Рис. 2. Традиційна підготовка слайдів для ПАП-тесту [5]



**Рис. 3. Підготовка препаратів для ПаП-тесту методом рідинної цитології [5]**

Цитологічне дослідження є дуже суб'єктивним і залежить від експертного рівня цитолога та його навантаження. Висока частота запалення шийки матки сприяє утворенню значної кількості запальних елементів у мазку ПаП, що створює серйозні проблеми в інтерпретації та звітності. Високий рівень хибнонегативних результатів (14–33%) здебільшого пов'язаний з обмеженнями взяття зразків і підготовки мазка [19].

Щоб подолати ці обмеження у 1996 р. як альтернатива традиційному ПаП-тесту була представлена рідинна цитологія (РЦ), автоматизована технологія. Дві технології РЦ першого покоління отримали схвалення Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA): ThinPrep і SurePath. Дослідження продемонстрували, що ці процедури пропонують низку переваг перед традиційним ПаП-тестом. Однак РЦ потребує дорогих автоматизованих пристроїв, що обмежує її використання у бідних країнах [20, 21]. З іншого боку, гарантія якості під час підготовки, фіксації, фарбування, аналізу та звітності має вирішальне значення для точних результатів.

Для технологій притаманним є формування цитологічного препарату ПаП-тесту з усіх клітин, які потрапили на щіточку, позаяк цитощіточка після взяття матеріалу з шийки матки занурюється у флакон/віалу з фіксуючою рідиною. В лабораторії рідина обробляється, формуються стандартизовані цитологічні препарати з моношаром клітин та фарбуванням за Папаніколау (рис. 3). Залишковий матеріал можна використати для додаткового обстеження на ВПЛ та інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [5, 20, 22].

Хоча ПаП-тест був успішним у запобіганні РШМ, проте він не є ідеальним. Існують хибнопозитивні та хибнонегативні результати. Чутливість тесту становить від 30% до 80%, специфічність – від 80% до 100%. Частота хибнонегативних результатів коливається від 6% до 20% (у середньому 7,8%), а частота хибнопозитивних результатів становить близько 10–15% (у середньому 10,3%). Одне з обмежень Папаніколау полягає в тому, що результати потрібно перевіряти людським оком. Очі людини можуть втомлюватись і втрачати зосередженість, а медичні працівники з різною підготовкою і досвідом також можуть трактувати результат по-різному [5].

Зниження захворюваності на РШМ та смертності після СРШМ методом РЦ підтверджують результати рандомізованих контрольованих досліджень і популяційних загальнонаціональних обсерваційних досліджень, які порівнюють точність і ефективність РЦ з аналогічними показниками звичайної цитології [23, 24].

Для ПаП-тесту методом РЦ характерно зменшення частки неякісних зразків, що зменшує необхідність повторного забору та відповідно немає додаткових витрат ресурсів, негативного впливу на тривожний стан жінок. Крім того, деякі дослідження з РЦ доводять підвищену чутливість до виявлення уражень низького ступеня, що приводить до вищої частоти направлень для подальшого аналізу [23, 25].

Незаперечною перевагою ПаП-тесту методом РЦ є можливість виконувати як цитологічні, так і молекулярні дослідження, зокрема ВПЛ, в одному зразку. Ця можливість полегшила впровадження двоетапної стратегії, коли тестування на ВПЛ використовується як сортувальний тест для цитології ASC-US або плоскоклітинного інтраепітеліального ураження низького ступеня (LSIL), або коли цитологія використовується для сортування ВПЛ-позитивних жінок [23].

## ВИСНОВКИ

1. Регулярне проходження скринінгу на рак шийки матки (РШМ) дозволяє своєчасно виявити передракові стани, провести відповідне лікування та мінімізувати ризик розвитку цього захворювання.
2. При використанні звичайного ПаП-тесту, враховуючи, що лише невеликий відсоток клітин потрапляє на предметне скельце (біля 20%) та спостерігаються недоліки цитологічного препарату, важливо дотримуватися регулярності проходження скринінгу РШМ.
3. При використанні ПаП-тесту методом рідинної цитології знижується кількість незадовільних препаратів, підвищується чутливість до виявлення уражень низького ступеня, є можливість виконувати як цитологічні, так і молекулярні дослідження в одному зразку.
4. Система Bethesda для формування звітності ПаП-тесту використовується медичною спільнотою вже понад 30 років. Остання версія – the Bethesda system 2014.



## Відомості про авторів

**Бурка Ольга Анатоліївна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (073) 800-67-71. *E-mail: newlikar@ua.fm*  
ORCID: 0000-0003-0133-9885

**Наритник Тетяна Теодорівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: naritniktt@bigmir.net*  
ORCID: 0000-0003-0568-2760

## Information about authors

**Burka Olha A.** – MD, PhD, Associate Professor, Obstetrics and Gynaecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (073) 800-67-71. *E-mail: newlikar@ua.fm*  
ORCID: 0000-0003-0133-9885

**Naritnik Tetyana T.** – MD, PhD, Associate Professor, Obstetrics and Gynaecology Department No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: naritniktt@bigmir.net*  
ORCID: 0000-0003-0568-2760

## ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV), 6 edition [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 63 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240040434>.
- Fedorenko ZP. The structure of morbidity and mortality 2021 [Internet]. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. № 24. 2023. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm).
- Burka OA, Lygyrda NF, Kutsovol W, Svintsitska AV. The cytological component of cervical cancer screening: Causes of false negative and false positive results, and ways to avoid them. *Reprod Endocrinol.* 2021;57:61-6. doi: 10.18370/2309-4117.2021.57.61-67.
- Arbyn M, Gultekin M, Morice P, Nieminen P, Cruickshank M, Poortmans P, et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer.* 2021;148(2):277-84. doi: 10.1002/ijc.33189.
- Lin F, Ximing JY, Xu H, Qian X, Wang H, editors. *Practical Anatomic Pathology Series* [Internet]. Practical Cytopathology. 2020. doi: 10.1007/978-3-030-24059-2.
- Wong L, Coopa A, Diaz E, Valcarcel S, Mauricio D, Villoslada V. Deep Learning and Transfer Learning Methods to Effectively Diagnose Cervical Cancer from Liquid-Based Cytology Pap Smear Images. *Inter J Online Biomed Engineer.* 2023;19(4):77-93. doi: 10.3991/ijoe.v19i04.37437.
- Chatterjee T, Gill SS, Rac R. Standardization of cervical/vaginal cytopathology reporting: the Bethesda system (tbs) for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Med J Armed Forces India.* 2000;56(1):45-9. doi: 10.1016/S0377-1237(17)30090-4.
- Cirkel C, Barop C, Beyer DA. Method comparison between Munich II and III nomenclature for Pap smear samples. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2015;16(4):203-7. doi: 10.5152/jtgga.2015.0147.
- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(10):1266-97. doi: 10.5858/arpa.LGT200570.
- World Health Organization. *Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention; Vol. 10.* [Internet]. France: IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies; 2005. 313 p. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervix-Cancer-Screening-2005>.
- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol.* 2017;61(4-5):359-72. doi: 10.1159/000477556.
- Pangarkar MA. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal.* 2022;19:28. doi: 10.25259/CMAS\_03\_07\_2021.
- Alrajjal A, Pansare V, Choudhury MSR, Khan MYA, Shidham VB. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. *Cyto J.* 2021;18:16. doi: 10.25259/Cytojournal\_24\_2021.
- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol.* 2017;61(4-5):359-72. doi: 10.1159/000477556.
- Singh VB, Gupta N, Nijhawan R, Srinivasan R, Suri V, Rajwanshi A. Liquid-based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears: experience from the first 1000 split samples. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58(1):17-21. doi: 10.4103/0377-4929.151157.
- Crum C, Huh W. Cervical and vaginal cytology: Interpretation of results [Internet]. UpToDate. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-the-cytology-and-human-papillomavirus-report>.
- Dasgupta S. The Efficiency of Cervical Pap and Comparison of Conventional Pap Smear and Liquid-Based Cytology: A Review. *Cureus.* 2023;15(11):e48343. doi: 10.7759/cureus.48343.
- Kaban I, Bacanakgil BH, Koca S. The comparison of two methods in cervical smear screening – which method is better for smear adequacy rates? *Ginekol Pol.* 2021;92(5):335-8. doi: 10.5603/GP.a2020.0185.
- Banerjee D, Mittal S, Mandal R, Basu P. Screening technologies for cervical cancer: Overview. *Cytojournal.* 2022;19:23. doi: 10.25259/CMAS\_03\_04\_2021.
- Patel N, Bavikar R, Buch A, Kulkarni M, Dharwadkar A, Viswanathan V. A Comparison of Conventional Pap Smear and Liquid-Based Cytology for Cervical Cancer Screening. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2023;12(2):77-82. doi: 10.4103/gmit.gmit\_118\_22.
- Armstrong SF, Guest JF. Cost-Effectiveness and Cost-Benefit of Cervical Cancer Screening with Liquid Based Cytology Compared with Conventional Cytology in Germany. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2020;12:153-66. doi: 10.2147/CEOR.S234385.
- Rezende MT, Bianchi AGC, Carneiro CM. Cervical cancer: Automation of Pap test screening. *Diagn Cytopathol.* 2021;49(4):559-574. doi: 10.1002/dc.24708.
- World Health Organization. *Cervical Cancer Screening. IARC Handbook of Cancer Prevention; Vol. 18* [Internet]. France: International Agency for Research on Cancer; 2022. 468 p. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Cervical-Cancer-Screening-2022>.
- Mustafa WA, Ismail S, Mokhtar FS, Alquran H, Al-Issa Y. Cervical Cancer Detection Techniques: A Chronological Review. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(10):1763. doi: 10.3390/diagnostics13101763.
- Hou X, Shen G, Zhou L, Li Y, Wang T, Ma X. Artificial Intelligence in Cervical Cancer Screening and Diagnosis. *Front Oncol.* 2022;12:851367. doi: 10.3389/fonc.2022.851367.

Стаття надійшла до редакції 15.01.2024. – Дата першого рішення 19.01.2024. – Стаття подана до друку 22.02.2024

# Клінічні ефекти та функціональний стан ендотелію у хворих на АГ з субоптимальним рівнем $K^+$ в динаміці лікування високодозованим калій-магнієвим мінеральним комплексом

Г. І. Кочуєв<sup>1</sup>, М. М. Кочуєва<sup>2</sup>, І. І. Грек<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Сьогодні важливу роль у формуванні та прогресуванні серцево-судинних захворювань приділяють електролітному дисбалансу. Ризик розвитку серцево-судинних подій також залежить від дефіциту калію та магнію. Проте недостатньо вивченим залишається питання щодо ризиків та клінічних наслідків субоптимального рівня калію в сироватці крові.

**Мета дослідження:** аналіз впливу мінерального комплексу на клінічний статус, сироваткові рівні калію і магнію та функціональний стан ендотелію, серцевий ритм і параметри ліпідного спектра крові у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) 2-го ступеня.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 60 хворих на АГ 2-го ступеня, II стадії віком від 43 до 65 років. Пацієнтів (36 чоловіків і 24 жінки) було розподілено на дві групи по 30 осіб.

Хворі 1-ї групи отримували антигіпертензивну терапію (периндоприл 5–10 мг/добу або валсартан 80–120 мг/добу + гідрохлортіазид 12,5 мг) і аторвастатин 20 мг/добу. Пацієнтам 2-ї групи додатково до зазначеної вище терапії призначали мінеральний комплекс природного калію та магнію по 1 саше на добу протягом 3 міс.

Усім учасникам досліджували функцію ендотелію, визначали індекс пікового кровотоку, проводили добове моніторування артеріального тиску (АТ) та електрокардіограму (ЕКГ).

**Результати.** У пацієнтів 2-ї групи зафіксовано поступове збільшення рівня  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  у плазмі крові: медіана рівня  $K^+$  збільшилась на 25,9%, а медіана  $Mg^{2+}$  – на 16,4% ( $p < 0,01$ ). Ендотеліальна вазодилатація після тримісячного вживання цитрату калію-магнію стала у 2,17 раза більшою за вихідний показник та в 1,94 раза вищою, ніж у 1-ї групі ( $p < 0,05$ ). У 2-ї групі хворих, які додатково приймали мінеральний комплекс, зафіксовано статистично значущу позитивну динаміку рівня АТ: через 3 міс медіана добового систолічного артеріального тиску (САТ) зменшилась до 133,56 мм рт.ст. ( $LQ=131,64$ ;  $HQ=135,29$ ) ( $p < 0,01$ ). Також зафіксовано достовірне зниження медіан як денного, так і нічного САТ та діастолічного артеріального тиску ( $p < 0,01$ ).

Водночас порівняно з вихідними значеннями зменшилась кількість ектопічних аритмій: надшлуночкових екстрасистол – на 47%, одиничних та парних шлуночкових екстрасистол – на 37,5% та 47,1% відповідно ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів 2-ї групи зафіксовано позитивну динаміку ліпідних показників.

**Висновки.** Призначення мінерального комплексу пацієнтам з АГ та субоптимальним рівнем  $K^+$ , які отримують терапію із включенням тiazидового діуретика, має комплексний позитивний вплив: збільшує ефективність антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії, покращує функціональний стан ендотелію та вазодилатацію, зменшує кількість порушень серцевого ритму та профілаксує виникнення гіпокаліємії та гіпомagneмії.

**Ключові слова:** калій, магній, ендотелій, вазодилатація, ліпіди, артеріальний тиск, аритмія.

## Clinical effects and functional state of the endothelium in patients with arterial hypertension with a suboptimal level of $K^+$ in the dynamics of treatment with a potassium-magnesium mineral complex H. I. Kochuev, M. M. Kochuieva, I. I. Hrek

Today, electrolyte dysbalance plays an important role in the formation and progression of cardiovascular diseases. The risk of development cardiovascular events also depends on potassium and magnesium deficiency. However, the issue of risks and clinical consequences of suboptimal serum potassium remains poorly understood.

**The objective:** to analyze the influence of the mineral complex on the clinical status, serum levels of potassium and magnesium and the functional state of the endothelium, heart rhythm and parameters of the blood lipid spectrum in patients with arterial hypertension (AH) of the 2nd grade.

**Materials and methods.** 60 patients from 43 to 65 years old with grade 2 AH, II stage took part in the study. Patients (36 men and 24 women) were divided into two groups of 30 persons each.

Patients of the 1st group received antihypertensive therapy (perindopril 5–10 mg/day or valsartan 80–120 mg/day + hydrochlorothiazide 12.5 mg) and atorvastatin 20 mg/day. Patients of the 2nd group, in addition to the above-mentioned therapy, were prescribed a mineral complex of natural potassium and magnesium, 1 sachet per day for 3 months.

Endothelial function was examined for all participants, the peak blood flow index was determined, arterial blood pressure (ABP) and electrocardiogram (ECG) were monitored daily.

**Results.** In patients of the 2nd group, gradual increased levels of  $K^+$  and  $Mg^{2+}$  in the blood plasma were determined: the median level of  $K^+$  increased by 25.9%, and the median  $Mg^{2+}$  concentration – by 16.4% ( $p < 0.01$ ). Endothelium-dependent vasodilatation after three months of potassium-magnesium citrate use became 2.17 times higher than the initial indicator and 1.94 times higher than in the 1st group ( $p < 0.05$ ). In the 2nd group of patients who additionally took the mineral complex, statistically significant positive dynamics of the blood pressure level were found: after 3 months, the median daily systolic blood pressure (SBP) decreased to 133.56 mm Hg. (LQ=131.64; HQ=135.29) ( $p < 0.01$ ). A significant decrease in the medians of both day and night SBP and diastolic blood pressure was also determined ( $p < 0.01$ ).

At the same time, compared to the initial values, the number of ectopic arrhythmias decreased: supraventricular extrasystoles – by 47%, single and paired ventricular extrasystoles – by 37.5% and 47.1%, respectively ( $p < 0.01$ ). Positive dynamics of lipid indicators were found in the patients of the 2nd group.

**Conclusions.** Prescribing a mineral complex to patients with AH and a suboptimal level of  $K^+$  who receive therapy including a thiazide diuretic has a complex positive effect: it increases the effectiveness of antihypertensive and hypolipidemic therapy, improves the functional state of the endothelium and vasodilatation, reduces the number of heart rhythm disorders and prevents the occurrence of hypokalemia and hypomagnesemia.

**Keywords:** potassium, magnesium, endothelium, vasodilatation, lipids, blood pressure, arrhythmia.

Останнім часом важливу роль у формуванні та прогресуванні серцево-судинних захворювань приділяють електролітному дисбалансу, зокрема зниженню рівня магнію та калію в крові [1–3]. У дослідженні SHER встановлено, що гіпокаліємія у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), які отримують терапію тiazидовими діуретиками, збільшує відносний ризик серцево-судинних подій та нівелює позитивний вплив цих препаратів на прогноз у пацієнтів [4]. Доведено, що функціональний стан ендотелію залежить від внутрішньоклітинного балансу  $K^+$  та  $Mg^{2+}$ , а розвиток дефіциту цих катіонів знижує здатність судин до вазодилатації [5–7].

В умовах дефіциту магнію, який є фізіологічним антагоністом Са, значно погіршується контроль артеріального тиску (АТ) у хворих на АГ, збільшується рівень запальних чинників (IL-1, IL-6), активність профіброзних факторів і фібробластів [8, 9].

Наслідком «калій-магнієвого дефіциту» в клінічній практиці досить часто стають порушення серцевого ритму. Доведено, що зменшення рівня  $Mg^{2+}$  та  $K^+$  може знижувати активність  $Na^+/K^+$ -АТФази, скорочувати потенціал дії, порушувати процеси реполяризації та рефрактерний період кардіоміоцитів, що призводить до збільшення ризику шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті [10–15].

Водночас недостатньо вивченим залишається питання щодо ризиків та клінічних наслідків субоптимального рівня калію в сироватці крові, який становить 3,5–3,9 ммоль/л, особливо у хворих на АГ, які тривало приймають тiazидові діуретики. Не визначені оптимальні схеми призначення препаратів калію та магнію таким хворим та їхній вплив на рівень АТ, серцевий ритм та на функціональний стан ендотелію.

**Мета дослідження:** вивчення впливу тримісячного курсу лікування мінеральним комплексом Панцикор на клінічний статус, сироватковий рівні калію і магнію та функціональний стан ендотелію, серцевий ритм і параметри ліпідного спектра крові у хворих на АГ 2-го ступеня, II стадії, які мають субоптимальний рівень  $K^+$  та отримують антигіпертензивну терапію із застосуванням тiazидового діуретика.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 60 хворих на АГ 2-го ступеня, II стадії віком 43–65 років, з них 36 (60%) чоловіків та 24 (40%) жінки. Медіана тривалості анамнезу АГ становила 5,2

року (LQ=3,1; HQ=7,5). Дослідження проводили як просте відкрите порівняльне в паралельних групах.

**Критерії включення у дослідження:**

- наявність підтвердженого діагнозу АГ,
- відсутність серцево-судинних подій в анамнезі,
- збережена функція нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ)  $> 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>),
- субоптимальний рівень калію у крові (3,5–3,9 ммоль/л),
- контрольований АТ на терапії інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – сартанами або інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у комбінації з гідрохлортiazидом.

**Критерії виключення з дослідження:**

- наявність симптоматичного генезу АГ,
- знижена функція нирок (рШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>),
- вагітність,
- лактація,
- наявність психічних захворювань, гострих інфекційних захворювань а також патології ендокринної системи, яка може впливати на електролітний гомеостаз (гіперальдостеронізм, синдром Іценко–Кушинга, тиреотоксикоз).

Усі хворі перед початком дослідження проходили загальноклінічне обстеження з трикратним вимірюванням офісного АТ, електрокардіограму, ультразвукове дослідження серця, лабораторне обстеження з визначенням рівнів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$ , ліпідів крові, креатиніну і розрахунком ШКФ.

Пацієнти, включені в дослідження, були розподілені на дві групи:

1-а група – пацієнти отримували антигіпертензивну терапію, яка була призначена за 3 міс до початку дослідження – блокатор РААС (периндоприл 5–10 мг/добу або валсартан 80–120 мг/добу), гідрохлортiazид 12,5 мг та аторвастатин 20 мг/добу;

2-а група – пацієнти додатково до описаної терапії з початку періоду спостереження отримували мінеральний комплекс  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  Панцикор, 1 саше якого містить по 300 мг калію та магнію в цитратній формі один раз на добу.

Дослідження судинно-рухової функції ендотелію проводили шляхом визначення динаміки кровотоку плечової артерії при реактивній гіперемії. Оцінюван-

ня проводили на ультразвуковому діагностичному комплексі «Vivid-3» (General Electric, США) лінійним детектором 7,5 МГц за методикою, описаною D. Celermajer [16]. Вранці натщесерце за кімнатної температури хворим проведено сканування плечової артерії з визначенням основного діаметра плечової артерії. Реактивна гіперемія досягалася шляхом надування накладеної на плече пневматичної манжети до 200 мм рт.ст. на 5 хв. Усі вимірювання проводили в діастолу. Діаметр плечової артерії вимірювали через 80 с після здавлення. Про збережену функцію ендотелію свідчить розширення плечової артерії на 10% і більше, ендотеліальна дисфункція – менш ніж на 10%.

Визначали також максимальну швидкість кровотоку (мл/хв), або індекс пікового кровотоку. Кровотік вимірювали у стані спокою та одразу після зняття манжети як середнє значення у трьох серцевих циклах (за винятком першого циклу). Піковий показник кровотоку у ранній постішемичний період розраховували як інтеграл швидкості кровотоку, помножений на площину поперечного розміру судини.

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою апарату НЕАСО АВРМ 50. Аналізували добовий систолічний і діастолічний АТ, денний АТ (з 7:00 до 22:00) та нічний АТ (з 22:00 до 7:00). Реєстрацію АТ проводили вдень кожні 15–30 хв, вночі – кожні 30 хв. Також визначали добовий індекс (ДІ) – ступінь нічного зниження АТ, тобто різницю між середніми денними і нічними значеннями АТ у відсотках від денної середньої величини. За оптимальне зниження нічного АТ приймали рівень 10–20% від денних показників.

Відповідно до значень ДІ хворих розподіляли на наступні варіанти добового профілю АТ:

- «dippers» – з оптимальним зниженням нічного АТ (на 10–20%),
- «non-dippers» – з недостатнім зниженням рівня вночі (<10%),
- «over-dippers» – з підвищеним ступенем зниження нічного АТ (>20%),
- «night-peakers» – зі стійким підвищенням АТ вночі (<0%).

Усім пацієнтам проводили добуве (холтерівське) моніторування ЕКГ за допомогою апарату DiaCard v2.0 українського виробництва.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням пакета програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows Версії 6.0. На першому етапі проводили розрахунки результатів дескриптивної (описової) статистики для показників, вимірюваних за кількісною шкалою. Оскільки розподіл кількісних показників у дослідженні відрізнявся від нормального (критерій Манна–Уїтні), то використовували Me, верхній (HQ) та нижній (LQ) квартилі і дані розмаху значень вибірки – Min і Max.

Для порівняльного аналізу груп використовували непараметричний статистичний критерій U-критерій Манна–Уїтні. Для визначення статистичної достовірності отриманих результатів приймали рівень значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У динаміці спостереження за хворими АГ 1-ї групи встановлено, що медіана рівня  $K^+$  у плазмі крові мала тенденцію до поступового зниження через 1 та 2 міс терапії та достовірно зменшилась через 3 міс терапії на 3,7% від вихідних значень ( $p < 0,01$ ). На момент завершення дослідження в одного пацієнта 1-ї групи була зафіксована гіпокаліємія (3,4 ммоль/л). Медіана рівня  $Mg^{2+}$  також мала тенденцію до зниження на 2,6% від початкового рівня через 3 міс спостереження ( $p = 0,13$ ).

У 2-й групі пацієнтів, які додатково отримували Панцикор, відбулося поступове збільшення рівнів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  у плазмі крові, яке через 3 міс терапії мало достовірний характер. Так, медіана рівня  $K^+$  збільшилася з 3,68 ммоль/л до 4,62 ммоль/л (+25,9%;  $p < 0,01$ ), а медіана рівня  $Mg^{2+}$  – з 0,81 ммоль/л до 0,96 ммоль/л (+16,4%;  $p < 0,01$ ). Детальна динаміка рівнів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  представлена в табл. 1 та 2.

Під час аналізу стану ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) в обстежених пацієнтів на початку дослідження статистично значущої різниці параметрів функціонального стану ендотелію між групами не спо-

Таблиця 1

Вміст  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  у плазмі крові у хворих 1-ї групи в динаміці лікування, Me (LQ25 ; HQ75)

Показник	1-а група, n=30				p (початок – через 3 міс)
	Початок дослідження	Через 1 міс	Через 2 міс	Через 3 міс	
$K^+$ , ммоль/л	3,73 (3,59; 3,85)	3,65 (3,57; 3,77)	3,61 (3,56; 3,75)	3,58 (3,56; 3,64)	<0,05
$Mg^{2+}$ , ммоль/л	0,82 (0,74; 0,88)	0,81 (0,77; 0,83)	0,79 (0,76; 0,81)	0,77 (0,65; 0,86)	0,13

Таблиця 2

Вміст  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  у плазмі крові у хворих 2-ї групи в динаміці лікування, Me (LQ25 ; HQ75)

Показник	2-а група, n=30				p (початок – через 3 міс)
	Початок дослідження	Через 1 міс	Через 2 міс	Через 3 міс	
$K^+$ , ммоль/л	3,68 (3,61; 3,77)	4,15 (3,78; 4,21)	4,37 (3,92; 4,75)	4,62 (4,5; 4,81)	<0,01
$Mg^{2+}$ , ммоль/л	0,81 (0,73; 0,88)	0,89 (0,82; 0,91)	0,92 (0,90; 0,93)	0,96 (0,90; 0,98)	<0,01

Зміни ультразвукових параметрів судинної реактивності протягом дослідження, Me (LQ25 ; HQ75)

Показник	1-а група 1, n=30		2-а група, n=30	
	Початок дослідження	Через 3 міс	Початок дослідження	Через 3 міс
ДПА1, мм	3,83 (3,69; 3,97)	3,88 (3,67; 4,05)	3,79 (3,63; 4,02)	3,84 (3,74; 4,02)
ДПА2, мм	3,97 (3,7; 4,17)	4,05* (3,94; 4,11)	3,9# (3,69; 4,09)	4,17** (4,09; 4,23)
ЕЗВД, %	3,31 (3,11; 3,43)	3,55* (3,42; 4,31)	3,20# (2,92; 3,32)	6,92** (5,77; 7,49)
ІПК, мл/хв	461# (455,25; 477,5)	492,5** (463,3; 511)	464# (450,25; 472,75)	532,5** (517; 552,8)

Примітки: ДПА<sub>1</sub> – вихідний діаметр плечової артерії, ДПА<sub>2</sub> – діаметр плечової артерії після проби з реактивною гіперемією, ЕЗВД – ендотеліальна вазодилатація, ІПК – індекс пікового кровотоку; # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем; \* – достовірна відмінність показника між групами (p<0,05).

стерігали. Початковий показник медіани ЕЗВД у пацієнтів 1-ї групи становив 3,31% (LQ=3,11%; HQ=3,43%), у 2-ї групі – 3,20% (LQ=2,92%; HQ=3,32%). Після проведення тримісячної терапії медіани початкового діаметра плечової артерії між групами не мали достовірної різниці, проте медіанні показники після проби з реактивною гіперемією достовірно відрізнялися (p=0,013). При цьому ЕЗВД після тримісячного застосування Панцикору хоч і залишалася в межах показників ендотеліальної дисфункції, проте стала у 2,17 раза більшою за вихідний показник та в 1,94 раза вищою, ніж у групі без Панцикору (p<0,05).

Динаміка ендотелій-залежної вазодилатаційної функції плечової артерії на тлі вживання Панцикору та в групі порівняння відображені у табл. 3 та на рис. 1.

Після лікування також спостерігалось значуще збільшення індексу пікового кровотоку в обох групах, проте у 2-ї групі медіана показника була достовірно вищою, ніж у групі порівняння, що свідчило про його суттєвий позитивний вплив на потік-залежну вазодилатацію. Отримані результати підтверджують важливу роль K<sup>+</sup> та Mg<sup>2+</sup> у забезпеченні адекватної вазодилатації у хворих на серцево-судинну патологію, оскільки K<sup>+</sup> має здатність посилювати кровотік та вазодилатацію за рахунок гіперполяризації мембран гладком'язових клітин судин після активації Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазних та калієвих каналів.

Водночас іони K<sup>+</sup> вивільняються ендотеліальними клітинами у відповідь на нейрогуморальні медіатори і сприяють процесу ендотеліальної судинної релаксації. Зі свого боку оптимізація рівня Mg<sup>2+</sup>, як фізіологічного антагоніста Ca<sup>2+</sup>, додатково покращує функціональний стан ендотелію і сьогодні пропонується як якості стратегії корекції ендотеліальної дисфункції [17–19].

Аналіз показників добового моніторування АТ у пацієнтів з АГ 1-ї та 2-ї групи продемонстрував, що в першій групі через 3 міс терапії достовірної динаміки медіани середньодобового систолічного та діастолічного АТ, а також медіан нічного та денного АТ не відбулося. У 2-ї групі хворих, які додатково приймали Панцикор, зафіксовано статистично значущу позитивну динаміку рівня АТ: через 3 міс медіана САТдб зменшилась з 141,31 мм рт.ст. (LQ=139,38; HQ=145,7) до 133,56 мм рт.ст. (LQ=131,64; HQ=135,29) (p<0,01). Також зафіксовано достовірне зниження медіан як денних, так і нічних САТ та ДАТ (p<0,01 для всіх показників).

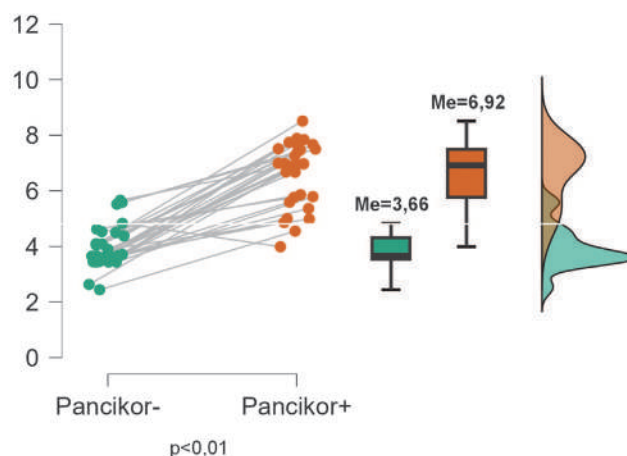


Рис. 1. Динаміка ендотелій-залежної вазодилатаційної функції плечової артерії на тлі вживання Панцикору та в групі порівняння

Додаткове зниження АТ у пацієнтів, які приймали Панцикор, може бути пов'язане зі збільшенням вмісту Mg<sup>2+</sup> у плазмі крові, який є фізіологічним антагоністом Ca<sup>2+</sup>, а також збільшенням рівня K<sup>+</sup>, який має здатність збільшувати рівень простагліцину і, відповідно, покращувати вазодилатацію. Детальна характеристика показників моніторування АТ в обстежених хворих представлена у табл. 4.

У хворих на АГ 1-ї групи під час спостереження добовий профіль АТ не мав достовірної динаміки. Відзначено перехід одного пацієнта з групи «dippers» у профіль «non-dippers», у решти пацієнтів змін профілю АТ не відзначено. У хворих на АГ 2-ї групи на тлі вживання Панцикору зафіксовано збільшення питомої ваги осіб з профілем АТ «dippers» з 40,0% на початку дослідження до 66,7% через 3 міс спостереження та, відповідно, зменшення кількості пацієнтів з профілем «non-dippers» з 53,3% до 33,3%. Два пацієнта з профілем АТ «night-peakers» через 3 міс терапії мали профіль «non-dippers» (рис. 2 і 3).

Отже, досягнення оптимального рівня калію та підвищення рівня магнію у хворих на АГ 2-ї групи, які отримували Панцикор, сприяло кращому контролю АТ та мало позитивний вплив на його добовий профіль.

Динаміка показників добового моніторингу АТ в обстежених хворих, Ме (LQ25; HQ75)

Показник	1-а група, n=30		2-а група, n=30	
	Початок спостереження	Через 3 міс	Початок спостереження	Через 3 міс
САТдб, мм рт.ст.	143,29 (138,29; 145,67)	142,13* (139,88; 143,25)	141,31# (139,38; 145,7)	133,56** (131,64; 135,29)
ДАТдб, мм рт.ст.	85,32 (82,13; 87,33)	86,45* (84,27; 88,24)	84,46# (83,01; 86,62)	82,25** (78,31; 85,21)
САТд, мм рт.ст.	142,59 (140,94; 145,12)	143,52* (141,93; 144,7)	143,24# (140,68; 145,49)	140,18** (137,85; 141,68)
ДАТд, мм рт.ст.	87,4 (83,2; 89,54)	84,41* (83,52; 88,13)	87,68# (82,97; 89,95)	79,9*# (76,45; 81,98)
САТн, мм рт.ст.	131,86# (129,34; 133,97)	133,18** (131,61; 135,67)	131,38# (128,77; 132,52)	127,36** (125,12; 131,47)
ДАТн, мм рт.ст.	81,13 (78,62; 83,05)	80,39* (79,14; 82,94)	82,64# (80,51; 83,97)	76,12** (73,11; 78,15)

Примітка: САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск. Індекси: дб – добовий, д – денний, н – нічний;  
# – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем; \* – достовірна відмінність показника між групами ( $p < 0,05$ ).

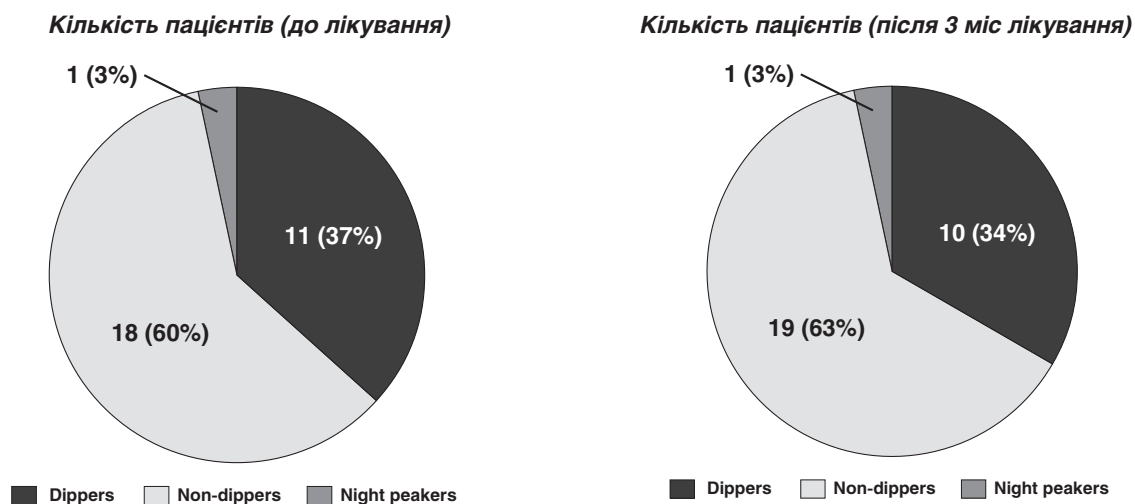


Рис. 2. Добовий профіль АТ хворих на АГ 1-ї групи (стандартна антигіпертензивна терапія) у динаміці лікування

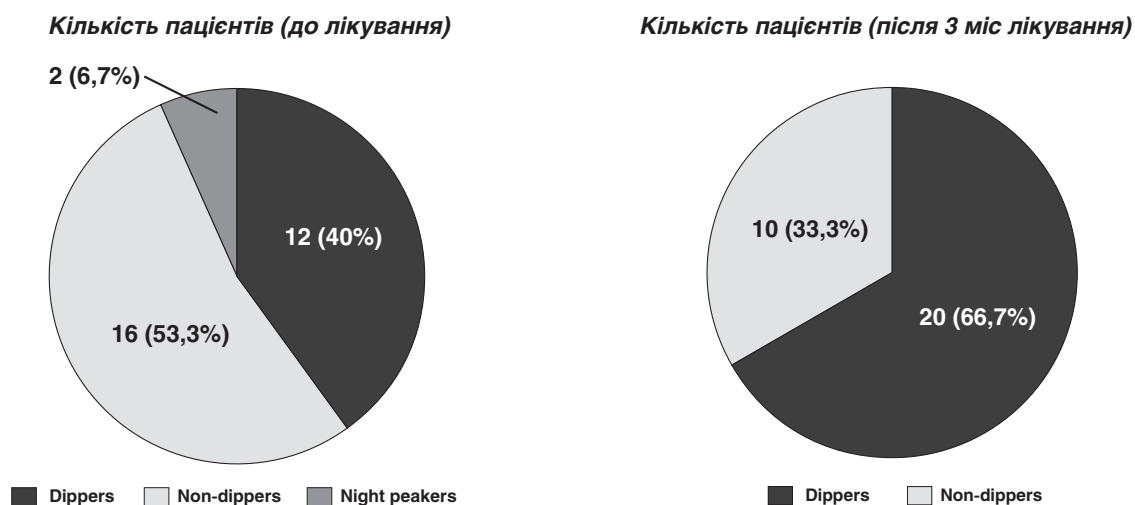


Рис. 3. Добовий профіль АТ хворих на АГ 2-ї групи (стандартна антигіпертензивна терапія + Панцикор) у динаміці лікування

## Динаміка кількісної характеристики порушень серцевого ритму за період спостереження, Ме (LQ25; HQ75)

Кількість аритмій за добу	1-а група, n=30		2-а група, n=30	
	Початок спостереження	Через 3 міс	Початок спостереження	Через 3 міс
ЧСС доб	72 (63; 79)	73 (65; 81)	75 (62; 82)	70 (63; 78)
ЧСС день	86 (76; 92)	87 (75; 94)	88 (78; 93)	82 (74; 89)
ЧСС ніч	61 (53; 67)	60 (52; 68)	62 (52; 67)	58 (51; 65)
СВЕ, шт.	324 (231; 357)	337 (235; 359)*	331 (241; 359)#	185 (171; 226)**
ОШЕ, шт.	316 (231; 372)	329 (289; 374)*	327 (242; 391)#	203 (134; 242)**
ПШЕ, шт.	28 (19; 35)	30 (21; 37)*	32 (25; 39)#	14 (9; 21)**

Примітки: СВЕ – суправентрикулярні екстрасистоли, ОШЕ – одиничні шлуночкові екстрасистоли, ПШЕ – парні шлуночкові екстрасистоли; # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем; \* – достовірна відмінність показника між групами ( $p < 0,05$ ).

Дані епідеміологічних та клінічних досліджень також підтверджують роль дефіциту калію та магнію в патогенезі артеріальної гіпертензії. Підвищене споживання калію має гіпотензивний ефект, що зумовлено такими механізмами, як посилення натрійурезу, підвищення барорефлексної чутливості, пряма вазодилатація та зниження серцево-судинної реактивності до норадреналіну та ангіотензину II [1].

Проаналізовано вплив терапії на параметри серцевого ритму за даними добового моніторування ЕКГ в обстежених пацієнтів. У 1-й групі через 3 міс змін середньої добової, денної та нічної частоти серцевих скорочень (ЧСС) не спостерігалось. Кількість суправентрикулярних, одиничних та парних шлуночкових екстрасистол наприкінці періоду спостереження не відрізнялась від початкових значень ( $p > 0,05$ ).

У хворих на АГ 2-ї групи, які додатково отримували терапію мінеральним комплексом Панцикор, фіксували позитивну динаміку показників серцевого ритму при моніторуванні ЕКГ, а саме: через 3 міс терапії середня ЧСС за добу зменшилась на 6,8%, денна ЧСС – на 6,5%, нічна ЧСС – на 6,6%. Зазначені зміни носили характер тенденції ( $p = 0,07$ ). Також зафіксована статистично значуща позитивна динаміка кількості ектопічних аритмій: зменшилась кількість надшлуночкових екстрасистол на 47%, одиничних шлуночкових та парних шлуночкових екстрасистол на 37,5% та 47,1% відповідно ( $p < 0,01$  для всіх показників порівняно з вихідними значеннями) (табл. 5). Ці ефекти,

імовірно, пов'язані з оптимізацією рівнів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$  у плазмі крові пацієнтів та покращанням електрофізіологічних властивостей міокарда.

Антиаритмічний ефект поповнення рівня калію і магнію доведений у значній кількості клінічних досліджень і широко використовується в клінічній практиці протягом багатьох років. Зниження рівня калію та магнію в сироватці крові пов'язане з підвищеним ризиком розвитку серцевих аритмій, зокрема передсердної та шлуночкової екстрасистоїї, фібриляції передсердь [14, 15], що необхідно враховувати в клінічній практиці, особливо у пацієнтів з АГ, які отримують тривалу терапію тiazидовими або петльовими діуретиками і мають підвищений ризик розвитку електролітних дефіцитів.

Аналіз показників ліпідного спектра крові в обстежених хворих продемонстрував, що в 1-й групі динаміка вмісту ЗХС, ЗТГ, ХС ЛПНЩ мала тенденцію до зниження без статистично значущої різниці з початковими значеннями: медіана рівня ЗХС зменшилась на 4,47%, ЗТГ – на 1,56%, а ХС ЛПНЩ – на 1,8%. Рівень ХС ЛПВЩ рівня залишився без змін.

У пацієнтів 2-ї групи зафіксовано позитивну динаміку ліпідних показників: через 3 міс терапії відбулось зниження медіан вмісту ЗХС на 10,1%, ЗТГ – на 7,1%, ХС ЛПНЩ – на 7,4%. Також збільшилась медіана рівня ХС ЛПВЩ на 2,96% ( $p < 0,05$ ). Наприкінці дослідження різниця рівня всіх ліпідних показників між групами спостереження була статистично значущою ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

Таблиця 6

## Динаміка показників ліпідного спектра в обстежених хворих, Ме (LQ25; HQ75)

Показник	1-а група, n=30		2-а група, n=30	
	Початок дослідження	Через 3 міс терапії	Початок дослідження	Через 3 міс терапії
ЗХС	4,15 (3,97; 4,28)	3,98* (3,87; 4,25)	4,19# (3,95; 4,31)	3,74** (3,65; 3,88)
ЗТГ	1,90 (1,75; 2,04)	1,87* (1,69; 2,01)	1,88# (1,72; 2,05)	1,71** (1,58; 1,84)
ХС ЛПНЩ	2,14 (2,12; 2,37)	2,10* (2,04; 2,25)	2,16# (2,10; 2,38)	1,92** (1,83; 2,04)
ХС ЛПВЩ	1,10 (0,95; 1,21)	1,10* (0,96; 1,20)	1,09# (0,94; 1,19)	1,13** (1,05; 1,26)

Примітки: # – достовірна відмінність у групі порівняно з початковим рівнем; \* – достовірна відмінність показника між групами ( $p < 0,05$ ).

Отже, хоча пацієнти обох груп отримували аторвастатин 20 мг/добу і перебували під його повним фармакологічним впливом, додаткове призначення Панцикору і, відповідно, оптимізація рівня калію та магнію в крові сприяли додатковому зниженню атерогенних ліпопротеїдів. На сьогодні встановлено, що навіть субклінічний дефіцит магнію може бути пов'язаний із проатерогенними ефектами, які зумовлені зниженням активності лецитин-холестерин-амінотрансферази (ЛХАТ) та ліпопротеїнази (ЛПЛ), а також підвищенням активності ГМГ-КоА-редуктази [20].

Терапія із застосуванням мінерального комплексу Панцикор продемонструвала хорошу переносимість та безпечність, а саме: тільки в одного пацієнта зафіксовано транзиторний епізод скарг на печію та дискомфорт в епігастральній ділянці, які припинилися самостійно та не потребували відміни препарату. Жодного випадку розвитку гіперкаліємії або гіпермагніємії у хворих, які отримували Панцикор, у період дослідження не зафіксовано. Рівень креатиніну, рШКФ, трансамінази, показники загального аналізу крові у всіх обстежених хворих протягом дослідження залишалися без змін і перебували в межах норми.

## ВИСНОВКИ

1. Тримісячна терапія Панцикором пацієнтів з АГ та субоптимальним рівнем  $K^+$  призводить до збільшення його рівня у плазмі крові до оптимальних значень (4,0–5,0 ммоль/л) та підвищення вмісту  $Mg^{2+}$ , незважаючи на терапію із включенням тiazидового діуретика.

2. Призначення мінерального комплексу калію і магнію Панцикор пацієнтам з АГ, які мають субоптимальний рівень калію, призводить до покращення контролю АТ, знижуючи як систолічний, так і діастолічний тиск, і має сприятливий вплив на добовий профіль АТ.

3. Оптимізація рівнів калію та магнію з використанням мінерального комплексу Панцикор супроводжується покращанням функціонального стану ендотелію та збільшенням здатності судин до вазодилатації, зменшенням кількості ектопічних аритмій (передсердної та шлуночкової екстрасистолії).

4. Додаткове призначення Панцикору до антигіпертензивної терапії хворим з АГ, які мають субоптимальний рівень  $K^+$ , має позитивний вплив на параметри ліпідного спектра крові, зменшуючи рівні ЗХС, ЗТГ, ХС ЛПНЩ, підвищуючи рівень ХС ЛПВП, а також покращує ефективність статинотерапії.

## Відомості про авторів

**Кочув Геннадій Іванович** – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної практики–сімейної медицини, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Харківський Національний медичний університету; тел.: (050) 303-06-11. *E-mail: docentik1961@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1039-7489

**Кочуєва Марина Миколаївна** – д-р мед. наук, проф., кафедра терапії, вік-асоційованих захворювань і діабетології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (098) 781-78-93. *E-mail: kochuevamarina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1516-2155

**Грек Іван Ігорович** – канд. мед. наук, доц., кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна; тел.: (066) 065-43-70. *E-mail: i.grek@karazin.ua*

ORCID: 0000-0002-2305-8630

## Information about authors

**Kochuiev Hennadii I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice – Family Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University; tel.: (050) 303-06-11. *E-mail: docentik1961@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1039-7489

**Kochueva Maryna M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Age-Associated Diseases and Diabetology, Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv; tel.: (098) 781-78-93. *E-mail: kochuevamarina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1516-2155

**Hrek Ivan I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University; tel.: (066) 065-43-70. *E-mail: i.grek@karazin.ua*

ORCID: 0000-0002-2305-8630

## ПОСИЛАННЯ

- Bardhi O, Clegg DJ, Palmer BF. The Role of Dietary Potassium in the Cardiovascular Protective Effects of Plant-Based Diets. *Semin Nephrol.* 2023;43(2):151406. doi: 10.1016/j.semnephrol.2023.151406.
- Jones DW, Clark D, Morgan TO, He FJ. Potassium-enriched salt substitution as a population strategy to prevent cardiovascular disease. *Hypertension.* 2022;79(10):2199-201. doi: 10.1161/hypertensionaha.122.19248.
- McLean RM, Wang NX. Potassium. *Advances in Food and Nutrition Research.* 2021;89-121. doi: 10.1016/bs.afnr.2021.02.013.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.
- Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021;73(3):924-67. doi: 10.1124/pharmrev.120.000096.
- Shaito A, Aramouni K, Assaf R, Parenti A, Orekhov A, Yazbi AE, et al. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022;27(3):105. doi: 10.31083/j.fbl2703105.
- Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(2):73. doi: 10.31083/j.rcm2302073. PMID: 35229564.
- Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1724. doi: 10.3390/ijms19061724.
- Yu Y, Chen S, Xiao C, Jia Y, Guo J, Jiang J, Liu P. TRPM7 is involved in angiotensin II induced cardiac fibrosis development by mediating calcium and magnesium influx. *Cell Calcium.* 2014;55(5):252-60. doi: 10.1016/j.ceca.2014.02.019.
- Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and cardiovascular disease. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2018;25(3):251-60. doi: 10.1053/j.ackd.2018.02.010.
- Hagengaard L, Søgaard P, Espersen M, Sessa M, Lund PE, Krogager ML, et al. Association between serum potassium levels and short-term mortality in



# КОМПЛЕКС КАЛІЮ І МАГНІЮ

# ПАНЦИКОР

## PANCICOR

ЛИШЕ ОДИН  
ПАКЕТИК НА ДОБУ<sup>1</sup>



ЦИТРАТ  
КАЛІЮ-МАГНІЮ<sup>1</sup>

# Mg<sup>++</sup>

# K<sup>+</sup>



ПО 300 МГ  
КАЛІЮ І МАГНІЮ<sup>1</sup>



ДІЄТИЧНА ДОБАВКА «ПАНЦИКОР»/«PANCICOR» **Склад:** 1 саше містить: активні інгредієнти: цитрат магнію – 1,8 г (г) та цитрат калію-магнію – 1,2 г (г), що відповідає 300 мг (мг) магнію та 300 мг (мг) калію. **Рекомендації щодо застосування:** Панцикор є додатковим джерелом магнію та калію, які сприяють нормальній роботі нервової системи та нормальній функції м'язів. Також магній сприяє нормальній діяльності, зменшенню втоми та втомлюваності, підтриманню електролітного балансу, відіграє важливу роль у процесі поділу клітин, сприяє нормальному енергетичному метаболізму. Калій сприяє підтриманню нормального кров'яного тиску. Панцикор може рекомендуватися з метою нормалізації функціонального стану нервової та серцево-судинної систем при незбалансованому харчуванні або підвищеній потребі у мінеральних речовинах (магнії та калію) та енергії при негативному впливі довкілля, надмірних фізичних та психічних навантажень, при хронічній втомі, безсонні, дратівливості, станах постійної тривоги, м'язових спазмах, відчутті поколювання, для підтримки нормального психологічного стану та протидії стресовій ситуації або депресії, допомагає знизити відчуття втоми. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Панцикор не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання:** індивідуальна несприйнятливості, тяжкі порушення функції нирок. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вміст 1 саше розчинити у 100-150 мл (мл) питної води кімнатної температури або овочевого чи фруктового соку (важлива послідовність – спочатку наливаємо рідину, а потім висипаємо порошок), розмішати та випити. Дорослим та дітям віком від 12 років і старше – вживати по 1 саше на добу, дітям віком від 6 до 12 років – по ½ саше на добу, дітям віком від 3 до 6 років – по ¼ саше на добу. Вживати після прийому їжі. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °С до 25 °С у сухому, недоступному для дітей місці. **Форма випуску:** порошок у саше по 3,0 г (г) ± 5%. **Виробник активного інгредієнту:** Др. Паул Лохманн ГмбН & Ко. КГаА, Німеччина / Dr. Paul Lohmann GmbH & Co. KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** ТОВ «ПРОФАРМА ПЛАНТ», просп. Перемоги, буд. 91, м. Київ, Україна, 03115, тел.: +38 (044) 422-50-70; фактична адреса потужностей (об'єкта) виробництва: вул. Київська, 221-Б, м. Бровари, Київська обл., Україна, 07400. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону пакувальника:** ТОВ «ФК «ГРІН ФАРМ КОСМЕТИК», вул. Артилерійська, 6, 61051, м. Харків; адреса потужностей виробництва: 61052, м. Харків, вул. Велика Панасівська, 96; тел: 057 758 7500. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону підприємства, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів:** ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Перемоги, буд. 9, офіс 20, м. Київ, Україна, 03170, тел.: +38 (044) 422-50-70. Текст маркування дієтичної добавки Панцикор: ТУ У 10.8-34414427-014:2017. Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування Панцикору інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням Панцикор, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування. ©2024 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, офіс 20, тел. (044) 422 50 70. [www.pro-pharma.com.ua](http://www.pro-pharma.com.ua). Матеріал затверджено: 01/2024. Матеріал придатний до: 19/01/2026



- patients with atrial fibrillation or flutter co-treated with diuretics and rate- or rhythm-controlling drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):137-44. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz024.
12. Hoffer M, Tran QK, Hodgson R, Atwater M, Pourmand A. Utility of magnesium sulfate in the treatment of rapid atrial fibrillation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2022;29(4):253-61. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000941.
13. Adams N. Magnesium for atrial fibrillation. *Emerg Med Australasia.* 2019;31(3):493-3.
14. Chan YH, Tse HF. Potassium homeostasis in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):145-6. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz034.
15. Burg S, Attali B. Targeting of Potassium Channels in Cardiac Arrhythmias. *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(6):491-506.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
17. Cheteu Wabo TM, Wu X, Sun C, Boah M, Ngo Nkondjock VR, Kosgey Cheruiyot J, et al. Association of dietary calcium, magnesium, sodium, and potassium intake and hypertension: a study on an 8-year dietary intake data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract.* 2022;16(1):74-93. doi: 10.4162/nrp.2022.16.1.74.
18. Schutten JC, Joosten MM, de Borst MH, Bakker SJL. Magnesium and Blood Pressure: A Physiology-Based Approach. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(3):244-50. doi: 10.1053/j.ackd.2017.12.003.
19. Pickering RT, Bradlee ML, Singer MR, Moore LL. Higher Intakes of Potassium and Magnesium, but Not Lower Sodium, Reduce Cardiovascular Risk in the Framingham Offspring Study. *Nutr.* 2021;13(1):269. doi: 10.3390/nu13010269
20. Murphy C, Byrne J, Keogh JB, Headland ML, Clifton PM. The Acute Effect of Magnesium Supplementation on Endothelial Function: A Randomized Cross-Over Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5303. doi: 10.3390/ijerph18105303.

*Стаття надійшла до редакції 02.01.2024. – Дата першого рішення 09.01.2024. – Стаття подана до друку 14.02.2024*

# Beyond joints: pulmonary hypertension in spondyloarthropathies (Literature review)

S. I. Smiyan, B. O. Koshak, A. V. Bilukha

I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Spondyloarthritis (SpA) represents a complex and dynamic spectrum of inflammatory rheumatic diseases. A nuanced understanding of its clinical, genetic, and immunologic aspects is imperative for accurate diagnosis and effective management. The comprehensive literature review reveals a nuanced connection between spondyloarthropathies and pulmonary hypertension (PH), expanding our understanding of these conditions beyond joint pathology. The synthesis of data from various studies provides valuable insights into the complex interplay of factors contributing to the development of PH in individuals with SpA. The reviewed studies consistently indicate a heightened prevalence of elevated arterial blood pressure in the pulmonary artery among patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. However, the limited research on reactive arthritis and other subtypes necessitates further exploration to determine the prevalence and characteristics of pulmonary hypertension across the entire spectrum of SpA.

The identified gaps in research emphasize the importance of future studies that encompass the entire SpA spectrum, to provide a more complete understanding of the association with PH. It is crucial to consider all pathogenetic mechanisms, including the impact of chronic persistent inflammation, endothelial dysfunction, and other relevant factors. Recognizing the significance of these mechanisms is vital for comprehensive insights into the complex interplay between both pathologies, guiding the development of targeted interventions and enhancing patient care strategies. This discussion serves as a foundation for future research directions and clinical considerations in the evolving landscape of spondyloarthropathies. This comprehensive overview sets the stage for a deeper exploration of the intricate facets of SpA, including its systemic implications and emerging therapeutic strategies.

**Keywords:** spondyloarthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondyloarthritis, reactive arthritis, spondyloarthropathies, pulmonary hypertension.

## Поза суглобами: легенева гіпертензія при спондилоартропатіях (Огляд літератури)

С. І. Сміян, Б. О. Кошак, А. В. Білуха

Спондилоартрит (СпА) є складним і динамічним спектром запальних ревматичних захворювань. Детальне розуміння його клінічних, генетичних та імунологічних аспектів є необхідним для вчасної діагностики та ефективного лікування. Всебічний огляд літератури розкриває тонкий зв'язок між спондилоартропатіями та легеневою гіпертензією (ЛГ), розширюючи наше розуміння цих станів, що ведуть за межі суглобової патології. Аналіз результатів різних досліджень дає цінне уявлення про складну взаємодію факторів, що спричинюють розвиток ЛГ в осіб із СпА.

Отримані наукові результати послідовно вказують на збільшену поширеність підвищеного артеріального тиску в легеневій артерії серед пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом та псоріатичним артритом. Однак обмеженість досліджень реактивного артриту та інших підтипів потребує подальшого вивчення з метою визначення розповсюдженості та особливостей перебігу ЛГ в усьому спектрі СпА.

Виявлені прогалини підкреслюють важливість майбутніх досліджень, які охоплюють весь профіль спондилоартропатій, щоб забезпечити більш повне розуміння зв'язку з ЛГ. Вкрай важливо розглянути всі патогенетичні механізми, включаючи вплив хронічного персистуючого запалення, ендотеліальної дисфункції та інших релевантних факторів. Визнання важливості цих механізмів є суттєво важливим для всебічного розуміння складної взаємодії між обома патологіями, спрямування розробки цілеспрямованих заходів та вдосконалення стратегій догляду за пацієнтами. Дискусія слугує основою для майбутніх напрямків досліджень та клінічних міркувань у мінливому ландшафті спондилоартропатій. Огляд літератури створює основу для глибшого вивчення складних аспектів СпА, включаючи його системні наслідки та нові терапевтичні стратегії.

**Ключові слова:** спондилоартрит, псоріатичний артрит, анкілозивний спондилоартрит, реактивний артрит, спондилоартропатія, легенева гіпертензія.

Spondyloarthritis (SpA) represents a group of chronic inflammatory rheumatic diseases characterized by axial involvement of the spine, peripheral arthritis, enthesitis, and a strong association with the human leukocyte antigen B27 (HLA-B27). This cluster of disorders includes ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis (ReA), and other related conditions (such as undifferentiated

spondyloarthritis (UnSpA), juvenile spondyloarthritis (JuSpA) (fig. 1) [1–3].

As a collective term, SpA encompasses a spectrum of clinical manifestations that extend beyond mere joint inflammation, involving various organ systems and presenting unique challenges for both diagnosis and management. These conditions are known to have a genetic basis, and, as



**Fig. 1. Classification of disease overlap in spondyloarthropathies**

of now, there is no scientific evidence supporting the possibility of preventing the onset of the diseases [4].

According to research findings, the prevalence of SpA significantly varies across different regions of the world, ranging from 0.20% in Southeast Asian populations to 1.61% in northern arctic communities, specially 2,5% in Alaska's region. The geographical clustering of SpA is likely associated with the genetic characteristics of the population, particularly the presence of HLA-B27 [5].

Researchers have also attempted to ascertain specific prevalence figures for each subgroup of SpA, but meta-analyses could only be conducted for AS and PsA. The prevalence of AS ranged from a minimum of 0.02% in Sub-Saharan Africa to 0.35% in the North Arctic. PsA prevalence varied from 0.01% in the Middle East to 0.19% in Europe (southern regions). Japan reported the world's lowest PsA prevalence at 0.001%, with China showing a prevalence range of 0.01% to 0.10% [5–7].

The data on ReA are notably limited and understated, primarily due to the perception of its relative safety and the insufficient awareness among healthcare professionals regarding potential complications. In Europe, the prevalence ranged from 0.04% in Greece to 0.10% in Serbia and Germany. Lebanon reported the highest global prevalence of ReA at 3.4% [5].

Unfortunately, obtaining a global estimate of SpA prevalence is currently unfeasible as many parts of the world lack comprehensive and reliable prevalence data. In fact, it was only in 2012 that the Centers for Disease Control and Prevention provided national estimates for the prevalence of axial SpA, revealing its potential impact on approximately 1% of adults in the United States, or roughly 2.7 million individuals [5].

The hallmark feature of SpA is its predilection for axial involvement, resulting in inflammatory back pain and stiffness. AS, a prototypical form of SpA, predominantly affects the axial skeleton, leading to progressive fusion of the sacroiliac joints and the spine. However, the clinical spectrum of SpA extends to peripheral joints, enthesal sites (insertion points of tendons and ligaments into bone), skin, eyes, and other organs [3, 4].

The pathogenesis of SpA is multifactorial, involving a complex interplay of genetic predisposition, environmental triggers, and dysregulated immune responses. The strong association with HLA-B27 highlights the genetic component, yet environmental factors, such as microbial infections, are believed to contribute to disease initiation and perpetuation. Dysregulation of immune pathways, particularly involving tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), plays a pivotal role in the chronic inflammatory process characteristic of SpA [3, 8].

The heterogeneity within the SpA spectrum necessitates a thorough understanding of its diverse clinical presentations. PsA, for instance, is characterized by the coexistence of inflammatory arthritis and psoriasis, while ReA often follows gastrointestinal or genitourinary infections. This diversity challenges clinicians to adopt a holistic approach, considering not only joint symptoms but also the potential involvement of extra-articular manifestations [1, 9, 10].

SpA encompasses a group of disorders affecting the joints and adjacent tissues, manifesting a wide spectrum of clinical presentations. Beyond the evident joint symptoms, these conditions can also manifest in unexpected locations. One such manifestation is pulmonary hypertension (PH), which arises in patients with spondyloarthropathies [11]. It manifests as a condition characterized by elevated arterial pressure within the pulmonary circulation. This pathological process contributes to an increased vascular resistance, subsequently leading to excessive strain on the right ventricle of the heart and potentially giving rise to severe complications [12].

PH, stemming from vascular disturbances in the lungs, poses a significant challenge for individuals with SpA. Despite the predominant focus on joint involvement in spondyloarthropathies, it is crucial to explore the broader systemic consequences of these disorders.

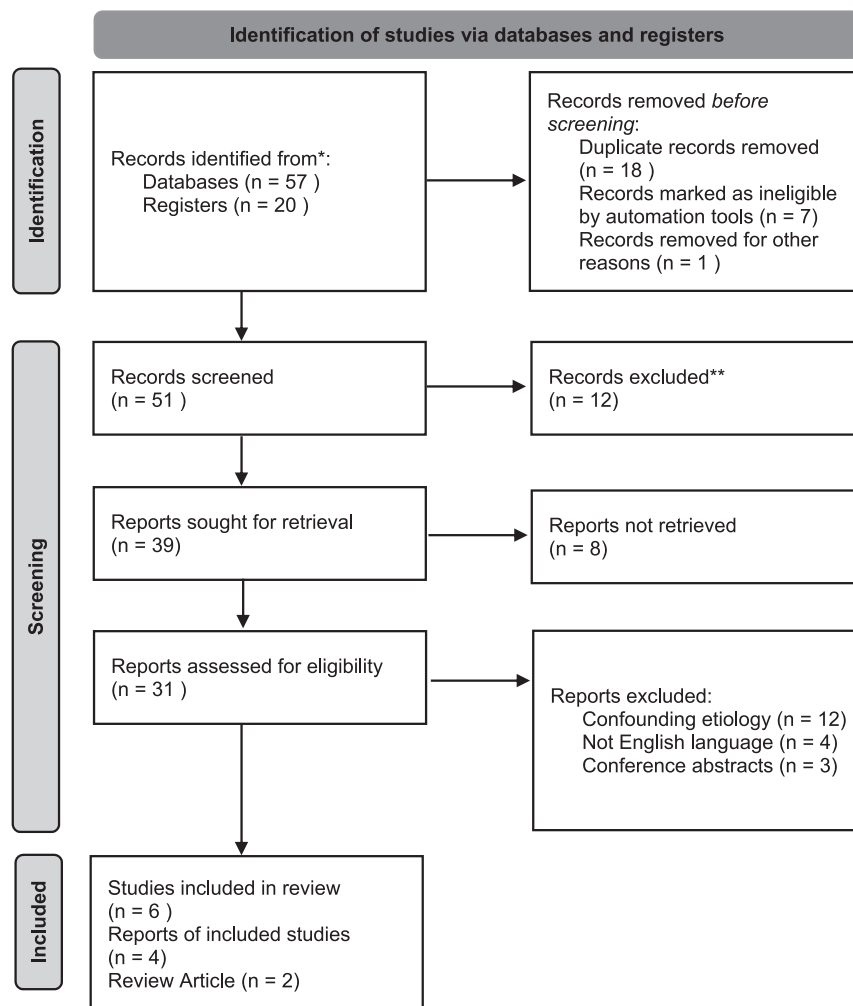
In this literature review, we delve into the current state of research and knowledge regarding the connection between SpA and the development of PH, expanding our comprehension of these diseases beyond the realm of joints.

Our literature review involved the PubMed, MEDLINE (Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley), Scholar (Google), Scopus and Embase (Elsevier) databases, limited to full-text publications in the English language for the period from December 1970 to December 2023. The keywords used in the search were «pulmonary hypertension, and one of the following: «spondyloarthropathy», «spondyloarthritis», «ankylosing spondylitis», «psoriatic arthritis», and «reactive arthritis».

As shown in fig. 2, our initial searches yielded a total of 77 (100%) studies, and after eliminating duplicates, 31 studies (40.3%) underwent a comprehensive full-text review. Among these, 19 studies (61.3%) did not meet the pre-defined criteria: were published outside our search range, or were not available in English or presented as conference abstracts, which may not provide comprehensive scientific details. Consequently, our scoping review incorporated 12 studies (38.7%) that successfully met the established criteria, contributing valuable insights to our analysis.

The development of PH in patients with SpA is influenced by a complex interplay of various factors and mechanisms. Inflammatory processes inherent in spondyloarthropathies can trigger a systemic response, involving immune system reactions that lead to the deposition

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



**Fig. 2. PRISMA 2020 study selection flow diagram**

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

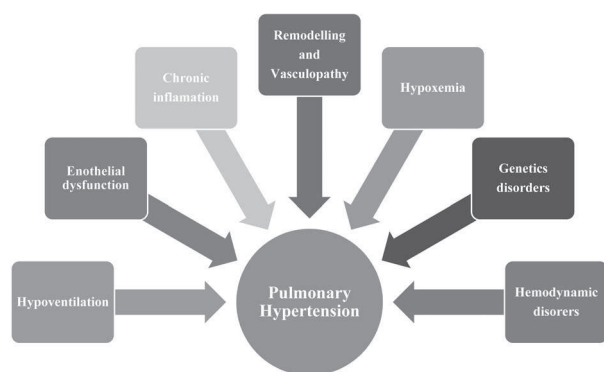
of immune complexes and activation of inflammation in the pulmonary vessels [11–13]. Additionally, these conditions may cause anatomical changes in joints and adjacent tissues, including the formation of calcific deposits affecting blood vessels and disruptions in vascular structure, potentially leading to increased resistance and elevated pressure in the pulmonary circulation. A specific yet significant risk factor for PH development in this context is pulmonary hypoventilation associated with restricted chest excursion.

The substantial limitation of spinal mobility, ankylosis of thoracolumbar and costovertebral joints in patients with SpA, significantly reduces overall chest mobility. While diaphragmatic excursion compensates partially, this mechanism is often insufficient, resulting in decreased respiratory volumes, the onset of pulmonary hypoventilation, and hypoxemia. These respiratory challenges unfavorably impact endothelial function [13, 14].

In addition to alveolar hypoventilation and hypoxemia, which undeniably influence endothelial function, patients

with SpA face another persistent factor contributing to endothelial dysfunction (ED) – systemic inflammation. The systemic inflammatory response, characteristic of AS, becomes an additional element in the development of ED, emphasizing the multifactorial nature of pulmonary hypertension in spondyloarthropathies. Prolonged inflammatory reactions and imbalances between pro-capillary and anti-inflammatory mechanisms can result in an inadequate vasoconstriction/vasodilatation process and pathological elevation of pressure in the pulmonary artery [15, 16].

Moreover, prolonged stress on the cardiovascular (CV) system due to chronic inflammation and arthritic involvement may lead to structural and functional modifications in the heart and vessels, contributing to the onset of PH. These factors intricately interact and collaborate, determining individual risks and peculiarities in the development of PH within the context of SpA [13]. The primary pathogenetic mechanisms leading to elevated pressure in the pulmonary artery among patients with spondyloarthropathies are illustrated in fig. 3.



**Fig. 3. The main pathogenetic mechanisms underlying pulmonary hypertension development in spondyloarthritis**

In the context of recent decades, and especially in light of recent events related to the discovery of advanced and effective immunobiological drugs, interest in autoimmune diseases of joints and spine has surged multiple times [17, 18]. There is a growing emphasis on comorbid conditions associated with these diseases [19, 20]. Additionally, in recent times, scientists have been intrigued by the impact on the CV system, particularly emphasizing attention on arterial hypertension, often overlooking the significant influence of pulmonary hypertension and underestimating the existing pathophysiological mechanisms that may contribute to its occurrence [24]. However, there is relatively limited research in this area, and most studies are centered on individuals with Rheumatoid arthritis (RA) and systemic scleroderma (SSD) [22, 23].

Concerning SpA, there is very limited research on the association with PH. Most existing studies revolve around diseases that constitute a group of seronegative spondyloarthropathies, namely AS and PsA (table). For instance, the first case was described in 1971 at Nottingham General Hospital by Talbot S, focusing on the development of Cor pulmonale in ankylosing spondylitis in a patient [24].

The most extensive research in terms of volume was conducted in South Korea in 2021 under the leadership of Ji Hyoun Kim [25]. Sixteen studies were analyzed, encompassing a review of approximately 100,000 individuals with SpA. These studies were sourced from scientific databases covering the years 2017–2019. With the exception of one study (Hung YM et al, 2016), no elevated prevalence of pulmonary diseases was identified compared to the general population. However, reports indicated that this cohort of individuals exhibited significantly increased mortality due to CV complications, including incidents such as heart attacks and strokes.

Similar findings were also reported by Paolo Spagnolo and colleagues. Despite the substantial prevalence of comorbid pathology, they did not provide information on the presence of pulmonary complications and specially PH [26].

However, studies focusing on individual nosologies, particularly AS and PsA, indicate different disease trajectories but consistently point towards an increased frequency of pulmonary hypertension in these patients. Notably, some of these studies specifically exclude patients with ReA of various etiologies. These excluded individu-

als often exhibit a milder course and less disease activity, suggesting a less pronounced impact of the inflammatory process on the endothelium [27, 28].

For instance, one of the most recent investigations conducted by Morvai-Illes et al. (2022) revealed a significant difference in pulmonary artery pressure between individuals with AS and PsA compared to the control group (control:  $12.6 \pm 6.4$  mmHg; AS:  $22.8 \pm 7.6$  mmHg;  $p < 0.001$ ; PsA:  $21.4 \pm 7.0$  mmHg;  $p < 0.001$ ). The researchers concluded that there are subclinical cardiopulmonary changes among AS and PsA patients [29].

In another study involving the examination of 1776 patients with SpA, more precise data indicated a prevalence of PH in 1.2% against the backdrop of 23.4% chronic lung diseases [30]. This suggests that elevated arterial pressure in the pulmonary artery was detected in about 1 out of 100 patients and in 1 out of 20 patients with underlying lung pathology.

Regarding the analysis of pulmonary manifestations, including elevated arterial pressure in pulmonary artery, in patients with AS, there is extensive data from a large-scale study involving the examination of 2080 patients. These investigations revealed a clear correlation between comorbid lung pathologies and the activity and duration of the underlying disease. In addition to typical pulmonary conditions for these patients (such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), interstitial lung disease (ILD), observations included apical nodularity, pleural thickening, enlargement of the lung hila, and the development of multiple thin-walled or thick-walled cysts or cavities, along with pleural calcification [31].

Simultaneously, there exists a substantial body of scientific literature analyzing cardiopulmonary pathology in patients with psoriasis (PS) and PsA. Notably, many studies distinguish themselves through their extensive participant numbers [32, 33]. In summary, this information reveals that the pooled odds ratio (OR) for COPD in individuals with PsA, compared to controls, is 1.90 (95% CI 1.36–2.65). This association is notably more pronounced among patients with severe PS, revealing an odds ratio of 2.15 (95% confidence interval, 1.26–3.67). The examined cohort demonstrates an elevated risk of developing PH, and a clear correlation has been identified between the tendency for joint involvement and the development of pulmonary hypertension. Furthermore, a correlation has been observed between disease activity and the occurrence of elevated arterial pressure in a pulmonalis.

Regarding the analysis of individual cases (case reports), there is sufficient data on the prevalence of PH in individuals with PsA, AS, and ReA [34–36]. However, further research, incorporating larger cohorts and multicenter studies, is warranted to determine whether these occurrences are isolated cases.

In recent decades, there has been a heightened focus on individuals with a rheumatological profile, spurred by the emergence of advanced diagnostic methods and the availability of diverse and efficacious yet notably expensive pharmaceuticals [37, 38]. This shift not only improves the quality of medical care but also places significant responsibility on the scientific community, necessitating a deeper understanding of the impact of modern technologies and therapeutic approaches on patients with rheumatological conditions.

Summary of selected articles included in literature review

References	Type of study and aim	Study population	Key findings
Shahane A, 2013 (21)	Review (a comprehensive search for relevant studies by querying four database MEDLINE published between 1970 and 2012)	14 studies with 11,387 patients with SpA	Pulmonary arterial hypertension associated with rheumatic diseases carries a particularly grim prognosis with faster progression of disease and poor response to therapy. Though largely associated with systemic sclerosis, it is being increasingly recognized in other rheumatic diseases. Several pathophysiologic processes have been identified including an obliterative vasculopathy, veno-occlusive disease, formation of microthrombi and pulmonary fibrosis.
S Talbot, 1971 (24)	A single-centre case report	1 patient	Presented case history of cor pulmonale and PH in patient with AS. This case highlights the intricate connection between AS and cardiovascular complications, underscoring the importance of early recognition and targeted intervention in managing these complex comorbidities.
Kim JH et al, 2021 (25)	meta-analysis of population-based studies published between January 1997 and September 2019	16 articles (18 cases). Aprox. 100, 000 patients	Confirmed the increased risks of MI and stroke in patients with SpA. The overall CV risk and all-cause mortality remains higher in patients with SpA than in the general population. But there is no significant data about prevalence of PH in patients with spondyloarthropathies compare to general population.
Spagnolo P et al 2016, (26)	Review Article	-	Pulmonary complications encompass chest wall restriction, pleuroparenchymal abnormalities, and common yet clinically significant upper lobe fibrobullous disease, affecting less than 2% of patients, with additional manifestations including apical fibrosis, interstitial lung disease, pleural thickening and effusion, and spontaneous pneumothorax, but no PH.
Morvai-Illes B et al, 2022 (29)	A single-centre case-control study	71 AS and PsA patients	Investigation revealed a significant difference in pulmonary artery pressure between individuals with AS and PsA compared to the control group .
Redeker I et al, 2020 (30)	A nationwide population-based study from 2014 to 2015 (Germany)	1776 patients with SpA	Comorbidities are common in SpA patients and are associated with higher disease activity and higher levels of functional impairment. Pulmonary involvements in 23,4 % while PH in 1,2 %
Lynch et al 2009 (31)	Observational cohort study	2080 patients with AS	Pleuropulmonary involvement is a rare complication of ankylosing spondylitis, found in 1.3% of 2080 patients. It almost always involves males, with long duration of disease.
Li X et al, 2015 (32)	A single-centre case-control study	A retrospective meta-analysis of 2 cohort and 2 case-controlled studies; 42,150 patient with PsA and PS	The pooled OR for COPD was 1.90 (95% CI 1.36-2.65) for PsA versus controls. the association between of psoriasis and with chronic obstructive pulmonary disease was stronger among patients with severe psoriasis (odds ratio, 2.15; 95% confidence interval, 1.26–3.67). The examined cohort had an increased risk of developing pulmonary hypertension, and a clear correlation was observed between the tendency for joint involvement and the development of pulmonary hypertension, as well as between disease activity and its occurrence.
Choi YM et al, 2017 (33)	A retrospective cohort study	13936 patients with PsA and PS	The systemic inflammatory process underlying psoriasis may be a cause for an increased risk of PH, but there are numerous secondary causes of PH, some of which were not accounted for in our study. Further prospective, randomized controlled trials are necessary to establish psoriasis as a risk factor for PH
Hung YM, 2015 (34)	A single-centre case report	1 patient	Present patient was confirmed to have both AS and PAH. Further large-scale epidemiologic studies regarding the incidence of PH among patients with AS are needed to elucidate the actual relationship between these two conditions.
Yang TY et al, 2022 (35)	A single-centre case report	1 patient	Early echocardiographic screening is necessary for symptomatic patients. Further epidemiologic studies are needed to disclose the association between AS and PH.
Collini V . et al 2022 (36)	A single-centre case report	1 patient	This case provides additional evidence supporting the rare but increasingly recognized association of leflunomide in patients with PsA and PH

PH - Pulmonary Hypertension; AS - Ankylosing Spondylitis; MI - Myocardial Infarction; CV - Cardiovascular; PSA - Psoriatic Arthritis; PS - Psoriasis; LEF - Leflunomide; COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease; SpA - spondyloarthritis.

The findings of this literature review shed light on the intricate relationship between SpA and the development of PH. The collective evidence underscores the need to broaden our understanding of SpA, recognizing its impact beyond joint inflammation and encompassing systemic manifestations.

The literature review has identified gaps in knowledge, emphasizing the necessity for further research to explore the intricate relationship between SpA and pulmonary hypertension comprehensively. If the pathophysiological mechanism of pulmonary hypertension is well-known [39], its development in inflammatory diseases, especially of autoimmune nature, is the subject of many scientific discussions [12, 40]. Addressing these gaps will enhance our ability to diagnose, manage, and potentially prevent the development of pulmonary hypertension in individuals with spondyloarthritis.

The heterogeneity within the SpA spectrum, characterized by diseases like AS, PsA, and ReA, necessitates a tailored approach to research and clinical management. While there is extensive research on the association of PH with AS and PsA, the specific connection with ReA and other subtypes remains understudied. Existing literature has predominantly focused on elucidating the relationship between PH and AS or PsA, leaving a notable gap in our understanding of how ReA contributes to or differs in its association with pulmonary hypertension. This underscores the need for targeted investigations to fill this knowledge void and provide a comprehensive understanding of the diverse SpA spectrum.

The pathogenesis of SpA, influenced by genetic predisposition, environmental triggers, and dysregulated immune responses, contributes to the multifaceted clinical presentations. The identified risk factors for PH in SpA, including inflammatory processes, immune reactions, anatomical changes in joints, and pulmonary hypoventilation, underscore the need for a holistic assessment in clinical practice.

Despite the meticulous attention given to this patient cohort, often prioritizing arterial hypertension, due consideration to pulmonary hypertension is lacking. This oversight underscores the importance of conducting echocardiography with pulmonary artery pressure measurement in patients with a rheumatological profile, as recommended by Al-Mohaissen MA et al. (2016) and Sade LE et al. (2019) [41, 42]. This diagnostic step is crucial in capturing the potential development of pulmonary hypertension, a facet often underestimated in the existing literature. Consequently, in many studies evaluating the CV system in patients with SpA using echocardiography, pulmonary artery pressure was not assessed.

The consistent findings of increased pulmonary hypertension frequency in studies focusing on AS and PsA suggest a potential shared mechanism within these specific nosologies. However, the exclusion of patients with ReA in some studies raises questions about the impact of disease activity on the development of PH and emphasizes the importance of recognizing the variability within the SpA spectrum, which may lead to an underestimation of the prevalence.

The studies by Morvai-Illes et al. (2022) and Redeker et al. (2020) provide specific insights into the differences in pulmonary artery pressure among individuals with AS and PsA compared to the control group. These findings contribute to our understanding of subclinical cardiopulmonary changes and the prevalence of PH in SpA populations.

In addition to the identified research gaps, further investigation is needed to explore the impact of medications on the development of PH in patients with inflammatory arthropathies. Recent reports have highlighted concerns regarding the potential negative influence of leflunomide on the occurrence of PH [36, 43]. As medication choices play a crucial role in the management of spondyloarthritis, understanding their specific effects on cardiovascular manifestation, particularly PH, is imperative. Therefore, future research endeavors should not only focus on the broader epidemiological aspects but also delve into the nuanced relationship between specific medications, including leflunomide, and the risk of pulmonary hypertension in individuals with inflammatory arthropathies.

## CONCLUSION

In conclusion, this literature review highlights the complex interplay between spondyloarthropathies and the development of PH; contributes to the growing body of knowledge on the association between SpA and PH, providing a foundation for future research directions and clinical considerations in the management of these complex rheumatic conditions. Beyond joint inflammation, SpA exhibits systemic manifestations that impact the CV system, leading to structural and functional modifications. PH emerges as a significant consequence, influenced by inflammatory processes, immune reactions, and joint-related anatomical changes.

The literature underscores the need for a comprehensive approach to spondyloarthropathies management, considering both joint symptoms and CV implications. Recognizing the diversity within the spectrum of this condition is crucial for customizing research and clinical strategies. Future investigations should focus on larger cohorts, multicenter studies, and a holistic understanding of the CV impact to fill existing knowledge gaps and enhance the care of individuals with SpA and PH.

## Information about the author

**Smiyan Svitlana I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine N2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: smiyans@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5543-9895

**Koshak Bohdan O.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal medicine N2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: koshakbo@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-8470-4421

**Bilukha Anastasiia V.** – MD, PhD-Student, Department of Internal Medicine N2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine. *E-mail: bilukha@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-4116-8611



## Відомості про авторів

**Сміян Світлана Іванівна** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра внутрішньої медицини № 2, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: smiyans@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-5543-9895

**Кошак Богдан Олександрович** – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 2, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: koshakbo@tdmu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-8470-4421

**Білуха Анастасія Вікторівна** – здобувач, кафедра внутрішньої медицини № 2, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: bilukha@tdmu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0003-4116-8611

## REFERENCES

- Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018;45(2):271-87. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.005.
- Sharif A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules*. 2020;10(10):1461. doi: 10.3390/biom10101461.
- Walsh JA, Magrey M. Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):547-60. doi: 10.1097/RHU.0000000000001575.
- Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296.
- Spondylitis Association of America. The Worldwide Prevalence of Spondyloarthritis [Internet]. Spondylitis.org. Available from: <https://spondylitis.org/research-new/the-worldwide-prevalence-of-spondyloarthritis/>.
- Zlatkovic-Svenda MI, Stojanovic RM, Sipetic-Grujicic SB, Radak-Perovic MM, Guillemin F. Prevalence of spondyloarthritis and its subtypes-are they really comparable? *Serb Arch Med*. 2019;147(3-4):235-242.
- Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320-31. doi: 10.1002/acr.22831.
- Kavadichanda CG, Geng J, Bulusu SN, Negi VS, Raghavan M. Spondyloarthritis and the Human Leukocyte Antigen (HLA)-B\*27 Connection. *Front Immunol*. 2021;12:601518. doi: 10.3389/fimmu.2021.601518.
- Ma KS, Lee YH, Lin CJ, Shih PC, Wei JC. Management of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26(2):183-6. doi: 10.1111/1756-185X.14485.
- Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):546-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.005.
- Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2361-76. doi: 10.1056/NEJMra2000348.
- Cansu DÜ, Korkmaz C. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin Rheumatol*. 2023;42(10):2601-10. doi: 10.1007/s10067-022-06446-y.
- Arrossi AV. Pulmonary Pathology in Rheumatic Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):667-77. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.011.
- Bousseau S, Sobrano Fais R, Gu S, Frump A, Lahm T. Pathophysiology and new advances in pulmonary hypertension. *BMJ Med*. 2023;2(1):e000137. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000137.
- Kiani R, Siddiqui MD, Tantoush H. Severe Pulmonary Hypertension as Initial Presentation of SLE: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Rheumatol*. 2020;2020:6014572. doi: 10.1155/2020/6014572.
- Culley MK, Chan SY. Endothelial Senescence: A New Age in Pulmonary Hypertension. *Circ Res*. 2022;130(6):928-41. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319815.
- Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(4):205-16. doi: 10.1038/s41584-022-00761-z.
- Khimion LV, Boiko AV. Features of the interconnection of traditional risk factors and il-10 with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis development in patients with psoriatic arthritis. *Wiad Lek*. 2020;73(5):914-9.
- Smiyan SI, Bilukha AV, Koshak BO. Modern determinants of cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis: relation to disease activity and severity. *The Egyptian Rheumatologist*. 2024;46:1-5. doi: 10.1016/j.ejr.2023.11.001.
- Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. Spondyloarthritiden. *Internist (Berl)*. 2017;58(7):687-701. doi: 10.1007/s00108-010-2766-3.
- Shahane A. Pulmonary hypertension in rheumatic diseases: epidemiology and pathogenesis. *Rheumatol Int*. 2013;33(7):1655-67. doi: 10.1007/s00296-012-2659-y.
- Khimion LV, Kuzyk IO. NT-proBNP in rheumatoid arthritis patients: interaction of immuno-inflammatory process and cardiovascular system. *Fam Med*. 2020;(3):61-66.
- Lechartier B, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2021;50(1):104062. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104062.
- Talbot S. Cor pulmonale in ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pract*. 1971;25(11):491-4.
- Kim JH, Choi IA. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with spondyloarthritis: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(4):477-486. doi: 10.1111/1756-185X.13970.
- Spagnolo P, Cordier JF, Cottin V. Connective tissue diseases, multimorbidity and the ageing lung. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1535-58. doi: 10.1183/13993003.00829-2015.
- Zhang S, Peng L, Li Q, Zhao J, Xu D, Zhao J, et al. Spectrum of Spondyloarthritis Among Chinese Populations. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24(8):247-58. doi: 10.1007/s11926-022-01079-1.
- Arévalo M, López-Medina C, Moreno Martínez-Losa M, Molló A, Font P, Collantes-Estevéz E, et al. Role of HLA-B27 in the comorbidities observed in Axial Spondyloarthritis: Data from COMOSPA. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):445-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.03.012.
- Morvai-Illes B, Burcsar SZ, Monoki M, Varga A, Kovacs L, Balog A, et al. Assessment of the right ventricular-pulmonary circulation unit during stress in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis patients. *Eur Heart J*. 2022;43(2):544-88.
- Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, Marschall U, Haibel H, Sieper J, et al. The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):210. doi: 10.1186/s13075-020-02301-0.
- Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging*. 2009;24(4):299-309. doi: 10.1097/RTI.0b013e3181c1aacc.
- Li X, Kong L, Li F, Chen C, Xu R, Wang H, et al. Association between Psoriasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145221. doi: 10.1371/journal.pone.0145221.
- Choi YM, Famenini S, Wu JJ. Incidence of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Psoriasis: A Retrospective Cohort Study. *Pern J*. 2017;21:16-073. doi: 10.7812/TPP/16-073.
- Hung YM, Cheng CC, Wann SR, Lin SL. Ankylosing spondylitis associated with pulmonary arterial hypertension. *Intern Med*. 2015;54(4):431-4. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3160.
- Yang TY, Chen YH, Siao WZ, Jong GP. Case Report: A Rare Manifestation of Pulmonary Arterial Hypertension in Ankylosing Spondylitis. *J Pers Med*. 2022;13(1):62. doi: 10.3390/jpm13010062.
- Collini V, Driussi M, Nalli C, Baldassi M, Di Poi E, Cereser L, et al. Leflunomide-induced pulmonary arterial hypertension: Case report and review of literature. *J Cardiol Cases*. 2022;26(2):148-50. doi: 10.1016/j.jccase.2022.04.001.
- Smiyan S, Bilukha A, Koshak B, Hrymalyuk O, Smiyan V. Features of the course of COVID-19 in patients with psoriatic arthritis. *Fam Med. Eur Pract*. 2022;1-2:43-7.
- Gheita TA, Eesa NN. Rheumatology in Egypt: back to the future. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):1-12. doi: 10.1007/s00296-018-4192-0.
- Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1978-88. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.039.
- Vonk MC, Vandecasteele E, van Dijk AP. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(4):e13453. doi: 10.1111/eci.13453.
- Al-Mohaisen MA, Chan KL. Echocardiography in the Assessment of Patients with Rheumatologic Diseases. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8):72. doi: 10.1007/s11886-016-0757-2.
- Sade LE, Akdogan A. Imaging for screening cardiovascular involvement in patients with systemic rheumatologic diseases: more questions than answers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(9):967-978. doi: 10.1093/ehjci/jez171.
- Coirier V, Lescoat A, Chabanne C, Fournet M, Coiffier G, Jouneau S, et al. Pulmonary arterial hypertension in four patients treated by leflunomide. *Joint Bone Spine*. 2018;85(6):761-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.014.

Стаття надійшла до редакції 10.12.2023. – Дата першого рішення 15.12.2023. – Стаття подана до друку 26.01.2024

# ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа A4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заявою у довільній формі з підписами автора/авторів.

**Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.**

## Титул

1. УДК (Універсальна десятинна класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятні скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
- 4. Місце роботи автора/авторів.

## Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

## Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.

- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

## Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організацій (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріал та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

## Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

## Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

# МІОПРИДИН®

**ПРИДИНОЛУ МЕЗИЛАТ  
4 МГ**

**МІОРЕЛАКСАНТ ШВИДКОЇ ДІЇ  
З ЦЕНТРАЛЬНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ**

- ▶ **НОВИЙ** міорелаксанти на ринку України
- ▶ Діє **вже на 30-й хвилині**<sup>1</sup>/ Діє **24 години**<sup>2</sup>
- ▶ **Широкий спектр показань** до застосування<sup>2</sup>
- ▶ **Не викликає сонливості**<sup>2</sup>
- ▶ Лише **1/10 000, < 1/1 000** пацієнтів мали порушення уваги<sup>2</sup>
- ▶ **Без обмежень** тривалості застосування<sup>2</sup>



**БЕЗ БОЛЮ БЕЗ НАПРУГИ**



**ЗГІДНО ІНСТРУКЦІЇ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:**

- **Центральні та периферичні м'язові спазми**
- **Кривошия**
- **Люмбаго**
- **Загальний м'язовий біль**
- **Нічні судоми ніг**

МІОПРИДИН. Таблетки. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить 4 мг придинолу мезилату (що відповідає 302 мг придинолу). Показання: центральні та периферичні м'язові спазми, люмбаго, кривошия, загальний м'язовий біль у дорослих. Протипоказання: підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; глаукома; гіпертрофія передміжурової залози; синдром із затримкою сечі; обструкції в ділянці шлунково-кишкового тракту; порушення серцевого ритму, перший тримістр вагітності, побічні реакції зафіксовані на тлі прийому; детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції - 09.06.2022 р. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/19477/01/01 наказ МОЗ України № 987.

**mibo**  
Company of the Demapharm Group

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина  
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна»  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13  
Тел. / факс: (044) 254-39-36

1. Gesellschaft für Therapieforschung mbH, MYTOS (MY Therapeutic Observational Study) with Myoson direct - Biometrics report, 2005. 2. Згідно з інструкцією для застосування препарату Міопридин®.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції. Для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

# Псортріол®

КАЛЬЦИПОТРИОЛ  
+ БЕТАМЕТАЗОН

(50 мкг + 0,5 мг) / г

ЕФЕКТИВНА КОМБІНАЦІЯ ПРОТИ ПСОРИАЗУ



Місцева терапія  
стабільного вульгарного  
бляшкового псоріазу



Місцева терапія  
псоріазу волосистої  
частини голови



МАЗЬ / ГЕЛЬ



Псоріол® Мазь. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 г мазі містить 50 мкг кальцитриолу (у вигляді кальцитриолу моногідрату) та 0,5 мг бетаметазону (у вигляді бетаметазону дипропіонату). Показання: місцеве лікування стабільного вульгарного бляшкового псоріазу, що підлягає місцевій терапії у дорослих. Протипоказання: підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції зареєстровані на тлі прийому побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося під час лікування, є рідкі реакції з боку шкіри, такі як свербіж і лущіння шкіри. Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 29.09.2022. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/19635/02/01 наказ МОЗ України № 1767. Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.

Псоріол® Гель. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 г гелю містить 50 мкг кальцитриолу (у вигляді кальцитриолу моногідрату) та 0,5 мг бетаметазону (у вигляді бетаметазону дипропіонату). Показання: місцеве лікування псоріазу волосистої частини голови. Місцеве лікування слабкого або помірного вульгарного псоріазу, відмінного від псоріазу волосистої частини голови, у дорослих. Протипоказання: підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції зареєстровані на тлі прийому побічними реакціями, про яку найчастіше повідомлялося під час лікування, є свербіж. Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 29.08.2022. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/19635/01/01 наказ МОЗ України № 1547. Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.