

# Family

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



# Сімейна медицина

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

# medicine

№2 (108)  
'2024

## EUROPEAN PRACTICES

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

**МІКРОБІОМ ЛЮДИНИ  
ТА МЕНТАЛЬНЕ ЗДОРОВ'Я:  
НОВІТНІ ПОГЛЯДИ** 29

**ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ  
ПРИ СИСТЕМНОМУ ЧЕРВОНОМУ  
ВОВЧАКУ** 49

**ТРОМБОЕМБОЛІЯ ДРІБНИХ ГІЛОК  
ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ ВНАСЛІДОК  
БОЙОВОЇ ТРАВМИ** 62

**СИНДРОМ БАДДА-КІАРІ  
ЯК УСКЛАДНЕННЯ  
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЇ НІЧНОЇ  
ГЕМОГЛОБІНУРІЇ** 68

**ПРОФІЛАКТИЧНІ МЕДИЧНІ  
ОБСТЕЖЕННЯ ФУНКЦІЙ ЗОРУ  
У ДІТЕЙ, ЯК ЗАПОРУКА  
ЗБЕРЕЖЕННЯ  
ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОГО  
ЗДОРОВ'Я** 80







## СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

2 (108)/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 16.05.2024 № 2162 “Про введення в дію рішень вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 15.05.2024”

Підписано до друку 31.05.2024.

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 ТЕЛЕФОННИ 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

### 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.

Свідчення 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,  
професор, 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. Лукавенок

#### ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

С. А. Антьєренс (Бельгія)  
Л.С. Бабінець  
С. Бьєн (Франція)  
Д. Бьочанен (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. Мамич  
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. Шекера  
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

2 (108)/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 May 16, 2024 No. 2162 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from May 15, 2024»

Passed for printing 31.05.2024.

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

**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 №2 (108)/2024

## HEALTHCARE ORGANIZATION

---

- Organization of palliative care provision in the palliative care department during war time**  
R. O. Moiseenko, O. V. Kalachov, P. I. Gordiichuk,  
A. V. Kondratenko, A. Yu. Konyshva,  
M. P. Gordiichuk, A. A. Samusieva..... 7

## TOPICAL ISSUES

---

- Assessment of the perinatal care effectiveness during the COVID-19 pandemic at the regional level**  
V. V. Kaminskiy, O. I. Zhdanovych,  
R. M. Savchuk, T. V. Kolomiichenko ..... 13
- Lipid-lowering potential of a complex dietary supplement for cholesterol control and vascular protection**  
L. A. Mishchenko, O. O. Matova..... 21

## FOR PRACTICING PHYSICIANS

---

- The human microbiome and mental health: the latest views**  
V. V. Artyomenko, O. V. Zhovtenko,  
Ya. O. Stasii, M. Piron-Dumitrescu..... 29
- Assessment of Gut Microbiota in Chronic Pancreatitis depending on the presence of Diabetes Mellitus**  
L. S. Babinets, K. Yu. Kytsai ..... 36
- Anti-inflammatory and antioxidant effects of plant components in complex therapy for acute female cystitis**  
M. M. Kochuieva, I. I. Hrek, R. I. Tsapenko,  
H. I. Kochuiev, V. B. Kushnir ..... 41
- Insulin resistance in systemic lupus erythematosus**  
V. M. Zhdan, M. V. Tkachenko,  
M. Yu. Babanina, H. V. Volchenko,  
Ye. M. Kitura, I. V. Ivanytskyi ..... 49
- Prospects for the application of nephroprotectors of plant origin based on *lespedeza bicolor***  
G. V. Zaychenko, V. S. Kyslychenko,  
V. V. Protska, A. I. Fedosov, P. V. Simonov ..... 55

## CLINICAL CASES

---

- Pulmonary embolism of the small branches of the pulmonary artery as a result of combat trauma: review of the literature and analysis of a clinical case**  
M. M. Seliuk, S. A. Bychkova, M. M. Kozachok,  
I. M. Lyovkin, S. S. Taranukhin, A. O. Bondarchuk,  
O. V. Seliuk ..... 62
- The Budd-Chiari syndrome as a complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Clinical case)**  
V. V. Chernyavskiy, O. A. Karnabeda, L.  
L. Pavlovskiy, D. O. Kovtun ..... 68

## CARDIOLOGY

---

- Pathological turbulence of the heart rhythm and activation of the antinociceptive system as predictors of the complicated course of silent myocardial ischemia in patients with post infarction atherosclerosis according to the data of long-term observation**  
T. V. Merhel, I. V. Sarapuk, U. V. Yusypchuk,  
M. O. Vatseba, N. M. Haliuk, O. R. Sarapuk,  
O. S. Komissarova ..... 72

## OPHTHALMOLOGY

---

- Preventive medical examinations of children's vision functions as a guarantee of maintaining ophthalmological health**  
L. I. Denysiuk, N. V. Medvedovska ..... 80

## LECTURES AND REVIEWS

---

- Features of constipation syndrome management in elderly and senile patients in general medical practice (Literature review)**  
O. I. Kryskiv, L. S. Babinets, I. M. Halabitska ..... 84
- The relationship between gastroenterological, skin and allergic diseases: myths, abuses, reality (Literature review)**  
V. V. Chernyavskiy, L. L. Pavlovskiy, V. V. Neverovskiy,  
V. V. Tishchenko, L. S. Gvosdetska..... 89

## PRACTICAL MEDICINE

---

- Research on the effectiveness of using a combined medication containing quercetin, vitamins C and D, and zinc in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections**  
O. M. Barna, Ya. V. Korost..... 96

# ЗМІСТ №2 (108)/2024

## ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

- Організація надання паліативної допомоги у відділенні паліативної медицини в умовах воєнного стану  
Р. О. Моїсеєнко, О. В. Калачов, П. І. Гордійчук, А. В. Кондратенко, А. Ю. Конишева, М. П. Гордійчук, А. А. Самусєва..... 7

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- Assessment of the perinatal care effectiveness during the COVID-19 pandemic at the regional level  
V. V. Kaminskiy, O. I. Zhdanovych, R. M. Savchuk, T. V. Kolomiichenko ..... 13
- Ліпідознижувальний потенціал комплексної дієтичної добавки для контролю рівня холестерину та захисту судин  
Л. А. Міщенко, О. О. Матова..... 21

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Мікробіом людини та ментальне здоров'я: новітні погляди  
В. В. Артьоменко, О. В. Жовтенко, Я. О. Стасій, М. Пірон-Думітраску..... 29
- Оцінка мікробіоценозу товстої кишки при хронічному панкреатиті залежно від наявності супутнього цукрового діабету  
Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай ..... 36
- Протизапальні та антиоксидантні ефекти рослинних компонентів у комплексній терапії гострого циститу у жінок  
М. М. Кочуєва, І. І. Грек, Р. І. Цапенко, Г. І. Кочуєв, В. Б. Кушнір ..... 41
- Інсулінорезистентність при системному червоному вовчаку  
В. М. Ждан, М. В. Ткаченко, М. Ю. Бабаніна, Г. В. Волченко, Є. М. Кітура, І. В. Іваницький..... 49
- Перспективи застосування нефропротекторів рослинного походження на основі леспедези двоколірної  
Г. В. Зайченко, В. С. Кисличенко, В. В. Процька, А. І. Федосов, П. В. Сімонов..... 55

## КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

- Тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії внаслідок бойової травми: огляд літератури та аналіз клінічного випадку  
М. М. Селюк, С. А. Бичкова, М. М. Козачок, І. М. Льовкін, С. С. Таранухін, А. О. Бондарчук, О. В. Селюк..... 62
- Синдром Бадда-Кіарі як ускладнення пароксизмальної нічної гемоглобінурії (Клінічний випадок)  
В. В. Чернявський, О. А. Карнабеда, Л. Л. Павловський, Д. О. Ковтун..... 68

## КАРДІОЛОГІЯ

- Патологічна турбулентність серцевого ритму та активація антиноцицептивної системи як предиктори ускладненого перебігу безбольової ішемії міокарда у пацієнтів із постінфарктом кардіосклерозом за даними тривалого спостереження  
Т. В. Мергель, І. В. Сарапук, У. В. Юсипчук, М. О. Вацеба, Н. М. Галюк, О. Р. Сарапук, О. С. Комісарова ..... 72

## ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

- Профілактичні медичні обстеження функцій зору у дітей як запорука збереження офтальмологічного здоров'я  
Л. І. Денисюк, Н. В. Медведовська ..... 80

## ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

- Особливості ведення синдрому закрепу у пацієнтів похилого і старечого віку у загальнолікарській практиці (Огляд літератури)  
О. І. Криський, Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька.....84
- Взаємозв'язок між гастроентерологічними, шкірними та алергічними захворюваннями: міфи, зловживання, реальність (Огляд літератури)  
В. В. Чернявський, Л. Л. Павловський, А. В. Неверовський, В. В. Тіщенко, Л. С. Гвоздецька ..... 89

## ПРАКТИЧНА МЕДИЦИНА

- Дослідження ефективності використання комбінованого засобу, що містить кверцетин, вітаміни С і D, цинк, у лікуванні і профілактиці гострих респіраторних вірусних інфекцій  
О. М. Барна, Я. В. Корост ..... 96

# Флавія®

FLAVIA®

## при запальних станах сечовидільної системи<sup>1</sup>

Дії<sup>1</sup>:

- антимікробна
- протизапальна
- спазмолітична
- діуретична
- літолітична



**ВИТЯГ З ТЕКСТУ МАРКУВАННЯ** Дієтична добавка «ФЛАВІЯ»® / «FLAVIA»®

**Склад:** 1 капсула містить: *активні інгредієнти:* рицинова олія (Castor oil) – 112,0 мг (мг), α-пінен – 75,0 мг (мг), олія м'яті перцевої (Mentha piperita oil) – 37,5 мг (мг), екстракт трави кропиви собачої звичайної (Leonuri cardiacaе) – 22,6 мг (мг), олія ягід ялівцю (Juniperus oil) – 7,5 мг (мг), екстракт амі зубної (Ammi visnaga) – 4,0 мг (мг). (що відповідає 3,92 мг (мг) келіну), екстракт квітів ромашки лікарської (Matricaria chamomilla) – 2,0 мг (мг).

**Рекомендації щодо застосування:** Флавія® є додатковим джерелом біологічно активних речовин рослинного походження, зокрема келіну, віснагіну, похідних флавоноїдів, інозиту, салонінів, фітонцидів та ефірних олій. Може бути рекомендована з метою регуляції мінерального обміну, нормалізації фізико-хімічних показників сечі та уродинаміки, зокрема для осіб при різних формах сечокам'яної хвороби, особливо у випадках, коли є потреба у хемолізі, коли хірургічне втручання протипоказано; при гострих та хронічних запаленнях сечового міхура чи нирок інфекційного, неінфекційного та змішаного генезу на фоні нефролітазу, ускладнених, викликаних проходженням фрагментів каменів, у тому числі після ударно-хвильової літотрипсії, а також при безсимптомній бактеріурії та дизуричних порушеннях. Перешкоджає утворенню сечового піску і ниркових конкрементів. Компоненти ФЛАВІЯ® мають виражені спазмолітичну, протизапальну, антимікробну, діуретичну та літолітичні властивості, сприяють покращенню кровопостачання нирок та сечових шляхів. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим по 1 капсулі двічі на добу, запиваючи достатньою кількістю питної води, незалежно від прийому їжі. При необхідності за призначенням лікаря добову дозу можна збільшити до 3-х капсул. Рекомендований термін споживання 1-3 місяці. При необхідності та за рекомендацією лікаря термін споживання може бути збільшено. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не слід використовувати як заміну повноцінної раціону харчування. Важливо дотримуватись правил різноманітного, збалансованого харчування та здорового способу життя. **Протипоказання:** вагітність та період лактації, діарея, індивідуальна несприятливість компонентів. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °C до 25 °C у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці.

1. Текст маркування дієтичної добавки «ФЛАВІЯ»® / «FLAVIA»®

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та друку в спеціалізованих медичних журналах (видавництвах). ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування Дієтичної добавки «ФЛАВІЯ»® інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням Дієтичної добавки «ФЛАВІЯ»®, згаданої 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, оф. 20, тел. (044) 422 50 70.

www.pro-pharma.com.ua

Матеріал затверджено до розповсюдження: травень 2024

Матеріал придатний до: 15.05.2026

PRO PHARMA



# 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.

# Організація надання паліативної допомоги у відділенні паліативної медицини в умовах воєнного стану

**Р. О. Моїсеєнко<sup>1</sup>, О. В. Калачов<sup>2</sup>, П. І. Гордійчук<sup>1,2</sup>, А. В. Кондратенко<sup>2</sup>, А. Ю. Конишева<sup>1,2</sup>, М. П. Гордійчук<sup>1,2</sup>, А. А. Самусєва<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»

Місто Київ характеризується високим рівнем (258,6 випадків на 100 тис. населення) онкологічної захворюваності та смертності населення.

**Мета дослідження:** визначення проблеми і перспективи надання стаціонарної онкологічної допомоги на досвіді відділення Київського міського клінічного онкологічного центру (КМКОЦ).

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз роботи відділення паліативної медицини КНП «КМКОЦ» за 2001–2023 рр., до складу якого входять стаціонар на 25 ліжок та бригади мобільної паліативної допомоги. Мультидисциплінарний підхід був основою надання паліативної допомоги інкурабельному онкологічному пацієнту.

**Результати.** За цей період стаціонарну допомогу отримали 9164 онкологічних пацієнтів у термінальній стадії з високою летальністю (81,04%). Середній термін перебування у стаціонарі становив 17,7 ліжко-днів. Приблизно 6% пацієнтів госпіталізуються у відділення повторно, деякі по 3–4 рази. Приблизно у 94% стаціонарно пролікованих пацієнтів був наявний больовий синдром, опіоїдне знеболювання отримували 86% хворих.

За цей період бригадами мобільної паліативної допомоги було взято на облік та обслуговування 3124 онкологічних пацієнтів, серед яких 62% пацієнта були передані після стаціонарного лікування, було здійснено більше 5,7 тис. первинних виїздів.

Розроблено та вдосконалено Клінічний маршрут паліативного пацієнта, який дозволив оптимізувати паліативну допомогу важкохворому онкологічному пацієнту. Визначено особливості надання паліативної допомоги інкурабельним онкологічним пацієнтам в умовах воєнного стану.

**Висновки.** Повноцінна паліативна допомога повинна бути як єдине ціле мобільної та стаціонарної допомоги, що дасть можливість тримати під контролем соматичний стан паліативного пацієнта, корегувати симптоми хвороби, надавати тривалий час підтримку пацієнту в домашніх умовах, що є економічно доцільним, дозволяє надавати допомогу більшій кількості пацієнтів і за потреби здійснювати своєчасну госпіталізацію у стаціонар.

Перспективним у покращенні паліативної допомоги онкологічним пацієнтам є створення розгалуженої системи мобільної паліативної допомоги (це зменшить навантаження на загально-соматичні стаціонари та стаціонарні паліативні відділення), а також якісно покращить надання паліативної допомоги пацієнтам у мережі первинної медичної допомоги.

**Ключові слова:** паліативна допомога, відділення паліативної медицини, мобільна паліативна допомога, організація паліативної допомоги, мультидисциплінарний підхід.

## Organization of palliative care provision in the palliative care department during war time

**R. O. Moiseenko, O. V. Kalachov, P. I. Gordiichuk, A. V. Kondratenko, A. Yu. Konysheva, M. P. Gordiichuk, A. A. Samusieva**

The city of Kyiv is characterized by a high level (258.6 cases per 100,000 population) of cancer incidence and mortality.

**The objective:** to determine the problem and prospects of providing inpatient oncology care based on the experience of the department of the Kyiv City Clinical Oncology Center (KCCOC).

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the work of the palliative care department of communal non-commercial enterprise "KCCOC" for 2001–2023 was carried out. The center includes a 25-bed hospital and mobile palliative care teams. A multidisciplinary approach was the basis of providing palliative care to an incurable cancer patient.

**Results.** During this period 9,164 cancer patients in the terminal stage with high mortality rate (81.04%) received inpatient care. The average duration of stay in the hospital was 17.7 bed-days. Approximately 6% of patients readmit to the department, some of them – 3–4 times. Approximately 94% of hospitalized patients had a pain syndrome, 86% of patients received opioid analgesia. During this period, mobile palliative care teams registered and served 3,124 cancer patients, among whom 62% of patients were transferred after inpatient treatment, more than 5,700 primary visits were made.

The clinical route of the palliative patient was developed and improved, which made it possible to optimize palliative care for a seriously ill oncological patient. The peculiarities of providing palliative care to incurable oncological patients in the conditions of martial law have been determined.

**Conclusions.** Comprehensive palliative care should be a unified system of mobile and stationary care, which will make possible to control the somatic condition of the palliative patient, correct the symptoms of the disease, provide long-term support to the patient at home, which is economically feasible, allows to provide care to a larger number of patients and hospitalize in time if it is necessary. The creation of an extensive system of mobile palliative care is promising in improvement of palliative care for oncology patients (it will reduce the burden on general somatic hospitals and inpatient palliative departments), as well as qualitatively improve the provision of palliative care to patients in the primary care network.

**Keywords:** palliative care, department of palliative medicine, mobile palliative care, organization of palliative care, multidisciplinary approach.

За прогнозами Міжнародної агенції з дослідження раку GLOBOCAN 2020, очікується, що у світі у 2040 р. глобальний тягар раку становитиме 28,4 млн випадків, що на 47% більше, ніж у 2020 р. Україна посідає друге місце за частотою захворюваності з високим негативним світовим рейтингом смертності [1].

Онкоепідеміологічна ситуація в Україні та у м. Києві зокрема характеризується відносно високим рівнем онкологічної захворюваності населення та стабільністю її структури. Захворюваність злоякісними новоутвореннями у м. Києві за 2022 р. становила 258,6 на 100 тис. населення, а причиною смерті внаслідок злоякісних новоутворень – 2331 киянин (смертність – 79,0 випадків на 100 тис. населення) [2–4].

Претермінальна та термінальна фаза перебігу онкологічного захворювання становить у середньому 4–8 міс. Саме у цей період пацієнт потребує кваліфікованої медико-соціальної допомоги, якісного цілодобового догляду. Під час перебування важкого онкологічного пацієнта в домашніх умовах з активної суспільної діяльності виключаються дорослі члени родини, а діти зазнають значної психологічної травми [5–8].

J. C. Weeks et al. [9] зазначили, що ті, хто переосінив своє виживання, мають більше шансів померти важкою смертю, а T. J. Smith et al. [10] виявили, що більшість пацієнтів хочуть чесної інформації, навіть якщо це погані новини. Потреба в програмах паліативної допомоги зросла серед нашого старіючого населення, але кількість програм паліативної допомоги не збільшилася настільки, щоб задовольнити попит [11]. Світовий досвід демонструє доцільність створення спеціалізованих паліативних медичних закладів, де комплексно вирішуються медико-соціальні проблеми пацієнта та надається психосоціальна допомога членам його родини [12–14].

**Мета дослідження:** виявлення проблем і перспектив надання стаціонарної онкологічної допомоги на досвіді відділення Київського міського клінічного онкологічного центру (КМКОЦ).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз роботи відділення паліативної медицини КНП «КМКОЦ» за період з 2001 до 2023 рр. із стаціонаром на 25 ліжок та бригадою мобільної паліативної допомоги. Відділення забезпечує симптоматичне лікування, підбір необхідної знеболюючої терапії, здійснення паліативної допомоги та догляду за термінальними онкологічними пацієнтами, психологічної підтримки пацієнтів та родичів як на період хвороби, так і надалі після втрати ними близької людини.

В основі надання паліативної допомоги інкурабельним онкологічним пацієнтам лежить мультидисциплінарний підхід. До складу мультидисциплінарної команди відділення входять:

- спеціалісти та фахівці КНП «КМКОЦ» за посадами:
- лікар-онколог відділення паліативної медицини;
- клінічний онколог;
- лікар-психолог;
- сестра медична;
- за потреб пацієнта залучаються фахівці з інших галузей (на договірних умовах):
- соціальний працівник;
- волонтери;
- юрист;
- священнослужитель;
- інші фахівці, залежно від потреб пацієнта та його родини.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі багаторічного досвіду роботи відділення паліативної медицини розроблений та вдосконалений Клінічний маршрут паліативного пацієнта, який дозволяє оптимізувати паліативну допомогу важкохворому онкологічному пацієнту (таблиця).

Клінічний маршрут передбачає:

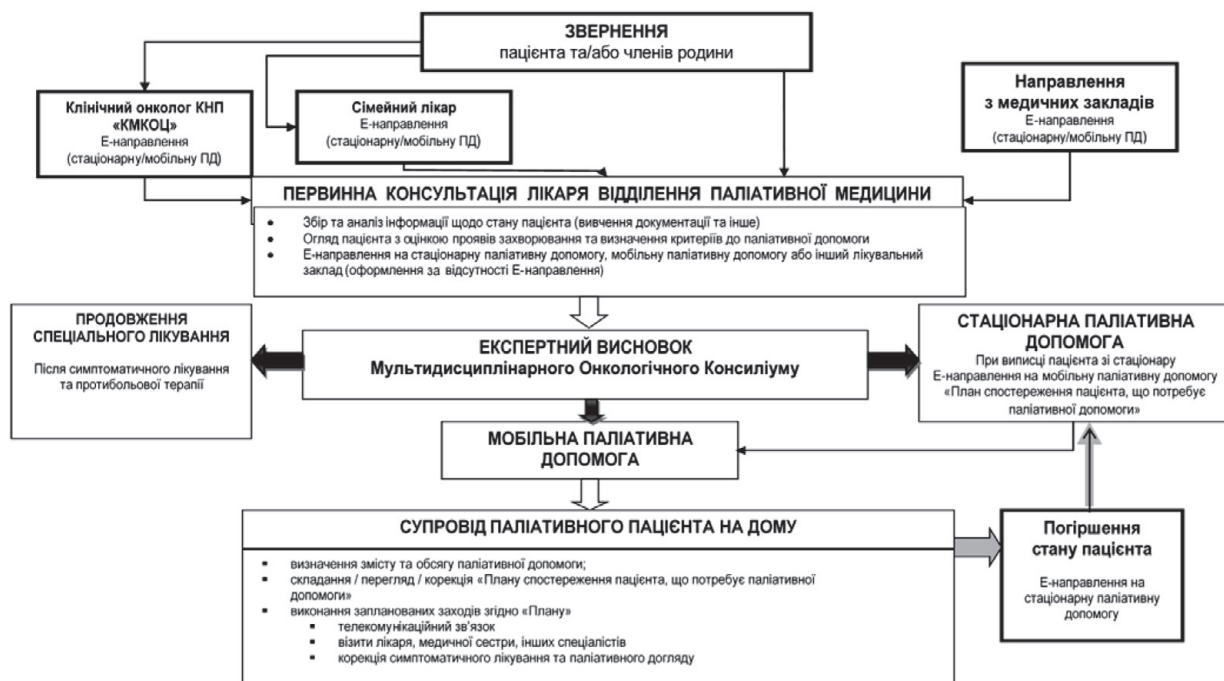
- після отримання та вивчення первинної медичної інформації про пацієнта його відвідує лікар та медична сестра мобільної паліативної допомоги відділення паліативної медицини;
- подальша допомога залежить від ступеня важкості загального стану пацієнта та больового синдрому;
- організація мобільної паліативної допомоги або госпіталізація (перевід) інкурабельного онкологічного пацієнта до стаціонару відділення паліативної медицини проводиться за Е-направленням та на підставі рішення мультидисциплінарного консилиуму лікарів «КМКОЦ»;
- при особистому зверненні пацієнта (без Е-направлення) він консультується лікарем відділення паліативної медицини з подальшим оформленням, за необхідності йому виписують Е-направлення на мобільну паліативну допомогу або стаціонарне лікування;
- якщо загально-соматичний стан пацієнта стабільний, то пацієнт отримує мобільну паліативну допомогу;
- якщо загально-соматичний стан пацієнта важкий, то здійснюється госпіталізація до стаціонару відділення паліативної медицини.

Госпіталізація здійснюється за Е-направленням на підставі наступних показань:

- виражений больовий синдром, який не піддається лікуванню в амбулаторних умовах та потребує використання великих доз опіоїдних анальгетиків;



Клінічний маршрут онкологічного паліативного пацієнта



- важкі прояви захворювання, які потребують симптоматичного лікування під наглядом лікаря в стаціонарних умовах;
- необхідність проведення дезінтоксикаційної терапії;
- необхідність проведення довготривалої кисневої підтримки;
- підбір схем терапії для продовження лікування на дому;
- необхідність проведення медичних маніпуляцій, які неможливо виконати в амбулаторних умовах.

Рішення про термін перебування пацієнта у стаціонарі відділення паліативної медицини ухвалюється з урахуванням конкретної ситуації та важкості його загального стану. Якщо після перебування у стаціонарі відділення паліативної медицини впродовж 2–3 тиж є можливість для повернення пацієнта додому (загально-соматичний стан залишається стабільним, больовий синдром контрольованим), то подальшу допомогу надають співробітники мобільної паліативної допомоги та сімейний лікар.

Нерозривне функціонування мобільної паліативної допомоги та стаціонару відділення паліативної медицини «КМКОЦ» дозволяє постійно тримати під контролем стан онкологічного пацієнта з IV клінічною групою, корегувати симптоми хвороби і за потреби здійснювати госпіталізацію у стаціонар.

**Стаціонарна паліативна допомога**

За період з 2001 до 2023 роки стаціонарну допомогу отримали 9164 онкологічних хворих у термінальній стадії.

За цей період у стаціонарі відділення паліативної медицини КНП «КМКОЦ» померло 7427 пацієнтів. Смертність серед онкологічних пацієнтів відділення паліативної медицини є традиційно високою, оскільки зумовлена термінальною стадією захворювання. Летальність становить 81,04%.

Середній термін перебування у стаціонарі становить 17,7 ліжко-днів. Приблизно 6% пацієнтів

госпіталізують у відділення повторно, деяких по 3–4 рази.

Із пролікованих пацієнтів стаціонару приблизно 94% мали больовий синдром, опіодне знеболювання отримували 86% хворих.

Відділення паліативної медицини є структурним підрозділом багатопрофільної онкологічної клініки КМКОЦ. За наявності медичних показань, пацієнтам відділення може проводитись паліативне спеціальне лікування – курси протибольової дистанційної променевої терапії, курси терапії бісфосфонатами, курси гормонотерапії, ургентні симптоматичні та паліативні хірургічні лікування.

Медичний персонал відділення щоденно проводить різноманітні хірургічні маніпуляції: плевральні пункції, лапароцентези, встановлення назогастральних зондів та сечових катетерів, санація трахеї, перев'язки (розпади пухлин, пролежні, стоми та інше).

Щоденно у відділенні помирають пацієнти і це стає причиною важкого професійного та психоемоційного навантаження медичного персоналу – «професійного вигорання». Протягом 2022 р. лікарями було оформлено 336 свідоцтв про смерть. Лікарями паліативного відділення також надають першу психологічну допомогу пацієнтам та їх рідним.

За даними ВООЗ, паліативного онкохворого пацієнта оточують 10–12 умовно здорових повноцінних членів суспільства, у яких можна констатувати наявність психологічної травматизації різного ступеня важкості. Часто персонал стає об'єктом агресивних реакцій з боку родичів пацієнта.

**Мобільна паліативна допомога**

Протягом 2001–2023 рр. було взято на облік та обслуговувалось 3124 онкологічних пацієнти у термінальній стадії захворювання. Також було здійснено більше 5,7 тис. первинних виїздів до пацієнтів. Зазначено, що 62% пацієнтів, які виписані зі стаціонару, були переведені під нагляд мобільної паліативної допомоги.

Середній термін нагляду мобільною паліативною допомогою інкурабельного онкологічного пацієнта становить біля 32 днів.

Основні напрямки та особливості роботи мобільної паліативної допомоги КМКОЦ:

- лікарі відділення щоденно консультують до 10 первинних звернень;
- щоденно вдома оглядаються до 5 помираючих онкохворих (первинний візит лікаря проходить до 40–60 хв, повторні візити – до 30 хв);
- розробляється індивідуальний «План спостереження пацієнта, що потребує паліативної допомоги»;
- за необхідності проводяться перев'язки (розпади пухлин, пролежні, стоми та інше);
- призначається симптоматичне лікування, що включає в себе посиндромний підхід;
- корегується протибольова терапія (виписка рецептів ф-1 та рецептів ф-3 на опіодні анальгетики);
- за необхідністю пацієнт забезпечується гігієнічними засобами по догляду (підгузки та пелюшки), проти-пролежневими матрацами з компресором, кисневим концентратором, асистивними засобами;
- проводяться консультації і навчання пацієнта та його рідних щодо знеболення, вживанням ліків; гігієнічним заходам по догляду за хворим, харчуванню, перев'язкам та інші;
- за необхідності долучаються інші фахівці мультидисциплінарної команди (лікар-психолог, клінічний онколог, соціальний працівник, священнослужитель та інші);
- лікар мобільної паліативної допомоги також надає першу психологічну допомогу хворому та його рідним;
- оскільки м. Київ має велику площу, то фахівці мобільної паліативної допомоги витрачають багато часу на переїзди. Загальний час виїздів щоденно становить до 5–6 год.

З 2018 р. у КМКОЦ була впроваджена практика виписки рецептів (ф-3) на опіодні анальгетики для адекватного знеболення онкологічних пацієнтів в амбулаторних умовах.

На сьогодні одна мобільна паліативна бригада обслуговує на постійній основі до 80 онкологічних пацієнтів на дому.

### Психологічна допомога

Лікар-психолог проводить первинний огляд та оцінює психологічний стан пацієнтів у динаміці. Здійснюється психологічне консультування пацієнтів та членів їх родини (на етапі лікування пацієнта та після втрати). За потреби призначається психофармакотерапія. Підготовлені психоосвітні матеріали для пацієнтів та родичів.

Проведено лекції для лікарів КМКОЦ («Основи психоонкології», «Повідомлення діагнозу та спілкування з онкохворим на етапах лікувального процесу», «Синдром вигорання у роботі лікаря: прояви, причини розвитку та шляхи психопрофілактики та корекції», «Вибрані питання психологічної та психіатричної допомоги в онкології»).

### Знеболення онкологічного пацієнта

На сьогодні неадекватне знеболення онкологічних пацієнтів у м. Києві не носить системний характер, як це було 15–20 років тому. Сімейні лікарі та лікарі ме-

дичних установ з кожним роком все більше та активніше застосовують опіодне знеболення для лікування хронічного больового синдрому.

В Україні є в наявності неінвазивні форми (таблетки, трансдермальні форми) та ін'єкційні форми опіодних анальгетиків. Навіть цей відносно невеликий вибір опіатів дозволяє при правильному застосуванні адекватно знеболити пацієнтів з хронічним больовим синдромом.

Основні чинники неефективного знеболення онкологічних пацієнтів:

- порушення пацієнтом «графіка знеболення» в амбулаторних умовах;
- самовільна відмова пацієнта від вживання призначеної анальгетиків або зміна схеми протибольової терапії на фоні досягнення знеболення;
- недостатнє використання ко-анальгетиків (антидепресанти, антиконвульсанти, глюкокортикоїди та інші);
- призначення слабодіючих анальгетиків у великих добових дозах на протипагу анальгетикам з більш вираженим протибольовим ефектом;
- відміна ефективних знеболюючих препаратів за появи побічних ефектів;
- відмова пацієнтів від призначення опіатів у зв'язку зі страхом виникнення залежності;
- страх лікарів перед застосуванням великих доз опіодних анальгетиків.

### Особливості надання паліативної допомоги інкурабельним онкологічним пацієнтам в умовах воєнного стану:

- кількість госпіталізованих пацієнтів з тимчасово окупованої території України у стаціонарі відділення паліативної медицини становить до 30%;
- великий відсоток пацієнтів з тимчасово окупованої території України госпіталізується без наявних медичних документів (були втрачені під час бойових дій чи при евакуації), що потребує додаткових обстежень для уточнення подальшої тактики протипухлинної терапії. У таких випадках пацієнт попередньо консультується лікарем відділення паліативної медицини з подальшим оформленням Е-направлення на стаціонарне лікування;
- у зв'язку з відсутністю постійного місця проживання (орендоване житло), збільшується період перебування цієї категорії пацієнтів у стаціонарі не стільки за медичними показаннями, як за соціальними;
- така категорія пацієнтів потребує більшої соціальної допомоги (допомога в оформленні документів на МСЕК; допомога у відновленні юридичних документів та інше) та побутової допомоги (значний відсоток складають пацієнти, які вимушено стали «соціально самотніми» – діти та рідні евакуювалися за кордон);
- на період блекауту збільшилася кількість пацієнтів на госпіталізацію для отримання кисневої підтримки.

### Взаємодія з первинною ланкою

1. Мобільна паліативна допомога та госпіталізація у стаціонар відділення паліативної медицини КМКОЦ відбувається за Е-направленнями сімейного лікаря та лікарів інших лікувальних закладів.

2. При виписці паліативних пацієнтів із КМКОЦ для належного інформування первинної ланки нада-

ються такі документи: виписка з історії хвороби з рекомендаціями по симптоматичному лікуванню та «План спостереження пацієнта, що потребує паліативної допомоги» (Наказ МОЗ України № 1308 від 04.06.2020 року; Додаток 1).

3. Якщо пацієнт отримувал наркотичне знеболення у стаціонарі КМКОЦ, то при виписці для продовження знеболення в амбулаторних умовах оформлюють рецепт на наркотичні анальгетики до 10 днів, з подальшими рекомендаціями щодо опіоїдного знеболення звернутись до сімейного лікаря або мобільної паліативної допомоги.

4. Лікарі первинної ланки мають можливість використовувати телекомунікаційний зв'язок задля того, щоб консультиватись з лікарями відділення паліативної медицини щодо симптоматичного лікування та знеболювальної терапії.

На основі досвіду визначилась роль сімейного лікаря у роботі мультидисциплінарної команди з надання паліативної допомоги онкологічному пацієнту, а саме:

- сімейний лікар зобов'язаний надавати паліативну допомогу інкурабельному онкологічному пацієнту як самостійно, так і сумісно зі службою мобільної паліативної допомоги;
- контролювати та лікувати хронічний больовий синдром;
- проводити посиндромну терапію при різноманітних ускладненнях;
- проводити навчання рідних пацієнта з догляду, харчування та за необхідності перев'язок;
- при погіршенні загальносоматичного стану пацієнта, за його бажанням, рекомендувати госпіталізацію у стаціонарне відділення паліативної медицини.

Основним документом, що регламентує надання паліативної допомоги, на сьогодні є Наказ МОЗ України № 1308 від 04.06.2020 року «Про удосконалення організації надання паліативної допомоги в Україні» [11].

## ВИСНОВКИ

1. Повноцінна паліативна допомога повинна включати мобільну та стаціонарну допомогу, що дасть можливість тримати під контролем соматичний стан паліативного пацієнта, корегувати симптоми хвороби, надавати можливість тривалий час підтримувати пацієнта в домашніх умовах, які є економічно доцільними, і за потреби здійснювати своєчасну госпіталізацію у стаціонар.

2. Для створення адекватної стаціонарної паліативної допомоги необхідна організація окремих паліативних відділень (з певною кількістю ліжок; з повним оснащенням, згідно з вимогами Національної служби здоров'я України (НСЗУ); окремим штатом).

3. В основі надання паліативної допомоги повинен бути мультидисциплінарний підхід.

4. Необхідно провести перегляд та оновлення Наказу МОЗ України № 1308 від 04.06.2020 року у частині організаційного забезпечення порядку визначення паліативного пацієнта, госпіталізації, виписки, впорядкування підходів з надання допомоги наприкінці життя тощо.

5. Підготовки та надання МОЗ України затверджених клінічних протоколів надання паліативної допомоги наприкінці життя.

6. Необхідна постійна співпраця з НСЗУ для оптимізації мобільної та стаціонарної паліативної допомоги; попередження «технічних помилок» при введенні інформації в електронну систему.

7. Перспективним у покращенні паліативної допомоги онкологічним пацієнтам є створення розгалуженої системи мобільної паліативної допомоги, що зменшить навантаження на загально-соматичні стаціонари і стаціонарні паліативні відділення та покращить надання паліативної допомоги пацієнтам у мережі закладів первинної медичної допомоги.

## Відомості про авторів

**Моїсєєнко Раїса Олександрівна** – д-р мед. наук, проф., заслужений лікар України, проректор з науково-педагогічної, лікувальної роботи та діяльності університетських клінік, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел./факс: (044) 205-49-48. *E-mail: prore-likuva@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-6727-8742

**Калачов Олексій Володимирович** – лікар-онколог, завідувач, відділення паліативної медицини, КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»; тел.: (050) 537-76-58. *E-mail: Akalachev36@gmail.com*

ORCID: 0009-0002-3086-7919

**Гордійчук Прокіп Іванович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра онкології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 277-77-91, (044) 205-49-46, (044) 427-29-34. *E-mail: P\_Gordijchuk@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-2031-8772

**Кондратенко Андрій Віталійович** – канд. мед. наук, директор, КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»; тел.: (050) 383-19-41. *E-mail: kondrat.av68@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5980-815X

**Конишева Анна Юрївна** – аспірантка, кафедра онкології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, лікар-онколог, відділення паліативної медицини КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»; тел.: (044) 205-48-69. *E-mail: Konysheva.anna@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1568-8042

**Гордійчук Микола Прокопович** – аспірант, кафедра онкології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-48-69. *E-mail: Gordijchuk.doc@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5212-4166

**Самусєва Анастасія Андріївна** – д-р філософії, канд. мед. наук, асистентка, кафедра онкології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-48-69. *E-mail: a\_samusieva@yahoo.com*

ORCID: 0000-0003-2222-1683



## Information about the authors

**Moiseenko Raisa O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Vice-Rector for Scientific, Pedagogical and Clinical Work and Activities of University Clinics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 205-49-48. *E-mail: prore-likuwa@nuozu.edu.ua*

ORCID: 0000-0001-6727-8742

**Kalachov Oleksii V.** – MD, Oncologist, Chief of Department of Palliative Care, Communal Non-Commercial Enterprise «Kyiv City Clinical Oncology Center»; tel.: (050) 537-76-58. *E-mail: Akalachev36@gmail.com*

ORCID: 0009-0002-3086-7919

**Gordiichuk Prokip I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 277-77-91, (044) 205-49-46, (044) 427-29-34. *E-mail: P\_Gordijchuk@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-2031-8772

**Kondratenko Andrii V.** – MD, PhD, Head of the Communal Non-Commercial Enterprise «Kyiv City Clinical Oncology Center»; tel.: (050) 383-19-41. *E-mail: kondrat.av68@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5980-815X

**Konyshcheva Anna Yu.** – MD, PhD-Student, Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Oncologist, Department of Palliative care, Communal Non-Commercial Enterprise «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv, 04112 Ukraine. tel.: (044) 205-48-69. *E-mail: Konyshcheva.anna@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1568-8042

**Gordiichuk Mykola P.** – MD, PhD-Student, Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 205-48-69. *E-mail: Gordiichuk.doc@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5212-4166

**Samusieva Anastasiia A.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 205-48-69. *E-mail: a\_samusieva@yahoo.com*

ORCID: 0000-0003-2222-1683

## ПОСИЛАННЯ

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
- National Cancer Registry of Ukraine. Incidence, mortality, performance indicators of the oncology service. *Cancer in Ukraine 2021-2024* [Internet]. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine № 24. Kyiv; 2023. 143 c. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/PDF/13-23-vstup.pdf](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/PDF/13-23-vstup.pdf).
- World Health Organization. *Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019* [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghle-leading-causes-of-death>.
- Gordiichuk P, Kliusov O, Gordiichuk M, Kondratenko A, Ponomarova O, Grushynska T, et al. A view on the problem of providing oncological aid during the war in Ukraine. *Contemp Oncol (Pozn).* 2022;26(3):191-5. doi: 10.5114/wo.2022.120442.
- Kelley AS, Morrison RS. Palliative Care for the Seriously Ill. *N Engl J Med.* 2015;373(8):747-55. doi: 10.1056/NEJMr1404684.
- Ghosh A, Dzung E, Cheng MJ. Interaction of palliative care and primary care. *Clin Geriatr Med.* 2015;31(2):207-18. doi: 10.1016/j.cger.2015.01.001.
- Milazzo S, Hansen E, Carozza D, Case AA. How Effective Is Palliative Care in Improving Patient Outcomes? *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(2):12. doi: 10.1007/s11864-020-0702-x.
- Long DA, Koyfman A, Long B. Oncologic Emergencies: Palliative Care in the Emergency Department Setting. *J Emerg Med.* 2021;60(2):175-91. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.09.027.
- Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *JAMA.* 1998;279(21):1709-14. doi: 10.1001/jama.279.21.1709.
- Smith TJ, Dow LA, Virago EA, Khatcheressian J, Matsuyama R, Lyckholm LJ. A pilot trial of decision aids to give truthful prognostic and treatment information to chemotherapy patients with advanced cancer. *J Support Oncol.* 2011;9(2):79-86. doi: 10.1016/j.suonc.2010.12.005.
- Dans M, Kutner JS, Agarwal R, Baker JN, Bauman JR, Beck AC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Palliative Care, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(7):780-8. doi: 10.6004/jnccn.2021.0033.
- Beasley A, Bakitas MA, Edwards R, Kavalieratos D. Models of non-hospice palliative care: a review. *Ann Palliat Med.* 2019;8(1):15-21. doi: 10.21037/apm.2018.03.11.
- Roth AR, Canedo AR. Introduction to Hospice and Palliative Care. *Prim Care.* 2019;46(3):287-302. doi: 10.1016/j.pop.2019.04.001.
- Leppert W. Palliative and supportive care: progress needed in clinical care, research and education. *Palliat Med Pract* 2023;17(3):125-7. doi: 10.5603/pmp.97571.
- Ministry of Health of Ukraine. On Improving the Organization of Palliative Care in Ukraine», registered with the Ministry of Justice of Ukraine on July 01, 2020, No. 609/34892 [Internet]. 2020. Order No. 1308; 2020 Jun 04. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0609-20#Text>.

Стаття надійшла до редакції 11.03.2024. – Дата першого рішення 14.03.2024. – Стаття подана до друку 19.04.2024

# Assessment of the perinatal care effectiveness during the COVID-19 pandemic at the regional level

V. V. Kaminskiy, O. I. Zhdanovych, R. M. Savchuk, T. V. Kolomiichenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Considering the importance of perinatal health care, it is necessary to carry out constant monitoring and analysis of the effectiveness of this direction both at the state level and in the section of individual regions

**The objective:** to assess the effectiveness of perinatal care during the COVID-19 pandemic at the regional level (Ivano-Frankivsk region).

**Materials and methods.** A comparative analysis of the indicators of the effectiveness of perinatal care at the state and regional level (Ivano-Frankivsk region) for 2017–2021 was carried out, which in particular includes 2 years of the COVID-19 pandemic and previous years for the analysis of dynamic trends using statistical data of the Ministry of Health of Ukraine.

**Results.** Despite the fact that perinatal care in Ivano-Frankivsk region for 2017–2021 is at a fairly high level compared to the average indicators in Ukraine, there are certain shortcomings and corresponding reserves for improving its effectiveness. The deterioration of some indicators during the years of the COVID-19 pandemic (2020–2021) in comparison with the last years before the pandemic (2017–2019) was noted: a sharp decrease in the birth rate in 2021 (by 9.76%); in 2020 – an increase in the proportional indicator (per 1,000 births) of early neonatal mortality (from 2.85 to 3.62 of the actual indicator and from 6.47 to 7.82 in real terms), in 2021 – an increase in the proportional indicator of perinatal mortality at weighing less than 1500 g (3 2.27 to 3.44 per 1000 live births), in 2021 a sharp increase in maternal mortality (from 23.98 to 37.4 per 100,000 live births).

**Conclusions.** The obtained indicators reflect both the direct impact of the COVID-19 pandemic on the health of the woman, the fetus and the newborn, as well as the increased load on the perinatal care system and the lack of readiness for crisis challenges. It is necessary to develop a complex of improving the efficiency of perinatal care at all stages (antenatal, intranatal and neonatal) and strengthening the stability of the system in possible crisis situations.

**Keywords:** pregnancy, newborns, COVID-19, effectiveness of perinatal care, perinatal mortality, maternal mortality.

## Оцінка ефективності надання перинатальної допомоги в період пандемії COVID-19 на регіональному рівні

V. V. Камінський, О. І. Жданович, Р. М. Савчук, Т. В. Коломійченко

Враховуючи важливість перинатальної охорони здоров'я, необхідно здійснювати постійний моніторинг та аналіз ефективності цього напрямку як на державному рівні, так і в розрізі окремих регіонів.

**Мета дослідження:** оцінити ефективність надання перинатальної допомоги в період пандемії COVID-19 на регіональному рівні (Івано-Франківська область).

**Матеріали та методи.** Проведено порівняльний аналіз показників ефективності перинатальної допомоги на рівні держави та регіону (Івано-Франківська область) за 2017–2021 рр., що зокрема включає 2 роки пандемії COVID-19 і попередні роки для аналізу динамічних тенденцій з використанням статистичних даних МОЗ України.

**Результати.** Не дивлячись на те, що перинатальна допомога в Івано-Франківській області за 2017–2021 рр. перебуває на достатньо високому рівні порівняно із середніми показниками в Україні, є певні недоліки та відповідні резерви для підвищення її ефективності. Відзначено погіршення деяких показників у роки пандемії COVID-19 (2020–2021 рр.) порівняно з останніми роками до пандемії (2017–2019 рр.): різке зниження народжуваності у 2021 р. (на 9,76%); у 2020 р. – підвищення пропорційного показника (на 1000 народжених) ранньої неонатальної смертності (з 2,85 до 3,62 фактичного показника та з 6,47 до 7,82 реального), у 2021 р. – зростання пропорційного показника перинатальної смертності при масі тіла менше 1500 г (з 2,27 до 3,44 на 1000 народжених), у 2021 р. – різке зростання материнської смертності (з 23,98 до 37,4 на 100 тис. народжених живими).

**Висновки.** Отримані показники відображають як прямий вплив пандемії COVID-19 на здоров'я жінки, плода та новонародженого, так і підвищення навантаження на систему надання перинатальної допомоги та недостатню готовність до кризових викликів. Потрібно розробити комплекс заходів для підвищення ефективності надання перинатальної допомоги на всіх етапах (антенатальному, інтранатальному та неонатальному) та зміцнення стійкості системи у можливих кризових ситуаціях.

**Ключові слова:** вагітність, новонароджені, COVID-19, ефективність перинатальної допомоги, перинатальна смертність, материнська смертність.

Reducing maternal and perinatal mortality continues to be a priority on the global development agenda, as evidenced by its inclusion in the Sustainable Development Goals (SDGs) of the United Nations [1].

Maternal and child health care, an important part of which is perinatal care, is recognized worldwide as a prior-

ity area of medicine [2, 3]. Perinatal care plays an important role in reducing the risk of stillbirth, reducing neonatal mortality, minimizing hospitalization of newborns in the neonatal intensive care unit [4, 5].

Worldwide, more than 12,000 perinatal deaths (stillbirths and neonatal deaths) occur every day [6–8]. Reduc-

ing perinatal mortality is an urgent imperative, as many of these deaths are preventable [9, 10]. A structured interdisciplinary case review and identification of preventable factors is considered an important strategy to improve care and reduce adverse outcomes [9]. Perinatal mortality audit is described as a systematic way to improve the quality of health care by collecting and analyzing data, aligning decisions and ensuring accountability for changes in care [11]. Evidence-based, high-quality audits can improve understanding of adverse perinatal outcomes and are recognized as a cornerstone of future prevention of perinatal deaths [12, 13].

Differences in stillbirth rates persist in high-income countries. If all high-income countries achieved a stillbirth rate similar to that of the best-performing countries, 19,439 late-term stillbirths (28 weeks or more) could be avoided in 2015. The proportion of stillbirths for no apparent reason is high and can be addressed through improved data collection, research and classification, and a better understanding of causal pathways. Inadequate care accounts for 20-30% of all stillbirths, and this contribution is even higher for stillbirths late in pregnancy. National perinatal mortality audit programs should be implemented in all high-income countries. In high-income countries, a woman living in disadvantaged socioeconomic conditions has twice the risk of stillbirth compared to more affluent women. Programs at the community and country level should improve health in disadvantaged families to address these disparities [13].

In 2010, the UN Secretary General launched the EWEC (Every Woman Every Child) movement to address the major health challenges faced by women, children and adolescents worldwide [14]. Since 2015, the movement has been linked to the Global Strategy for Women, Children and Adolescents' Health (2016–2030), which was developed as a concrete road map for achieving the relevant SDG goals [15].

Since March 2020, when the COVID-19 pandemic was declared, the challenges and prospects facing the EWEC movement have changed radically.

In 2019, the number of deaths among children under 5 years of age reached a record low, and the number of maternal deaths decreased by approximately 35% over the past two decades [16, 17].

The pandemic and governments' responses are beginning to reverse some of the progress made since EWEC was founded 10 years ago. Efforts to contain COVID-19 often result in disruptions to essential services, putting women, children and adolescents at increased risk of death, disease and disability from preventable and treatable causes. Among the services most affected were routine immunization services, family planning and antenatal care services [18–20]. As a result of these disruptions in health services, potentially catastrophic consequences for women, children and adolescents are predicted. [21, 22].

Addressing the COVID-19 crisis and the complex challenges of climate change and ongoing conflict lies in simultaneous action across all three pillars of the health care model. This includes investing in health systems to ensure access and quality services for all and to be resilient to shocks; coordination between sectors to prevent

any mother, child or adolescent from going without health care; and empowering communities so that people can help shape programs and policies that meet their needs and hold governments accountable.

The COVID-19 pandemic has affected mental health, which may also have negative perinatal consequences [23, 24].

Given the importance of perinatal health care, it is necessary to carry out constant monitoring and analysis of the effectiveness of this direction both at the state level and in the context of individual regions, taking into account the decentralization and reform of medicine in Ukraine.

**The objective:** of the study is to assess the effectiveness of perinatal care during the COVID-19 pandemic at the regional level (Ivano-Frankivsk region).

## MATERIALS AND METHODS

In Ukraine, when monitoring the quality of the provision of medical services during the reform of obstetric and pediatric care for the population of Ukraine, a matrix of weight at birth and age at death is used for the intervention and evaluation system MATRIX - BABIES BABIES (Birth weight and Age-at-death Boxes for Intervention and Evaluation System). The BABIES Matrix provides a simple, standardized way to track perinatal health outcomes to inform evidence-based quality improvement strategies [25, 26].

The «MATRIX - BABIES» methodology makes it possible to identify problems in the provision of medical care, in particular by analyzing the proportional indicator (PI) of perinatal mortality. The high level of this indicator is usually due to the high level of perinatal mortality of those born with low body weight.

A comparative analysis of perinatal care effectiveness indicators at the state and regional level (Ivano-Frankivsk region) for 2017–2021 was conducted, which in particular includes 2 years of the COVID-19 pandemic and previous years for the analysis of dynamic trends using statistical data from the Ministry of Health of Ukraine [25].

In the course of the research, the methods of the system approach, bibliosemantic, analytical, statistical, graphic and conceptual methods were used.

The work is a fragment of the NDR «Improving tactics of preconception counseling and management of early pregnancy of women with reproductive health disorders» (state registration number 0124U001616).

## RESEARCH RESULTS AND DISCUSSION

As can be seen from the data in Table 1, for 4 years (from 2018 to 2021), there was a constant decrease in the number of births: in Ukraine it decreased by a quarter (25.11%), and in the Ivano-Frankivsk region – by 21.2%, the rate of such annual declines decreased until 2021, and in 2021 they increased sharply: more than twice in Ukraine (8.14% compared to 3.59% in 2020) and more than threefold in Ivano-Frankivsk region (9, 76% relative to 3.07%).

The PI level of perinatal mortality both in Ukraine and in the Ivano-Frankivsk region increased slightly (by 0.25 and 0.31, respectively) in 2020, while in 2021 in Ukraine it increased even more by 0.32, and in Ivano-Frankivsk region it almost did not change (increased by 0.02). For the entire period, the indicator in Ivano-Frankivsk region was lower by approximately 2 units.



Table 1

**Born alive at a gestational age of 22 weeks or more**

Administrative territories	Year				
	2017	2018	2019	2020	2021
Ukraine	347,835	318,733	294,148	283,587	260,502
Rates of birth rate decline, %		-8.37	-7.71	-3.59	-8.14
Iv.-Frankivsk Region	13,573	12,773	12,225	11,850	10,694
Rates of birth rate decline, %		-4.29	-3.07	-9.76	-21.21

Table 2

**Proportional rate of perinatal mortality per 1,000 live and stillbirths**

Administrative territories	Year				
	2017	2018	2019	2020	2021
<i>In total</i>					
Ukraine	9.10	8.65	8.64	8.89	9.21
Iv.-Frankivsk Region	7.63	6.63	6.84	7.15	7.17
<i>Less than 1500 grams</i>					
Ukraine	3.67	3.54	3.59	3.65	3.86
Iv.-Frankivsk Region	3.15	2.81	2.61	2.27	3.44
<i>1500 grams or more</i>					
Ukraine	5.43	5.11	5.05	5.24	5.35
Iv.-Frankivsk Region	4.47	3.82	4.24	4.88	3.72

The analysis of the PI perinatal mortality rate in terms of the weight of newborns showed (Table 2) that in Ukraine, the rate at a weight of less than 1500 g increased by 0.06 in 2020, and by 0.21 in 2021, in Ivano-Frankivsk oblast in 2020, it even decreased by 0.34, and in 2021 it increased sharply by 1.17 and amounted to 3.44, remaining at the same time lower by 0.42 relative to the corresponding value in Ukraine. As for PI of perinatal mortality at a weight of 1,500 g and above, in Ukraine it also slightly increased in 2020 and 2021 (by 0.21 and 0.11), and in Ivano-Frankivsk region, having increased in 2020 by 0, 34, in 2021 – on the contrary, it decreased by 1.16 and amounted to 3.72 against 5.35 in Ukraine.

PI of both stillbirth and early neonatal mortality in Ivano-Frankivsk region is lower than in Ukraine as a whole (Table 3). According to WHO analysis, the ratio of stillbirths to those who died in the early neonatal period should be close to one. Both in Ukraine and in the Ivano-Frankivsk region, the number of stillbirths exceeds the number of newborn deaths in the early neonatal period (see Table 3). In Ivano-Frankivsk Oblast, the indicator in 2017 was slightly higher than in Ukraine, but then decreased to 0.98 in 2020, rising to 1.66 in 2021, but remaining lower than Ukraine's indicator by 1.04.

According to the WHO, the high rate of antenatal fetal death in fetuses weighing 1,000 g or more among all dead

Table 3

**Proportional indicator of the components of perinatal mortality stillbirth and early neonatal mortality per 1000 live and stillbirths**

Administrative territories	Year				
	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Antenatal mortality</i>					
Ukraine	5.18	5.10	5.17	5.50	5.92
Iv.-Frankivsk Region	4.77	3.43	3.91	3.36	4.47
<i>Intranatal mortality</i>					
Ukraine	0.59	0.56	0.50	0.49	0.35
Iv.-Frankivsk Region	0.15	0.39	0.08	0.17	0.00
<i>Stillbirth</i>					
Ukraine	5.77	5.66	5.67	5.99	6.27
Iv.-Frankivsk Region	4.92	3.82	3.99	3.53	4.47
<i>Early neonatal mortality</i>					
Ukraine	3.34	2.99	2.97	2.90	2.94
Iv.-Frankivsk Region	2.71	2.81	2.85	3.62	2.70
<i>The ratio of stillbirths to deaths in the early neonatal period</i>					
Ukraine	1.73	1.89	1.91	2.07	2.13
Iv.-Frankivsk Region	1.82	1.36	1.40	0.98	1.66

Table 4

**Proportional rate of antenatal fetal death in the weight category of 1,000 g and more per 1,000 live and stillbirths**

Administrative territories	Year				
	2017	2018	2019	2020	2021
Ukraine	4.15	4.03	4.07	4.28	4.52
Iv.-Frankivsk Region	3.82	2.65	3.42	3.11	3.07
<i>Specific weight in the overall rate of antenatal mortality, %</i>					
Ukraine	80.12	79.02	78.72	77.82	76.35
Iv.-Frankivsk Region	80.08	77.26	87.47	92.56	68.68

Table 5

**Proportional rate of intranatal fetal death per 1,000 live and stillbirths depending on birth weight**

Administrative territories	Year				
	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Up to 1500 grams (low weight)</i>					
Ukraine	0.2	0.22	0.22	0.17	0.14
Iv.-Frankivsk Region	0	0	0	0	0
<i>1500–2499 grams (intermediate weight)</i>					
Ukraine	0.09	0.07	0.05	0.06	0.07
Iv.-Frankivsk Region	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00
<i>2500 grams or more (normal weight)</i>					
Ukraine	0.30	0.27	0.23	0.26	0.14
Iv.-Frankivsk Region	0.15	0.31	0.08	0.17	0.00

fetuses indicates the shortcomings of providing medical services to pregnant women at the level of women's consultations (a fetus weighing 1,000 g must be born alive). The rate of antenatal death of a fetus weighing 1000 g or more in 2017–2021 in Ukraine increased from 4.15 to 4.52 (Table 4), and in the Ivano-Frankivsk region, already in 2017 it was lower than in Ukraine, on the contrary, it decreases (from 3.82 to 3.07), which may indicate a sufficiently high level of care for the mother and fetus in the antenatal period.

According to the data in Table 5, in 2021, in Ukraine, the PI level of intranatal death of fetuses in the weight category of 1,500 g and more (0.21) exceeded the corresponding indicator among fetuses in the weight category of less than 1,500 g (0.13), which indicates deficiencies in the provision of medical assistance to the mother and the fetus during childbirth. In the Ivano-Frankivsk region for 2017–2021, there were no cases of intranatal mortality among fetuses weighing up to 1,500 g, in the intermediate category the indicator differed from zero only in 2018 and amounted to 0.08, among fetuses with a normal weight the indicator is lower than in Ukraine (except for 2018), and in 2021 it was zero, which indicates a higher level of assistance in childbirth.

The problem in Ukraine is the high level of PI intranatal mortality among fetuses weighing 2500 g and more. This can be considered not the ability to give birth with a normal weight of fetuses (according to WHO). In 2019–2020, the indicator in Ivano-Frankivsk region is significantly lower than in Ukraine, and in 2021 – zero.

According to WHO, the PI of early neonatal mortality among infants with a birth weight of more than 1500 g should be 1.0 per 1000 live and stillbirths. In Ukraine, its level does not meet international standards (Table 6), although it decreased from 1.66 to 1.45 in 2021. In Ivano-Frankivsk region in 2017, the indicator was better than in Ukraine (1.17) and close to 1, but it grew and in 2020 was 2.27, decreasing to 1.3 in 2021, which may indicate some shortcomings of the neonatal service, which were eliminated in 2021.

According to the WHO methodology, the actual level of early neonatal mortality of babies in Ukraine is significantly underestimated (the share of newborns weighing 1000–1499 g is less than 1%) – by 2 or more times. The listed real indicator (Table 7) in the Ivano-Frankivsk region in 2017–2019 is slightly lower than in Ukraine, but in 2020 it rises sharply and exceeds the indicators in Ukraine by more than 2 times, which may indicate short-

Table 6

**Proportional rate of early neonatal mortality per 1,000 live and stillbirths depending on birth weight**

Administrative territories	Year				
	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Up to 1500 grams (low weight)</i>					
Ukraine	1.68	1.51	1.50	1.44	1.45
Iv.-Frankivsk Region	1.54	1.48	1.39	1.35	1.40
<i>1500 grams or more</i>					
Ukraine	1.66	1.48	1.47	1.46	1.49
Iv.-Frankivsk Region	1.17	1.33	1.47	2.27	1.30

Actual and real proportional rate of early neonatal mortality per 1000 live and stillbirths

Administrative territories	Year				
	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Actual rate</i>					
Ukraine	3.34	2.99	2.97	2.90	2.94
Iv.-Frankivsk Region	2.71	2.81	2.85	3.62	2.70
<i>The real indicator, if the weight category of 1000-1499 g was equal 1%</i>					
Ukraine	7.23	6.79	6.89	6.50	5.65
Iv.-Frankivsk Region	6.53	6.70	6.47	7.82	7.09

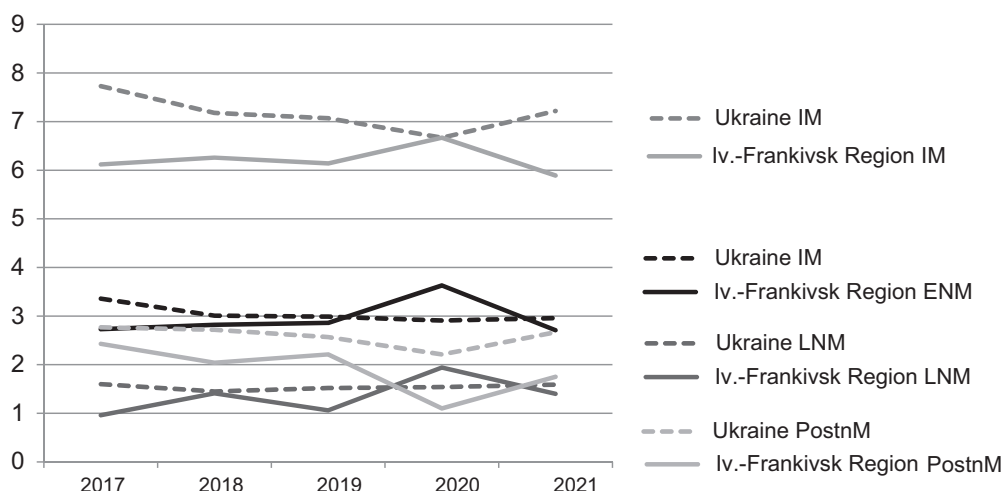


Fig. 1. The specific rate of infant mortality (from 0 days to 1 year) and its components per 1,000 live births weighing 500 g or more

Notes: IM – infant mortality; components: ENM – early neonatal mortality; LNM – late neonatal mortality; PostnM – postnatal mortality.

comings in the registration primary documentation and statistical reporting.

According to the WHO, births with a weight of 1000–1499 g should be from 1% to 1.5% among all live and stillbirths, births with a weight of 500–999 g should also be from 1% to 1.5%. In the structure of live births and dead births by body weight at birth with a weight of 1000–14999 g both in Ukraine and in the Ivano-Frankivsk region, the percentage is very low (table 8), and if in Ukraine it has slightly increased from 0.61% to 0.73%, then in the region it even decreased from 0.62% to 0.56% from 2017 to 2021, respectively. This may indicate non-compliance with weighing requirements and possibly underweight in non-viable newborns.

As can be seen from fig. 1 indicator of infant mortality (from 0 days to 1 year) and its components per 1,000 live births weighing 500 g or more in Ukraine decreased from 7.73 to 6.67 from 2017 to 2020, and sharply in 2021 rose to 7.22. In the Ivano-Frankivsk region, the indicator in 2017 was significantly lower (6.12) and in 2020 it reached the indicator in Ukraine, and in 2021 it sharply decreased to 5.89, mainly due to early neonatal mortality, which makes the largest contribution to infant mortality. Postnatal mortality in the Ivano-Frankivsk region during the years of observation had a wave-like character, but was always lower than in Ukraine.

An important indicator of the effectiveness of the obstetric service is the maternal mortality rate. From the data in Table 12, it can be seen that in Ukraine in 2020,

compared to 2019, the absolute number of women who died during pregnancy increased by more than a third, and in 2021, this number almost doubled. In Ivano-Frankivsk region, this indicator did not change in 2020 (3 people), and in 2021 it increased by one person.

A more accurate idea of the level of maternal mortality is not given by absolute, but relative indicators. Thus, maternal death (without injuries and accidents) per 100,000 live births jumped sharply in 2021 (Figure 2): by 2 times in Ukraine and by 50% in Ivano-Frankivsk region, which may be due to direct and as an indirect effect of the pandemic, according to the literature, the Delta virus strain, which prevailed in 2021, caused the greatest risk of a severe course of the disease and maternal mortality (up to 7%) [27].

A comparative analysis of the effectiveness of perinatal care according to the “MATRIX – BABIES” methodology in the Ivano-Frankivsk region in relation to indicators in Ukraine in dynamics: during the 2 years of the COVID-19 pandemic (2020–2021) in comparison with the last years before the pandemic (2017–2019) showed a fairly high level of perinatal care in the region compared to the average indicators in Ukraine, which corresponds to the conclusions of other authors who evaluated the effectiveness of perinatal care at regional levels [28, 29].

In Ivano-Frankivsk region, as well as in Ukraine as a whole, there is a decrease in the birth rate, the rate of which decreased slightly until 2020, but in 2021 there was a sharp



Table 8

**Frequency of live births and stillbirths weighing less than 1,500 grams per 1,000 live and stillbirths**

Administrative territories	Year				
	2017	2018	2019	2020	2021
<i>500–999 g</i>					
Ukraine	0.39	0.39	0.41	0.42	0.46
Iv.-Frankivsk Region	0.31	0.30	0.24	0.24	0.39
<i>1000–1499 g</i>					
Ukraine	0.61	0.62	0.61	0.64	0.73
Iv.-Frankivsk Region	0.62	0.61	0.64	0.58	0.56

Table 9

**The number of women who died during pregnancy, childbirth and in the postpartum period**

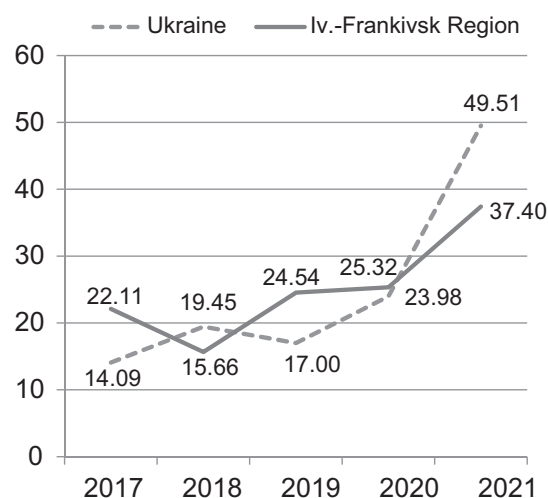
Administrative territories	Year				
	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Death related to pregnancy (including injuries, accidents)</i>					
Ukraine	49	62	50	68	129
Iv.-Frankivsk Region	3	2	3	3	4
<i>Including maternal death (without injuries, accidents)</i>					
Ukraine	41	46	44	61	124
Iv.-Frankivsk Region	1	2	3	3	4

decrease in the birth rate (by 9.76%), which may be due to the tendency to postpone reproductive plans for the period after the pandemic, which is also noted by other researchers. According to several studies, about 50.0% of women who planned pregnancy before the pandemic changed their reproductive plans during the pandemic [30, 31].

Of 969 women who were included in a study in Poland [32], 57.2% did not change their birth plans, 28.4% changed their plans, and 14.4% of respondents answered «not sure» to this question. Most women changed their birth plans during the pandemic due to the possible absence of a partner during the birth (56% of women who changed their plans). Another reason was the fear of separation from the child after childbirth (33% of women who changed their plans).

The proportional indicator of perinatal mortality with a weight of less than 1,500 g per 1,000 births in Ivano-Frankivsk region decreased until 2020, and in 2021 it slightly increased, but remained lower than in Ukraine (3.72 versus 5.35). This indicator is considered due to the state of health of women before conception, that is, its growth in 2021 may also be related to COVID-19. The level of the proportional indicator of antenatal death of fetuses weighing 1,000 g or more for the years 2017–2021 in Ukraine is increasing from 4.15 to 4.52, and in the Ivano-Frankivsk region, being already lower than in Ukraine in 2017, on the contrary, it is decreasing (from 3.82 to 3.07) which may indicate a sufficiently high level of care for the mother and fetus in the antenatal period.

In the Ivano-Frankivsk region for 2017–2021, there were no cases of intranatal mortality among fetuses weighing up to 1500 g (zero rate), in the intermediate category (1500–2499 g), the rate differed from 0 only in 2018 and amounted to 0.08, among fetuses with a normal weight, the indicator is lower than in Ukraine (except for 2018), and in 2021 it was zero, which indicates a high level of assistance in childbirth.



**Fig. 2. Maternal mortality per 100,000 live births**

The proportional indicator of early neonatal mortality per 1,000 live and still births in Ivano-Frankivsk region in 2017 was better than in Ukraine (1.17), but it was increasing and in 2020 it was 2.27, decreasing to 1.3 in 2021, which may indicate some shortcomings of the neonatal service, which were eliminated in 2021.

According to the WHO methodology, if the share of newborns weighing 1000–1499 g is less than 1%, then the actual level of early neonatal mortality is significantly underestimated, that is, the real level of early neonatal mortality [25]. Recalculation of the actual level of early neonatal mortality to the real level according to the WHO methodology showed that it is 2 or more times higher than the actual level in Ukraine. In Ivano-Frankivsk region in 2017–2019, it was

lower than in Ukraine, and in 2020 it increased sharply from 6.47 to 7.82 and exceeded the indicator in Ukraine (6.5), the same trend remained in 2021 r., which may indicate certain shortcomings of statistical reporting [28].

In the structure of live births and dead births by body weight at birth with a weight of 1000–14999 g both in Ukraine and in the Ivano-Frankivsk region, the percentage is very low, and if it has increased somewhat in Ukraine, it has even decreased from 0.62% in the region to 0.56% from 2017 to 2021, respectively. This may indicate non-compliance with weighing requirements and possibly underweight in non-viable newborns.

The specific rate of infant mortality (from 0 days to 1 year) per 1,000 live births weighing 500 g or more in Ukraine decreased from 7.73 to 6.67 from 2017 to 2020, and in 2021 it sharply increased to 7.22. In the Ivano-Frankivsk region, the indicator in 2017 was significantly lower (6.12) and in 2020 it reached the indicator in Ukraine, and in 2021 it sharply decreased to 5.89, mainly due to early neonatal mortality, which makes the largest contribution to infant mortality. Postnatal mortality in the Ivano-Frankivsk region during the years of observation had a wave-like character, but was always lower than in Ukraine. The main contribution to infant mortality is made by early neonatal mortality, however, if in Ukraine this share was approximately the same 41.0–43.7%, then in Ivano-Frankivsk region it always exceeded the all-Ukrainian indicator and amounted to 44.6–46.2 % with a jump in 2020 up to 54.4%, which may indicate certain shortcomings of the neonatology service.

Maternal death (without injuries, accidents) per 100,000 live births jumped sharply in 2021: by 2 times in Ukraine and by 50% in Ivano-Frankivsk region, which may be due to the direct and indirect impact of the pandemic, according to data literature, the Delta virus strain,

which prevailed precisely in 2021, caused the greatest risk of a severe course of the disease and maternal mortality (up to 7%) [27].

In Norway, the highest percentage of intensive care unit hospitalizations per pregnant woman with a positive test was during the Delta period (17.8 per 1000 with a positive test) [33], similar conclusions were made by domestic researchers [34]. Other researchers also note the increase in the maternal mortality rate in 2021 [35, 36].

## CONCLUSIONS

1. Despite the fact that perinatal care in Ivano-Frankivsk region for 2017–2021 is at a fairly high level compared to the average indicators in Ukraine, there are certain shortcomings and corresponding reserves for improving its effectiveness.

2. The deterioration of some indicators during the years of the COVID-19 pandemic (2020–2021) in comparison with the last years before the pandemic (2017–2019) was noted: this is an increase in the rate of decline in the birth rate in 2021; in 2020 – an increase in the proportional rate of early neonatal mortality (actual and real) and the proportional rate of perinatal mortality at a weight of less than 1,500 g, a sharp increase in maternal mortality.

3. The obtained indicators reflect both the direct impact of the COVID-19 pandemic on the health of the woman, the fetus and the newborn, as well as the increased load on the perinatal care system and the lack of readiness for crisis challenges. It is necessary to develop a complex of improving the efficiency of perinatal care at all stages (antenatal, intranatal and neonatal) and strengthening the stability of the system in possible crisis situations.

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest

## Information about the authors

**Kaminskiy Viacheslav V.** – MD, PhD, DSc, Full Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Rector of Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv. *E-mail: office@nuozu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-5369-5817

**Zhdanovych Oleksii I.** – MD, PhD, DSc, Full Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv. *E-mail: alexgdanovich@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-6031-8852

**Savchuk Ruslan M.** – PhD, Doctoral Student of Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv. *E-mail: tanyakolom@gmail.com*  
ORCID: 0009-0007-7702-8772

**Kolomiichenko Tetiana V.** – PhD, Chief Researcher, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv. *E-mail: tanyakolom@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-1131-3611

## Відомості про авторів

**Камінський В'ячеслав Володимирович** – академік НАМН України, д-р мед. наук, проф., ректор, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: office@nuozu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-5369-5817

**Жданович Олексій Ігорович** – д-р мед. наук, проф., професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: alexgdanovich@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-6031-8852

**Савчук Руслан Миколайович** – канд. мед. наук, докторант, кафедра акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: tanyakolom@gmail.com*  
ORCID: 0009-0007-7702-8772

**Коломійченко Тетяна Василівна** – канд. техн. наук, гол. наук. співроб., кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: tanyakolom@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-1131-3611

REFERENCES

1. Kuhnt J, Vollmer S. Antenatal care services and its implications for vital and health outcomes of children: evidence from 193 surveys in 69 low-income and middle-income countries. *BMJ Open*. 2017;7(11):e017122. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017122.
2. Mina MN, Nuruzzaman M, Habib MN, Rahman M, Chowdhury FM, Ahsan SN, et al. The Effectiveness of Adequate Antenatal Care in Reducing Adverse Perinatal Outcomes: Evidence From a Low or Middle-Income Country. *Cureus*. 2023;15(12):e51254. doi: 10.7759/cureus.51254.
3. Ataguba JE. A reassessment of global antenatal care coverage for improving maternal health using sub-Saharan Africa as a case study. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204822. doi: 10.1371/journal.pone.0204822.
4. Manjavidze T, Rylander C, Skjeldestad FE, Kazakhshvili N, Anda EE. The impact of antenatal care utilization on admissions to neonatal intensive care units and perinatal mortality in Georgia. *PLoS One*. 2020;15(12):e0242991. doi: 10.1371/journal.pone.0242991.
5. Berhe T, Modibia LM, Sahile AT, Tedla GW. Does quality of antenatal care influence antepartum stillbirth in Hosana City, South Ethiopia?. *PLOS Glob Public Health*. 2023;3(1):e0001468. doi: 10.1371/journal.pgph.0001468.
6. Medeiros PB, Bailey C, Pollock D, Liley H, Gordon A, Andrews C, Flenady V. Neonatal near-miss audits: a systematic review and a call to action. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):573. doi: 10.1186/s12887-023-04383-6.
7. UNICEF. A Neglected Burden: The global tragedy of stillbirths. Report of the UN Inter-agency group for child mortality estimation [Internet]. 2020. Available from: <https://data.unicef.org/resources/a-neglected-tragedy-stillbirth-estimates-report/>.
8. UNICEF. Levels & Trends in Child Mortality. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation [Internet]. 2020. Available from: <https://www.unicef.org/reports/levels-and-trends-child-mortality-report-2020>.
9. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016;387(10018):587-603. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5.
10. de Bernis L, Kinney MV, Stones W, ten Hoop-Bender P, Vivio D, Leisher SH, et al. Stillbirths: ending preventable deaths by 2030. *Lancet*. 2016;387(10019):703-16. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00954-X.
11. World Health Organization. Making every baby count: audit and review of stillbirths and neonatal deaths [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 144 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/249523>.
12. Flenady V, Kettle I, Laporte J, Birthisel D, Hardiman L, Matsika A, et al. Making every birth count: Outcomes of a perinatal mortality audit program. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2021;61(4):540-7. doi: 10.1111/ajog.13325.
13. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, et al. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet*. 2016;387(10019):691-702. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01020-X.
14. UNICEF. Every Woman Every Child, UNICEF, WHO, UNFPA, GFF, Countdown to 2030. Protect the Progress: Rise, Refocus and Recover [Internet]. UNICEF; 2020. Available from: <https://data.unicef.org/resources/protect-the-progress-every-woman-every-child-report-2022/>.
15. Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016–2030): Data portal (which includes information on all 60 indicators). In: Global Health Observatory (GHO) data [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Available from: [https://www.who.int/gho/publications/gswcah\\_portal/en/](https://www.who.int/gho/publications/gswcah_portal/en/).
16. World Health Organization (WHO), United Nations Children's Fund (UNICEF), United Nations Population Fund (UNFPA), World Bank Group, United Nations Population Division. Trends in maternal mortality: 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240068759>.
17. World Health Organization. Levels and trends in child malnutrition: UNICEF/WHO/World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2023 edition 2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2023. 32 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073791>.
18. World Health Organization. Surveys include: WHO Essential Health Services Survey [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 21 p. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS\\_continuity-survey-2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2020.1).
19. UNICEF. Situation tracking for COVID-19 socioeconomic impacts [Internet]. UNICEF; 2020. Available from: <https://data.unicef.org/resources/rapid-situation-tracking-covid-19-socioeconomic-impacts-data-viz/>.
20. World Health Organization. WHO and UNICEF Immunization Pulse survey [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/news/item/15-07-2020-who-and-unicef-warn-of-a-decline-in-vaccinations-during-covid-19>.
21. Robertson T, Carter ED, Chou VB, Stegmuller RA, Jackson BD, Tam Y et al. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(7):e901-8. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30229-1.
22. Jewell BL, Mudimu E, Stover J, Ten Brink D, Phillips AN, Smith JA et al. Potential effects of disruption to HIV programmes in sub-Saharan Africa caused by COVID-19: results from multiple mathematical models. *Lancet HIV*. 2020;7(9):e629-40. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30211-3.
23. Thibaut F, ELNahas G. Women's Mental Health and Lessons Learnt from the COVID-19 Pandemic. *Psychiatr Clin North Am*. 2023;46(3):415-26. doi: 10.1016/j.psc.2023.04.001.
24. Jin Y, Murray L. Perinatal mental health and women's lived experience of the COVID-19 pandemic: A scoping review of the qualitative literature 2020-2021. *Midwifery*. 2023;123:103706. doi: 10.1016/j.midw.2023.103706.
25. Ministry of Health of Ukraine. Monitoring the quality of the provision of medical services during the reform of obstetric and pediatric care to the population of Ukraine in health care institutions under the control of the Analytical and statistical guide for 12 months of 2017-2021 [Internet]. 2021. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXXI.html>.
26. World Health Organization. Standards for improving quality of maternal and newborn care in health facilities [Internet]. Geneva: WHO; 2018. 84 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511216>.
27. Tekin AB, Yassa M, Birol İter P, Yavuz E, Önden B, Usta C, et al. COVID-19 related maternal mortality cases in associated with Delta and Omicron waves and the role of lung ultrasound. *Turk J Obstet Gynecol*. 2022;19(2):88-97. doi: 10.4274/tjod.galenos.2022.36937.
28. Marushko RV, Dudina OO, Hoida NH, Marushko TV. Otsinka efektyvnosti perynatalnoi dopomohy v Ukraini. *Ukr J Perinatol Pediatr*. 2023;93(1):26-36. doi: 10.15574/PP.2023.93.26.
29. Znamenska T, Maruhko R, Dudina O, Vorobiova O, Polyanska L. Analysis of the integral efficiency of medical aid for newborn in Ukraine. *Neonatal, Surg Perinatal Med*. 2024;14(51):5-11. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.1.
30. Akduman AT, Türkçapar AF, İçöz T, Özdemir Ö, Karşahin KE. Fertility preferences of Turkish married women during the COVID-19 pandemic. *East Mediterr Health J*. 2023;26(11):885-93. doi: 10.26719/emhj.23.110.
31. Abualsaud RM, Aldhubabian NA, Alharthi AM, Alzahrani MA, Balto GE, Malak MM. The impact of the COVID-19 pandemic on reproductive intentions and contraceptive use among females in Jeddah, Saudi Arabia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024. doi: 10.1002/ijgo.15542.
32. Feduniw S, Kajdy A, Sys D, Malinowska O, Wieczorek K, Bagińska K, et al. Did everyone change their childbirth plans due to the COVID-19 pandemic? A web-based cross-sectional survey of Polish pregnant women. *J Adv Nurs*. 2023;79(7):2664-74. doi: 10.1111/jan.15621.
33. Örtqvist AK, Magnus MC, Aabakke AJM, Urhøj SK, Vinkel HA, Nybo Andersen AM, et al. Severe COVID-19 during pregnancy in Sweden, Norway, and Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2023;102(6):681-9. doi: 10.1111/aogs.14552.
34. Kaminsky W, Vorobei LI, Zhdanovych OI, Kornienko SM, Kolomichenko TV, Fastovets OP. Clinical and genetic determinants of severe course of COVID-19 in pregnant women. *Reprod Endocrinol*. 2022;65(3):38-43. doi: 10.18370/2309-4117.2022.65.38-43.
35. Zhyhka NYa, Shcherbinska OS, Netskar IP. Situational analysis of the problem of maternal mortality in Ukraine and ways to solve it. *Reprod Health Woman*. 2023;67(4):7-12. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285759.
36. Raj SC, Rekha R, Manjula B, Prashanth S, Lepakshi BG. COVID-19: Maternal deaths in the tertiary health care center. *Reprod Health Woman*. 2023;66(3):7-12. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283318.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2024. – Дата першого рішення 26.04.2024. – Стаття подана до друку 22.05.2024



# Ліпідознижувальний потенціал комплексної дієтичної добавки для контролю рівня холестерину та захисту судин

Л. А. Міщенко, О. О. Матова

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

**Мета дослідження:** аналіз ліпідознижувальної дії комплексної дієтичної добавки, до складу якої входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту та 5-метилтетрагідрофолат, у пацієнтів з низьким, помірним та високим серцево-судинним ризиком (ССР) або пацієнтів, що відмовились від вживання статинів.

**Матеріали та методи.** У відкрите постмаркетингове дослідження включено 60 осіб віком  $48,1 \pm 0,7$  року, з яких було 54 (90%) жінки. За результатами оцінювання загального ССР більшість пацієнтів входили до категорії низького/помірного та високого ризику – 47 (78,3%) і 13 (21,7%) осіб відповідно, останні відмовилися від вживання статинів. Надмірну масу тіла та ожиріння виявлено у 50% учасників дослідження – 24 (40%) і 6 (10%) осіб з ожирінням I ступеня відповідно. Артеріальна гіпертензія з підвищенням артеріального тиску у межах 1-го ступеня була наявною у 45% включених у дослідження (27 осіб, усі жінки).

Пацієнтам призначали комплексну дієтичну добавку, до складу якої входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту та 5-метилтетрагідрофолат у чітко визначених дозах, протягом 3 міс. На етапі скринінгу та заключному візиті усім пацієнтам було проведено загальноклінічне та лабораторне обстеження.

**Результати.** Застосування комплексної дієтичної добавки для контролю рівня холестерину та захисту судин протягом 3 міс сприяло зниженню рівня загального холестерину (ЗХС) на 8,1% ( $p=0,0001$ ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 14,3% ( $p=0,0001$ ), холестерину не-ліпопротеїдів високої щільності (ХС не-ЛПВЩ) на 12,5% ( $p=0,0001$ ) та підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) на 7,1% ( $p=0,02$ ). У пацієнтів з вихідним рівнем тригліцеридів (ТГ) ( $>1,7$  ммоль/л) встановлено його суттєве зниження на 18,5% ( $p=0,04$ ), в осіб з ознаками активації системного запалення рівень С-реактивного протеїну (СРП) становив  $>3$  мг/мл. Вживання дієтичної добавки сприяло зниженню СРП на 33,3% ( $p=0,008$ ).

Визначено позитивну динаміку співвідношення альбуміну до креатиніну у пацієнтів з більш вираженою альбумінурією. Результати дослідження свідчать, що вживання дієтичної добавки, до складу якої входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту та 5-метилтетрагідрофолат, не впливає на показники вуглеводного обміну та печінкові проби.

**Висновки.** Дієтична добавка, що містить науково обґрунтовану комбінацію речовин природного походження для нормалізації ліпідного профілю, позитивно впливає на показники ліпідного профілю, сприяючи зниженню рівня ХС ЛПНЩ і ТГ в осіб з вихідною гіпертригліцеридемією та підвищеною вмісту ХС ЛПВЩ.

Дієтична добавка, до складу якої входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту та 5-метилтетрагідрофолат, покращує ендотеліальну функцію, про що свідчить зменшення альбумінурії та активності системного запалення низької градації в осіб з вищими вихідними показниками.

**Ключові слова:** серцево-судинний ризик, дієтична добавка, ліпідознижувальна дія, червоний ферментований рис, екстракт бергамоту, 5-метилтетрагідрофолат, ендотеліальна функція.

## Lipid-lowering potential of a complex dietary supplement for cholesterol control and vascular protection

L. A. Mishchenko, O. O. Matova

**The objective:** to analyze the lipid-lowering effect of a complex dietary supplement containing red fermented rice extract, bergamot extract and 5-methyltetrahydrofolate in patients with low, moderate and high cardiovascular risk (CVR) or patients who refused to use statins.

**Materials and methods.** The open-label post-marketing study included 60 patients aged  $48.1 \pm 0.7$  years, 54 (90%) persons of whom were women. According to the results of the assessment of total CVR, most patients were in the low/moderate and high risk categories – 47 (78.3%) and 13 (21.7%) individuals, respectively, the last patients refused to use statins. Overweight and obesity were detected in 50% of the study participants – 24 (40%) and 6 (10%) people with degree I obesity, respectively. Arterial hypertension with a grade 1 increase in blood pressure was present in 45% of the study participants (27 persons, all women).

Patients were prescribed a complex dietary supplement containing red fermented rice extract, bergamot extract, and 5-methyltetrahydrofolate in clearly defined doses for 3 months. At the screening stage and the final visit all patients underwent a general clinical and laboratory examination.

**Results.** The use of a complex dietary supplement for cholesterol control and vascular protection for 3 months contributed to a decrease in total cholesterol (TC) by 8.1% ( $p=0.0001$ ), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by 14.3% ( $p=0.0001$ ), non-HDL-C by 12.5% ( $p=0.0001$ ) and an increase in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) by 7.1% ( $p=0.02$ ).

In patients with a baseline triglyceride (TG) level ( $>1.7$  mmol/l), a significant reduction of 18.5% ( $p=0.04$ ) was found, and in patients with signs of systemic inflammation the level of C-reactive protein (CRP) was  $>3$  mg/ml. The use of a dietary supplement helped to reduce CRP by 33.3% ( $p=0.008$ ).

Positive dynamics of the albumin to creatinine ratio in patients with more severe albuminuria was determined. The results of the study indicate that the use of a dietary supplement containing red fermented rice extract, bergamot extract and 5-methyltetrahydrofolate does not affect carbohydrate metabolism and liver function tests.

**Conclusions.** A dietary supplement containing a scientifically based combination of substances of natural origin for the normalization of lipid profile has a positive effect on lipid profile parameters, contributing to a decrease in LDL-C and TG levels in individuals with baseline hypertriglyceridemia and an increase in HDL-C content.

The dietary supplement, which contains red fermented rice extract, bergamot extract and 5-methyltetrahydrofolate, improves endothelial function, as evidenced by a decrease in albuminuria and low-grade systemic inflammation in individuals with higher baseline values.

**Keywords:** cardiovascular risk, dietary supplement, lipid-lowering effect, red fermented rice, bergamot extract, 5-methyltetrahydrofolate, endothelial function.

Оцінювання загального 10-річного серцево-судинного ризику (ССР) за шкалою SCORE2 або SCORE2-OP в осіб без наявних серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету, хронічної хвороби нирок та сімейної гіперхолестеринемії є стандартним підходом для визначення індивідуалізованої тактики контролю факторів ризику з метою первинної профілактики атеросклеротичних ССЗ.

Модифікація способу життя є базовою рекомендацією для всіх пацієнтів незалежно від ступеня ССР. Наявність дуже високого ССР є однозначним показанням для ініціації медикаментозного лікування дисліпідемії додатково до немедикаментозної терапії. Для пацієнтів з іншими категоріями ризику не існує єдиного підходу щодо статинотерапії, яка використовується як перший базовий вибір медикаментозної ліпідознижувальної терапії.

У Настанові Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2021 р. з профілактики ССЗ зазначено, що категорії ризику «автоматично» не перекладаються у рекомендації щодо початку лікування медикаментозними препаратами [1]. В усіх вікових групах необхідно врахувати модифікатори ризику, загальний ССР протягом життя, користь від лікування, супутні захворювання, старечу слабкість та інші фактори. У пацієнтів низького та помірного ризику фармакологічне лікування загалом не рекомендується, а за наявності високого ризику воно може бути рекомендованим, але рішення на користь ініціації статинотерапії має бути індивідуалізованим. Таке рішення окрім модифікаторів ризику має враховувати й вподобання пацієнта з усвідомленням подальшого прогнозу життя, особливо в молодому і середньому віці.

Немедикаментозна терапія дисліпідемії включає цілий комплекс заходів, що направлені на зниження вмісту у крові атерогенних ліпопротеїнів та тригліцеридів, а також підвищення антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Крім традиційних рекомендацій щодо здорового харчування, обмеження щодо вживання алкогольних напоїв та розширення режиму фізичної активності, ці заходи містять також застосування нутрицевтичної підтримки. До неї належать харчові продукти, що багаті на фітостероли та омега-3 поліненасичені жирні кислоти, а також дієтичні добавки, які містять екстракт червоного дріжджового (ферментованого) рису.

У Настанові ЄТК/ЕАТ з лікування дисліпідемій 2019 р. у розділі «Дієтичні добавки та функціональна їжа для лікування дисліпідемій» зазначено, що нутрицевтики, які містять очищений червоний ферментований рис, можна розглядати для осіб з підвищеним рівнем холестерину в плазмі, яким не показана терапія статинами з огляду на їхній глобальний ССР [2]. Ця рекомендація ґрунтується не лише на результатах метааналізів чисельних досліджень щодо гіполіпідемічної ефективності нутрицевтиків червоного ферментованого рису, а й на результатах рандомізованого клінічного дослідження китайських науковців CCSPPS (Chinese Coronary Secondary Prevention Study) щодо вторинної профілактики ССЗ. Його результати засвідчили зниження відносного ризику первинної комбінованої кінцевої точки нефатального інфаркту міокарда і смерті від ішемічної хвороби серця на 45% у групі застосування дієтичної добавки на основі червоного ферментованого рису порівняно з плацебо [3].

Крім того, рекомендації Міжнародної експертної ліпідної панелі (ILEP) щодо використання червоного ферментованого рису в клінічній практиці означили категорії пацієнтів, для яких слід розглянути використання нутрицевтиків на основі червоного ферментованого рису. Перша категорія – пацієнти, яким наразі через низький загальний ССР не показана терапія статинами, але вони мають неоптимальний ліпідний профіль, незважаючи на модифікацію способу життя;

Друга категорія – пацієнти, які не бажають приймати статини з метою первинної профілактики. У них можливе використання нутрицевтиків червоного ферментованого рису як самостійний захід або на додачу до нестатинних ліпідознижувальних препаратів;

Третя категорія – пацієнти з підтвердженою непереносимістю статинів, у яких червоний ферментований рис може використовуватися як альтернативний підхід або як частина підтримувальної стратегії для управління дисліпідемією при виникненні м'язових побічних ефектів статинотерапії [4].

Зважаючи на значну поширеність гіперхолестеринемії в Україні в осіб різних вікових категорій, про що свідчать результати епідеміологічного дослідження STEPS [5], та тривалу експозицію стресу від початку пандемії COVID-19 та вже дворічного терміну війни, актуальність ранньої первинної профілактики ССЗ не викликає сумнівів.

До традиційних заходів модифікації способу життя можливим додатковим засобом є використання комплексної дієтичної добавки Атеродіол. До її складу входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту і 5-метилтетрагідрофолат у чітко визначених дозах. Дані літератури свідчать про ліпідознижувальні ефекти екстракту червоного ферментованого рису та бергамоту, а також можливості 5-метилтетрагідрофолату у покращенні функціонального стану ендотелію.

**Мета дослідження:** вивчення ліпідознижувального потенціалу комплексу Атеродіол у пацієнтів, яким не показана статинотерапія через їх загальний ССР [6–8].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відкрите постмаркетингове дослідження на етапі скринінгу було включено 80 осіб (середній вік – 49,9±0,8 року), які за даними анамнезу, клінічної оцінки та об'єктивних обстежень не мали наявних атеросклеротичних ССЗ.

Відповідно до протоколу скринінгу пацієнти підлягали загальноклінічному оцінюванню з реєстрацією скарг, збором анамнезу, вимірюванням артеріального тиску (АТ), пульсу, фізикальним обстеженням та лабораторним дослідженням крові (С-реактивний протеїн – СРП, креатинін, аланінамінотрансфераза – АЛТ, аспартатамінотрансфераза – АСТ, глюкоза, глікозильований гемоглобін – НbA1С, ліпідний спектр крові) та сечі (визначення співвідношення альбумін/креатинін). За результатами скринінгового обстеження розраховували індивідуальний 10-річний ССР за SCORE2 і оцінювали відповідність пацієнтів критеріям включення та виключення з дослідження.

#### Критерії включення:

- письмова інформована згода на участь у дослідженні;
- жінки та чоловіки віком 30–55 років;
- особи з низьким ССР та рівнем ХС ЛПНЩ  $\geq 3$  ммоль/л;
- особи з помірним ССР та рівнем ХС ЛПНЩ  $\geq 2,6$  ммоль/л, які на момент включення у дослідження не отримували постійної медикаментозної гіполіпідемічної терапії; здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

#### Критерії виключення:

- наявна гіперчутливість до компонентів дієтичної добавки;
- вагітність та годування грудьми;
- наявність показань до застосування медикаментозної гіполіпідемічної терапії (дуже високий ССР відповідно до Настанови ЄТК 2021 з профілактики ССЗ);
- ниркова та печінкова недостатність;
- зловживання алкоголем, наркотична залежність.

На етапі відбору пацієнтів за результатами стратифікації ССР у 47 (58,7%) осіб був наявний низький та помірний ризик, у 33 (41,3%) осіб – високий ризик. Усім пацієнтам високого ризику була рекомендована модифікація способу життя та медикаментозна терапія із застосуванням статину. Статинотерапія була ініційована у 20 пацієнтів, проте 13 осіб відмовились від вживання статину, але погодились на модифікацію способу життя, яка включала також застосування екстракту червоного дріжджового рису у складі дієтичної добавки Атеродіол.

Отже, у групу прийому Атеродіолу було включено 60 осіб віком 48,1±0,7 року, з яких 90% становили жінки (54 особи). Серед обстежених 15% сповістили про регулярне куріння (9 осіб), 20% – про помірне вживання алкоголю 1–3 рази на місяць (12 осіб), 90% – про помірний рівень фізичної активності (54 особи).

Надмірну масу тіла та ожиріння загалом визначено у 50% включених у дослідження: 24 (40%) особи і 6 (10%) осіб з ожирінням І ступеня відповідно. Артеріальна гіпертензія з підвищенням АТ у межах 1-го ступеня була наявною у 45% включених у дослідження (27 осіб, усі жінки). За результатами оцінювання загального ССР більшість пацієнтів віднесено до категорії низького та помірного ризику – 47 (78,3%) осіб, до категорії високого ризику – 13 (21,7%) осіб, середнє значення показника ССР за шкалою SCORE2 на початку дослідження становило 7,1±0,7%.

Дизайн дослідження передбачав 4 візити:

- 1-й візит – скринінг (процедури описані вище),
- 2-й візит – включення у дослідження,
- 3-й візит – проміжний,
- 4-й візит – заключний.

На візитах 2 і 3 проводили видачу дієтичної добавки Атеродіол, на візитах 3 і 4 – контроль застосування з підрахунком вжитих та повернутих капсул. На візиті 4 проводили повторне обстеження, включно з лабораторними біохімічними дослідженнями.

Оцінювання безпеки та переносимості комплексу Атеродіол включала динаміку лабораторних показників, суб'єктивних скарг пацієнта та частоти виникнення та характеру побічних реакцій/явищ.

Статистичний аналіз проведено з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistic 22. Характер розподілу змінних оцінювали за тестом Колмогорова–Смирнова, за результатами якого для аналізу даних використовували параметричні або непараметричні методи статистики. Для кількісних змінних розраховували середнє значення показника та середню стандартну помилку, для якісних – кількість та відсотки. Для порівняння середніх величин різних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента або U-тест за методом Манна–Уїтні. При значенні  $p < 0,05$  відмінності вважали статистично значущими. Дані представлені у вигляді  $M \pm m$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників ліпідного спектра крові виявив високий середній вміст загального холестерину (ЗХС) переважно за рахунок значно підвищеного холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), а також високий середній вміст антиатерогенного ХС ЛПВЩ (табл. 1). Остання особливість вочевидь зу-

Таблиця 1

#### Динаміка показників ліпідного спектра крові під впливом комплексу Атеродіол

Показник	Візит 1	Візит 4	P (візит 1 – візит 4)
ЗХС, ммоль/л	6,2 ± 0,2	5,7 ± 0,2	0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,9 ± 0,1	4,2 ± 0,2	0,0001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,02
ТГ, ммоль/л	1,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,10
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	4,8 ± 0,2	4,2 ± 0,2	0,0001

Примітки: ЗХС – загальний холестерин, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ТГ – тригліцериди, ХС не-ЛПВЩ – холестерин не-ліпопротеїдів високої щільності.



мовлена гендерною структурою групи дослідження, більшість якої становили жінки середнього віку.

Згідно з даними табл. 1, застосування комплексу Атеродінол впродовж 3 міс сприяло зниженню рівня ЗХС на 8,1% ( $p=0,0001$ ), ХС ЛПНЩ на 14,3% ( $p=0,0001$ ) і холестерин не-ЛПВЩ високої щільності (ХС не-ЛПВЩ) на 12,5% ( $p=0,0001$ ). Також спостерігали позитивну динаміку ХС ЛПВЩ – його рівень зріс на 7,1% ( $p=0,02$ ).

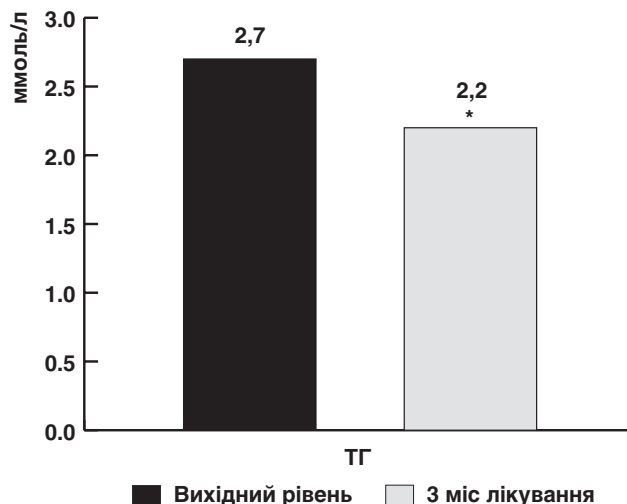
Аналіз гіполідемічної ефективності Атеродінолу залежно від вихідної концентрації ХС ЛПНЩ у крові при первинному обстеженні ( $\leq 4,9$  ммоль/л та  $> 4,9$  ммоль/л) засвідчив, що його вплив на показники ліпідного спектра був більш вираженим, ніж у загальній групі – рівень ЗХС зменшився на 11,1% ( $p=0,001$ ), ХС ЛПНЩ на 18,6% ( $p=0,01$ ), ХС не-ЛПВЩ на 14,9% ( $p=0,006$ ).

За визначенням ЄТК, наведеним у настанові з профілактики ССЗ 2021 р., такі особи належать до категорії «практично здорових», які не потребують обов'язкового призначення ліпідознижувальної терапії. Розрахунковий показник ХС не-ЛПВЩ, використовується при оцінюванні ССР за шкалою SCORE 2 та є індикатором більш високого ризику передчасних СС подій, ніж концентрація ХС ЛПНЩ, навіть після корегування на інші фактори ССР, тому його зниження має велике клінічне значення.

Доведено, що застосування комплексу Атеродінол було ефективним щодо впливу на рівень тригліцеридів (ТГ) у пацієнтів з їх підвищеним вихідним рівнем ( $> 1,7$  ммоль/л). Вміст ТГ у крові зменшився з  $2,7 \pm 0,1$  ммоль/л до  $2,2 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p=0,04$ ), що становило 18,5% від вихідного рівня (рисунок).

Вивчення динаміки високочутливого СРП під впливом Атеродінол дозволило оцінити його здатність зменшувати активність системного запалення, яке бере безпосередню участь у патогенезі атеросклерозу. На тлі тримісячного застосування Атеродінол у загальній групі спостерігалась тенденція до зниження рівня СРП з  $2,7 \pm 0,3$  мг/мл до  $2,3 \pm 0,2$  мг/мл ( $p=0,09$ ). Водночас Атеродінол сприяв суттєвому (на 33,3%) зменшенню рівня СРП з  $4,8 \pm 0,4$  мг/мл до  $3,2 \pm 0,3$  мг/мл ( $p=0,008$ ) у пацієнтів з ознаками активації системного запалення (рівень СРП  $> 3$  мг/мл) на момент включення у дослідження. Зниження рівня СРП при застосуванні комплексу Атеродінол є важливою його властивістю з огляду на те, що цей маркер активності системного запалення є незалежним чинником розвитку серцево-судинних ускладнень.

Рівень екскреції альбуміну із сечею відображає ступінь проникності ендотелію судин, тому мікроальбумінурія розглядається не тільки як маркер ураження нирок, а й як сурогатний маркер системної ендотеліальної дисфункції. Зважаючи на це, вивчення динаміки співвідношення альбуміну до креатиніну (САК) при застосуванні Атеродінол дає можливість оцінити його вплив на ендотеліальну функцію. У всіх досліджуваних пацієнтів при первинному обстеженні значення САК не перевищувало 30 мг/г у ранковій порції сечі, тобто мала місце нормаальбумінурія. Під впливом Атеродінол спостерігали позитивну динаміку САК, яка була більш вираженою у групі з вищими за медіанне значеннями САК: з  $12,5 \pm 1,2$  мг/ммоль до  $4,0 \pm 0,4$  мг/ммоль ( $p=0,0001$ ), що



**Динаміка рівня тригліцеридів на тлі комплексу Атеродінол у пацієнтів з вихідною гіпертригліцеридемією**

асоціювалось зі зниженням рівня СРП з  $3,3 \pm 0,4$  мг/мл до  $2,6 \pm 0,4$  мг/мл ( $p=0,0001$ ).

Отже, застосування Атеродінолу сприяє зменшенню вмісту в крові атерогенних показників ліпідного спектра, покращенню ендотеліальної функції та зниженню активності системного запалення.

Було проаналізовано ефективність комплексу Атеродінол залежно від наявності у пацієнтів абдомінального ожиріння, яке визначали за критеріями для мешканців європейських країн (об'єм талії у жінок  $> 80$  см, у чоловіків  $> 94$  см). Встановлено, що пацієнти з абдомінальним ожирінням порівняно з особами без такого, мали вищі показники індексу маси тіла (ІМТ) –  $29,7 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup> проти  $23,6 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,0001$ ) та систолічного АТ –  $126,3 \pm 2,0$  мм рт.ст. проти  $117,6 \pm 2,9$  мм рт.ст. ( $p=0,01$ ). Закономірним проявом абдомінального ожиріння були також більш виражені вихідні порушення ліпідного метаболізму – вищі рівні ЗХС ( $p=0,04$ ), ТГ ( $p=0,0001$ ), ХС ЛПНЩ ( $p=0,04$ ), ХС не-ЛПВЩ ( $p=0,02$ ) та низьке значення ХС ЛПВЩ ( $p=0,02$ ).

Застосування Атеродінол сприяло зниженню показників ліпідного спектра крові щодо пацієнтів з абдомінальним ожирінням та без нього, а саме: ЗХС – на 7,9% та 9,3%; ХС ЛПНЩ – на 13,9% і 14,5%; ХС не-ЛПВЩ – на 11,5 і 13,9% відповідно (усі показники достовірно не різнилися у групах порівняння) (табл. 2).

Разом із вивченням ефективності застосування Атеродінол проводили й оцінювання його переносимості на підставі лабораторних показників і скарг пацієнтів. Використання комплексу Атеродінол протягом 3 міс не впливало на рівень глюкози у венозній крові ( $5,1 \pm 0,2$  ммоль/л проти  $5,0 \pm 0,1$  ммоль/л;  $p=0,34$ ) та НbA1c ( $5,3 \pm 0,2\%$  проти  $5,0 \pm 0,3\%$ ;  $p=0,23$ ); печінкові трансамінази зазнали незначного, проте достовірного зниження: АСТ – з  $27,8 \pm 1,2$  од/л до  $26,0 \pm 1,0$  од/л ( $p=0,03$ ), АЛТ з  $24,2 \pm 1,8$  од/л до  $22,1 \pm 1,7$  од/л ( $p=0,007$ ). Концентрація загального білірубину залишалась незмінною через 3 міс застосування комплексу Атеродінол ( $13,1 \pm 0,6$  мкмоль/л проти  $12,0 \pm 0,4$  мкмоль/л;  $p=0,07$ ).

Динаміка показників ліпідного обміну під впливом комплексу Атеродінол у пацієнтів з абдомінальним ожирінням

Показники ліпідного спектра	Пацієнти з абдомінальним ожирінням		Пацієнти без абдомінального ожиріння	
	Візит 1	Візит 4	Візит 1	Візит 4
ЗХС, ммоль/л	6,4±0,2	5,9±0,2*	5,8±0,3	5,2±0,2*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,0±0,2	4,3±0,1*	4,0±0,2	3,4±0,1*
ХС ЛПВЩ	1,2±0,1	1,3±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	5,2±0,2	4,6±0,1*	4,3±0,3	3,7±0,1*
ТГ, ммоль/л	1,7±0,2	1,3±0,2	0,84±0,1	0,96±0,1

Примітки: ЗХС – загальний холестерин, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ХС не-ЛПВЩ – холестерин не-ліпопротеїдів високої щільності, ТГ – тригліцериди; \* –  $p < 0,05$  – достовірність різниці показників на візитах 1–4.

Переносимість комплексу була розцінена як хороша. На тлі застосування Атеродінол протягом 4 тиж три пацієнти поскаржилися на дискомфорт у ділянці живота, здуття, почастішання випорожнення. Зазначені скарги носили мінливий характер, мали мінімальну вираженість і минули самостійно, не викликавши припинення або відміну вживання Атеродінол. У всіх інших пацієнтів скарг не зафіксовано. Підтвердженням доброї переносимості комплексу є відсутність погіршення стану здоров'я пацієнтів за шкалою EQ-5D-5L (74,2±2,0 бала та 73,4±1,9 бала;  $p=0,346$ ).

Результати проведеного дослідження засвідчили м'який ліпідознижувальний ефект дієтичної добавки Атеродінол, до складу якої входять екстракт червоного ферментованого рису, екстракт бергамоту і 5-метилтетрагідрофолат. Червоний ферментований рис є традиційним китайським продуктом, отриманим шляхом бродіння рису за допомогою *Monascus purpureus*, типу червоних дріжджів, та використовується протягом століть у традиційній китайській медицині. Його здатність знижувати рівень холестерину в крові обумовлена вмістом монаколіну К, який діє подібно статинам через інгібування активності 3-гідрокси-3-метилглутарил коензиму А (HMG-CoA) редуктази [9].

За даними метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень встановлено [10], що добавки червоного дріжджового рису суттєво знижують рівні ЗХС у середньому на 0,8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – на 0,75 ммоль/л, ТГ – на 0,26 ммоль/л, одночасно збільшуючи вміст ХС ЛПВЩ на 0,1–ммоль/л ( $p < 0,001$  для всіх показників).

Більш значущий ліпідознижувальний ефект фіксували у пацієнтів з дисліпемією при використанні доз, вищих за середні протягом мінімум 12 тиж. Minamizuka T. [11] встановлено, що низькі дози червоного дріжджового рису (200 мг/день) еквівалентні 2 мг монаколіну К, знижують ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л від вихідного рівня 3,96±0,19 ммоль/л, тоді як ефект плацебо становить 0,20 ммоль/л ( $p=0,03$ ). М'язових, печінкових або ниркових побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, у дослідженні не спостерігали.

Використання екстракту бергамоту (*citrus bergamia*), як демонструють дослідження, у пацієнтів з дисліпемією та іншими кардіометаболічними порушеннями, є ефективним та безпечним [12]. Mollase V. та співавтори [13] призначали бергамот в різних дозах

(500 мг/день, 1000 мг/день та 1500 мг/день) протягом 30 днів. Ліпідознижувальна дія залежала від дози бергамоту, який сприяв суттєвому зниженню ХС ЛПНЩ на 26,6%, ТГ – на 31,2%, зростанню ХС ЛПВЩ – на 31,2% порівняно з вихідним рівнем без виникнення будь-яких побічних наслідків.

Нещодавно отримано дані щодо впливу екстракту шкірки бергамоту та окремих його компонентів на рецептор ХС ЛПНЩ та пропротеїн конвертазу субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9) [14], що відкриває перспективи можливого його використання в якості допоміжного засобу до медикаментозної ліпідознижувальної терапії.

Результати корейського дослідження [15] із залученням 4477 осіб продемонстрували наявність нелінійного зв'язку між концентрацією фолієвої кислоти у сироватці крові та поширеністю гіперхолестеринемії, зокрема і гіперхолестеринемії ЛПНЩ у дорослих, особливо виражену в осіб з ожирінням.

5-метилтетрагідрофолат є переважною формою фолієвої кислоти у плазмі людини. Біодоступність цієї речовини у сім разів вища [16], ніж у фолієвої кислоти, тому й добавки з 5-метилтетрагідрофолатом вважаються більш ефективними. Інтерес представляють результати дослідження китайських науковців, яке продемонструвало, що для осіб з вищим рівнем 5-метилтетрагідрофолата у плазмі значно меншим є відносний ризик розвитку раку легень. Відомо, що ця асоціація була більш вираженою серед курців [17].

Результати нашого дослідження засвідчили, що комплекс Атеродінол чинить позитивний вплив на показники ліпідного спектра в осіб, які не мають показань до статинотерапії або відмовились від її застосування. Встановлено, що ефективність застосування Атеродінол була більшою у пацієнтів з вихідним високим вмістом у крові ХС ЛПНЩ (вихідний показник  $> 4,9$  ммоль/л): зниження ЗХС становило 11% ( $p=0,001$ ), ХС ЛПНЩ – 19% ( $p=0,01$ ), ХС не-ЛПВЩ – 5% ( $p=0,006$ ). За наявності вихідного підвищеного рівня ТГ спостерігали його значне зниження на 18,5% ( $p=0,04$ ) під впливом комплексу Атеродінол.

У проспективних дослідженнях, що вивчали ефективність нестатинових ліпідознижувальних препаратів у безсимптомних пацієнтів з гіперліпопротеїнемією II типу було встановлено, що зменшення плазмової кон-

центрації ЗХС на 13% та ХС ЛПНЩ на 20% асоціювалося зі зниженням ризику смерті від ішемічної хвороби серця та/або нефатального інфаркту міокарда на 19% [18]. Дані метааналізу з використанням статинів свідчать про те, що зменшення на кожен 1 ммоль/л рівня ХС ЛПНЩ у крові асоціюється з 20–25% зниженням серцево-судинних подій [19].

У нашому дослідженні застосування комплексу Атеродінол сприяло зменшенню вмісту ХС ЛПНЩ у крові на 0,8 ммоль/л ( $p=0,0001$ ) та становило 14,3%, що є значущим з точки зору запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень. У китайському дослідженні із залученням 1430 пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда призначали двічі на день червоний дріжджовий рис у формі капсул, які містили монокалін К у дозі 2,5–3,2 мг. Отримані дані підтвердили покращення прогнозу пацієнтів на тлі тривалого застосування (протягом 4,5 року) – зниження ризику коронарних подій на 38,2% ( $p=0,0009$ ) [20].

Нутрицевтики справляють не тільки ліпідознижувальну дію, а також можуть мати численні не ліпідознижувальні ефекти, включаючи позитивний вплив на функцію ендотелію та зменшення активності системного запалення.

Ендотеліальна дисфункція, яка виникає на ранніх стадіях атеросклерозу та індукується зокрема дисліпідемією, відіграє значну роль у виникненні серйозних серцево-судинних подій. Запалення тісно пов'язане з ендотеліальною дисфункцією та атеросклерозом. Під впливом комплексу Атеродінол спостерігали зменшення у 3 рази САК ( $p=0,0001$ ) у пацієнтів з більш високим його вихідним рівнем, що відбувалося одночасно із зниженням активності системного запалення низької градації, а саме – зменшенням рівня СРП у крові на 21,2% ( $p=0,0001$ ). Покращення ендотеліозалежної вазодилатації та протизапальна дія підтверджені в численних дослідженнях при використанні червоного дріжджового рису [21], добавок фолієвої кислоти [22, 23], бергамоту [24, 25]. Отже, комбінований комплекс Атеродінол є ефективною ліпідною добавкою, що чинить позитивний вплив на ліпідний профіль, ендотеліальну функцію та сприяє зниженню активності системного запалення.

### Відомості про авторів

**Міщенко Лариса Анатоліївна** – д-р мед. наук, ст. наук. співроб., завідувачка, відділ артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. *E-mail: larmish@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5484-854X

**Матова Олена Олександрівна** – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділ артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. *E-mail: olenamatova@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1600-1687

### Information about authors

**Mishchenko Larisa A.** – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Arterial Hypertension and Comorbid Pathology, SI «NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: larmish@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5484-854X

**Matova Olena O.** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Arterial Hypertension and Comorbid Pathology, SI «NSC «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: olenamatova@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-1600-1687

### ВИСНОВКИ

1. Дієтична добавка Атеродінол, основним ліпідознижувальним компонентом якої є екстракт червоного ферментованого рису, чинить позитивний вплив на показники ліпідного профілю, сприяючи зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 14,3% у загальній групі дослідження, зі збільшенням ефекту до 18,6% ( $p=0,01$ ) у пацієнтів з високим вихідним значенням ХС ЛПНЩ ( $> 4,9$  ммоль/л). Позитивний вплив на ліпідний метаболізм не обмежився лише зменшенням концентрації атерогенних фракцій ліпідів – під впливом комплексу Атеродінол встановлено підвищення рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ на 7% ( $p=0,02$ ).

2. В осіб з вихідною гіпертригліцеридемією Атеродінол продемонстрував здатність до суттєвого – на 18,5% ( $p=0,04$ ) – зниження рівня ТГ.

3. Комплекс Атеродінол продемонстрував додаткові позитивні властивості щодо покращення ендотеліальної функції, про що свідчить зменшення альбумінурії та активності системного запалення низької градації в осіб з вищими вихідними показниками.

4. У ході дослідження комплекс Атеродінол продемонстрував хорошу переносимість як у сенсі клінічних, так і лабораторних побічних ефектів: показники вуглеводного метаболізму та активність печінкових трансаміназ не зазнали негативних змін на тлі його застосування.

5. Застосування Атеродінол рекомендовано особам, яким через низький загальний серцево-судинний ризик не показана терапія статинами, але вони мають неоптимальний ліпідний профіль, незважаючи на модифікацію способу життя. Друга категорія – пацієнти, які не бажають приймати статини з метою первинної профілактики. У них можливе використання нутрицевтиків червоного ферментованого рису як самостійний захід або на додачу до нестатинових ліпідознижувальних препаратів. Третя категорія – пацієнти з підтвердженою непереносимістю статинів, у яких червоний ферментований рис може використовуватися як альтернативний підхід або як частина підтримуючої стратегії для управління дисліпідемією при виникненні м'язових побічних ефектів статинотерапії.



# АТЕРОДИНОЛ®



## ПРИРОДНИЙ КОНТРОЛЬ ХОЛЕСТЕРИНУ

СПРИЯЄ ЗМЕНШЕННЮ РИЗИКУ РОЗВИТКУ  
СЕРЦЕВО - СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

- ✓ Для осіб з підвищеним рівнем холестерину, яким не показана терапія статинами
- ✓ Особам з частковою або повною непереносимістю статинів



Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.  
Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2-18-2/5544 від 09.09.2022 р.

Виготовлено із стандартизованих екстрактів та природних компонентів (EUSA, Франція) у відповідності до міжнародних стандартів ISO/HACCP

## ПОСИЛАННЯ

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1689-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056.
4. Banach M, Catapano AL, Cicero AFG, Escobar C, Fogger B, Katsiki N, et al. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel. *Pharmacol Res.* 2022;183:106370. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106370.
5. World Health Organization. STEPS study: Prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine in 2019 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 66 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336643/WHO-EURO-2020-1468-41218-56059-ukr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
6. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, Koks CH, Gerdes VE. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2015;240(2):415-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.004.
7. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(1):96-118. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.040.
8. Patti AM, Toth PP, Giglio RV, Banach M, Noto M, Nikolic D, et al. Nutraceuticals as an Important Part of Combination Therapy in Dyslipidaemia. *Curr Pharm Des.* 2017;23(17):2496-503. doi: 10.2174/1381612823666170317145851.
9. Cicero AFG, Fogacci F, Zambon A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(5):620-8. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.056.
10. Rahmani P, Melekoglu E, Tavakoli S, Malekpour AN, Rohani P, Sohouli MH. Impact of red yeast rice supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16(1):73-81. doi: 10.1080/17512433.2023.2138342.
11. Minamizuka T, Koshizaka M, Shoji M, Yamaga M, Hayashi A, Ide K, et al. Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2021;30(3):424-35. doi: 10.6133/apjcn.202109\_30(3).0009.
12. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev.* 2017;75(9):731-67. doi: 10.1093/nutrit/nux047.
13. Mollace V, Sacco I, Janda E, Malara C, Ventrice D, Colica C, et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia.* 2011;82(3):309-16. doi: 10.1016/j.fitote.2010.10.014.
14. Ferrarese I, Lupo MG, Rossi I, Bergamot (Citrus bergamia) peel extract as new hypocholesterolemic agent modulating PCSK9 expression. *J Functional Foods.* 2023;108(5):105724. doi: 10.1016/j.jff.2023.105724.
15. Jin T, Park EY, Kim B, Oh JK. Non-linear association between serum folate concentrations and dyslipidemia: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016-2018. *Epidemiol Health.* 2022;44:e2022046. doi: 10.4178/epih.2022046.
16. Willems FF, Boers GH, Blom HJ, Aengevaeren WR, Verheugt FW. Pharmacokinetic study on the utilisation of 5-methyltetrahydrofolate and folic acid in patients with coronary artery disease. *Br J Pharmacol.* 2004;141(5):825-30. doi: 10.1038/sj.bjp.0705446.
17. Wei Y, Xu B, He Q, Chen P, Zhang Q, Zhang X, et al. Serum total folate, 5-methyltetrahydrofolate and vitamin B12 concentrations on incident risk of lung cancer. *Int J Cancer.* 2023;152(6):1095-106. doi: 10.1002/ijc.34307.
18. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *JAMA.* 1984;251(3):351-64. doi: 10.1001/jama.1984.03340270029025.
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
20. Li JJ, Lu ZL, Kou WR, Chen Z, Wu YF, Yu XH, et al. Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *J Clin Pharmacol.* 2009;49(8):947-56. doi: 10.1177/0091270009337509.
21. Zhao SP, Liu L, Cheng YC, Shishebor MH, Liu MH, Peng DQ, et al. Xuezhikang, an extract of cholesterol, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation.* 2004;110(8):915-20. doi: 10.1161/01.CIR.0000139985.81163.CE.
22. Zamani M, Rezaian F, Saadati S, Naseri K, Ashtary-Larky D, Yousefi M, et al. The effects of folic acid supplementation on endothelial function in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J.* 2023;22(1):12. doi: 10.1186/s12937-023-00843-y.
23. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Payne N, Durrant HJ, Lewis MJ, et al. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation.* 2002;105(1):22-6. doi: 10.1161/hc0102.101388.
24. Calabrò A, Bagnato C, Cerchiaro A, Chiera S, Rosselli C, Palaia G, et al. Anti-Inflammatory Effects of Bergamot on the Elderly: A Literature Review. *Acta Sci Nutr.* 2023;7(10):48-55. doi: 10.31080/ASNH.2023.07.1310.
25. Mollace R, Gliozzi M, Tavernese A. Bergamot Polyphenolic Fraction supplementation improves metabolic balance, endothelial function and maximal oxygen uptake in athletes. *J Sports Med Ther.* 2018;3:053-061. doi: 10.29328/journal.jsmt.100102.

Стаття надійшла до редакції 18.04.2024. – Дата першого рішення 24.04.2024. – Стаття подана до друку 23.05.2024

# Мікробіом людини та ментальне здоров'я: новітні погляди

**В. В. Артьоменко, О. В. Жовтенко, Я. О. Стасій, М. Пірон-Думітраску**

Одеський національний медичний університет

Ментальне здоров'я – це емоційне, психологічне та соціальне благополуччя людини, яка почуває себе захищеною, потрібною, реалізує свої здібності, може долати життєві стреси.

Серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі на сьогодні є ментальні розлади (МР), які призводять до значного медичного тягаря та економічних втрат як медичних закладів, так і пацієнтів та їхніх родин. На сьогодні МР є одним із пріоритетних напрямлень у повсякденній практиці лікарів України. До МР можна віднести тривогу, депресію, біполярний розлад, розлад аутистичного спектра, шизофренію, розлади харчової поведінки тощо.

Останнім часом увага науковців та лікарів повернута до питання взаємодії мікробіому та ментального здоров'я. Дослідження, спрямовані на визначення того, що являє собою здоровий мікробіом, виявили значні індивідуальні відмінності в його складі та різноманітності. Встановлено, що певний склад мікробіому кишечника (МК) пов'язаний з розвитком тривожних розладів.

Результати досліджень демонструють, що у пацієнтів та тваринних моделей (миші) з тривожними розладами спостерігається різке зниження мікробного багатства та різноманіття. Пацієнти з тривожним розладом зазвичай мали знижену кількість *Firmicutes* та підвищену кількість *Bacteroidetes* і *Fusobacteria*. Окрім цього, зміни МК були пов'язані з виникненням та розвитком депресивного розладу. Виявлено відмінності складу фекальних мікробіот у пацієнтів з великим депресивним розладом.

Основними методами лікування МР на сьогодні є фармакотерапія та психотерапія, які мають обмежену ефективність. Проте практикуючі лікарі шукають альтернативні шляхи допомоги таким пацієнтам. Результати багатьох досліджень свідчать, що пребіотики (наприклад, харчові волокна та альфа-лактальбумін), а також постбіотики справляють захисний вплив на ментальне здоров'я, особливо при комбінованому застосуванні. Водночас пребіотики можуть бути потенційним агентом для полегшення побічних ефектів нейролептиків, які застосовують у лікуванні МР. Для вивчення впливу харчових компонентів на МР через вісь мозок–кишечник–мікробіом необхідно проводити більше експериментальних досліджень та високоякісних клінічних випробувань.

**Ключові слова:** ментальні розлади, мікробіом кишечника, тривожні розлади, депресивні розлади, пребіотики, постбіотики, вісь мозок–кишечник–мікробіом.

## The human microbiome and mental health: the latest views

**V. V. Artyomenko, O. V. Zhovtenko, Ya. O. Stasii, M. Piron-Dumitrascu**

Mental health is the emotional, psychological, and social well-being of a person who feels protected, needed, realizes his abilities, and can overcome life's stresses.

Mental disorders (MD) are a serious health problem worldwide today, which lead to a significant medical burden and economic losses for both medical institutions and patients and their families. Today, MD are one of the priority directions in the daily practice of Ukrainian doctors. MD can include anxiety, depression, bipolar disorder, autism spectrum disorder, schizophrenia, eating disorders, etc.

Recently, the attention of scientists and doctors has been paid to the interaction between the microbiome and mental health. The researches which are aimed at defining what is a healthy microbiome have revealed significant individual differences in its composition and diversity. It has been established that a certain composition of the gut microbiome (GM) is associated with the development of anxiety disorders.

Research results show that patients and animal models (mice) with anxiety disorders have a dramatic decrease in microbial richness and diversity. Patients with anxiety disorder typically had reduced *Firmicutes* and increased *Bacteroidetes* and *Fusobacteria*. In addition, GM changes were associated with the onset and development of depressive disorder. Differences in the composition of fecal microbiota in patients with major depressive disorder were revealed.

The main methods of MD treatment today are pharmacotherapy and psychotherapy, which have limited effectiveness. However, practitioners are looking for alternative ways to help such patients. The results of many studies indicate that prebiotics (e.g., dietary fiber and alpha-lactalbumin) as well as postbiotics show a protective effect on mental health, especially when used in combination. At the same time, prebiotics may be a potential agent for alleviating the side effects of antipsychotics used in the treatment of MD.

More experimental researches and high-quality clinical trials are needed to study the effects of dietary components on MD through the brain–gut–microbiome axis.

**Keywords:** mental disorders, gut microbiome, anxiety disorders, depressive disorders, prebiotics, postbiotics, brain-gut-microbiome axis.



Ментальні розлади (МР) є серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, окрім цього вони призводять до величезного медичного тягаря та економічних втрат як медичних закладів, так і пацієнтів та їх родин.

Пандемія COVID-19 стала випробуванням для багатьох людей та призвела до помітного зростання проблем із ментальним здоров'ям [1, 2]. Хоча пандемія поступово минула, для відновлення економіки до нормального рівня необхідно багато часу, а умови зниження доходів і безробіття триватимуть ще довго.

До ментальних розладів належать тривога, депресія, біполярний розлад, розлад аутистичного спектра (РАС), шизофренія, розлади харчування тощо [3]. У світі станом на 2019 р. кількість пацієнтів, які страждають на психічні та МР, становила близько 970 млн осіб [4].

Спираючись на актуальність інформації та розповсюдженість МР, проведено пошук інформації в наукових джерелах PubMed, Medscape, Researchgate, Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського для виявлення новітніх поглядів щодо взаємозв'язку між МР та змінами мікробіому людини і пошуків нових підходів до довготривалого персоналізованого меднедждменту таких пацієнтів.

МР сьогодні є одним із пріоритетних напрямлень у повсякденній практиці лікарів України. Повномасштабна війна у нашій країні ще більше поглибила кризу в усіх сферах життя людей та збільшила кількість пацієнтів, які потребують підтримки саме ментального здоров'я.

Концепція статевих відмінностей у кишково-мозковій осі нещодавно була висунута на перший план, зокрема в оглядах Jaggar et al. 2020 [5] та Jašarević et al. 2016 [6]. У ранньому віці мікробіом кишечника (МК) є відносно простим з точки зору складу та різноманітності,

нестабільним та дуже чутливим до впливу навколишнього середовища (наприклад, дієти, стресу, ліків) [7]. Складність та стабільність МК змінюється із плином віку, але залишається пластичним та динамічним протягом усього життя [7]. Саме ця пластичність робить мікробіом захоплюючою потенційною терапевтичною мішенню [8–10]. Увага науковців до взаємодії мікробіому та ментального здоров'я зросла за останні десятиліття. Вісь мозок–кишечник–мікробіом є ключовим регулятором стресових систем та реакцій [11, 12]. Зростає інтерес до розуміння того, як саме мікробіом впливає на розвиток мозку, та які взаємодії між мікробіомом та мозком спричиняють розвиток нейробіологічних та поведінкових порушень при МР [13].

Щоб зрозуміти, як мікробіом пов'язаний з виникненням МР, важливо розглянути фактори, які впливають на склад, різноманітність та функцію мікробіому взагалі. Дослідження, спрямовані на визначення того, що є здоровим мікробіомом, виявили значні індивідуальні відмінності в його складі та різноманітності [14, 15].

Слід зазначити, що мікробіом кожної людини є персоналізованим. Кілька факторів впливають на склад, різноманітність та функцію мікробіому, включаючи генетичні чинники, навколишнє середовище та спосіб життя людини. Оскільки все більше науковців інтегрують вивчення мікробіому у клінічні дослідження та дослідження на тваринах, потрібне чітке розуміння того, як ці фактори впливають на мікробіом та який зв'язок між мікробіомом та мозком.

Крім того, існує прогалина в розумінні того, як гени, зовнішнє середовище та фактори способу життя взаємодіють, впливаючи на здоров'я та захворювання. Ключові особливості внутрішньо- та міжіндивідуальних відмінностей представлено на рис. 1.

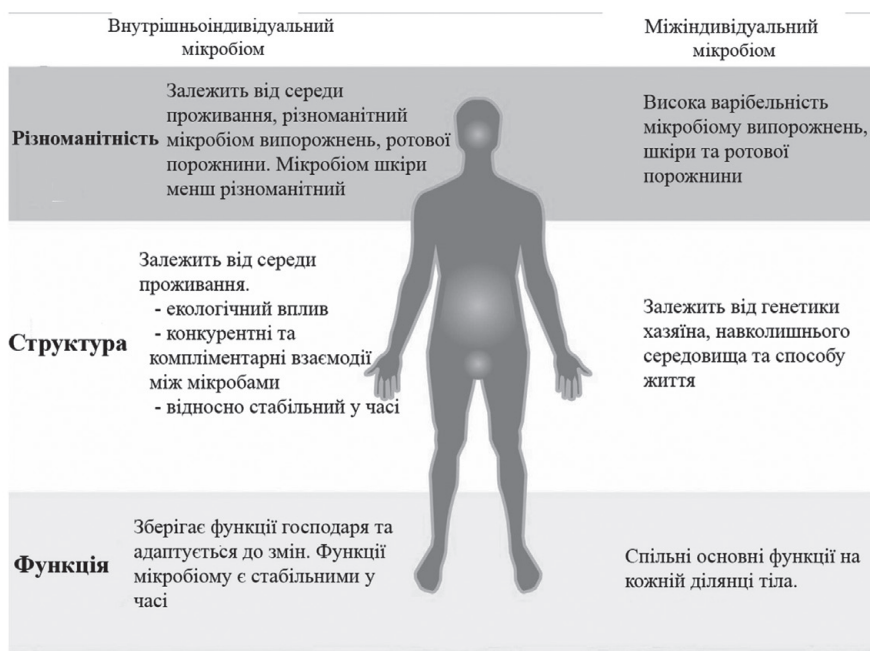


Рис. 1. Внутрішньоіндивідуальні та міжіндивідуальні відмінності в різноманітності, багатстві, складі та функції мікробіому



Характеристики мікробіому, включаючи кількість різних наявних таксонів бактерій, їхня відносна кількість та функціональна здатність відрізняються в організмі людини та між людьми (див. рис. 1). Фактори, які визначають відмінності в характеристиках мікробіому з різними середовищами організму людини, включають взаємодію між відповідними мікробами та впливом навколишнього середовища. Водночас генетика, навколишнє середовище та фактори способу життя сприяють відмінностям мікробіомів між людьми.

Загалом склад, стабільність та функція мікробіому різняться між ділянками тіла, відображаючи мікроорганізми, адаптовані до унікальних впливів навколишнього середовища та кожної ділянки тіла. Вивчення складу та функцій мікробіому у певній частині організму необхідно для визначення того, як саме окремі бактерії або групи бактерій пов'язані зі здоров'ям регіональних та периферичних фізіологічних систем господаря, а також ризиком виникнення різних захворювань.

Загальновідомим є те, що МК та його метаболіти мають значний вплив на збереження загального здоров'я хазяїна. Дослідження встановили, що зміни МК пов'язані з виникненням та розвитком низки хронічних метаболічних захворювань, таких, як ожиріння, цукровий діабет, рак тощо [16–20]. Крім того, численні дослідження вказують на те, що МК може бути пов'язаний з ментальним здоров'ям [21–24]. Це може бути реалізовано кількома шляхами, а саме: через взаємодію з блукаючим нервом, мікробну регуляцію нейроімунних сигналів, опосередкований мікробіомом метаболізм триптофану, мікробний контроль нейроендокринної функції, мікробне виробництво нейроактивних сполук тощо [25]. Також МК може виробляти та регулювати нейромедіатори, такі, як серотонін, дофамін та глутамат, що відіграють важливу роль у неврологічній та імунологічній діяльності мозку [26].

Велике дослідження виявило, що *Bacteroides uniformis*, *Roseburia inulinivorans*, *Eubacterium rectale* та *Faecalibacterium prausnitzii* мали позитивний вплив на ментальне здоров'я, через вироблення коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA) та регулюючі шляхи метаболізму амінокислот, таурину та кортизолу [27]. Зміни МК можуть сприяти виникненню та прогресуванню МР [26, 28]. Саме тому дослідження та подальша корекція змін МК можуть бути новітнім підходом до профілактики та лікування пацієнтів з МР.

На сьогодні основні методи лікування МР включають фармакотерапію та психотерапію, які мають обмежену ефективність, а низка препаратів мають побічні ефекти [29]. Практикуючі лікарі сьогодення шукають альтернативні шляхи допомоги таким пацієнтам [29]. Останніми роками вплив продуктів харчування на розвиток та перебіг МР широко обговорюються в дієтології, психології та психіатрії [30–33]. Дослідження продемонстрували, що деякі пробіотики та харчові продукти відіграють життєво важливу роль у лікуванні МР через модулювання МК [25, 34, 35]. Наприклад, результати дослідження, проведеного у популяції 502 494 людей середнього віку засвідчило, що споживання великої кількості овочів, фруктів та клітковини позитивно впливає на ментальне здоров'я [36].

МК складний та різноманітний. Деякі мікроорганізми МК можуть бути протекторами ментального здоров'я, тоді як інші можуть, навпаки, бути пов'язані з виникненням та розвитком МР. Поговоримо більш детально про найрозповсюдженіші МР, які зустрічають у своїй повсякденній практиці лікарі будь-якої спеціальності, а саме – тривогу та депресію [37].

Певний склад МК може бути пов'язаний з тривожними розладами (ТР) у пацієнтів. Одне з досліджень продемонструвало, що в осіб із соціальною ізоляцією розмір популяції *Prevotella* був більшим, а співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* та розмір популяції *Faecalibacterium* spp. були значно знижені [38, 39]. Крім того, пацієнти з генералізованим ТР мали нижчу мікробну кількість, різноманітність та знижені рівні популяції *Firmicutes* spp., але збільшену популяцію *Fusobacteria* та *Bacteroidetes* [40].

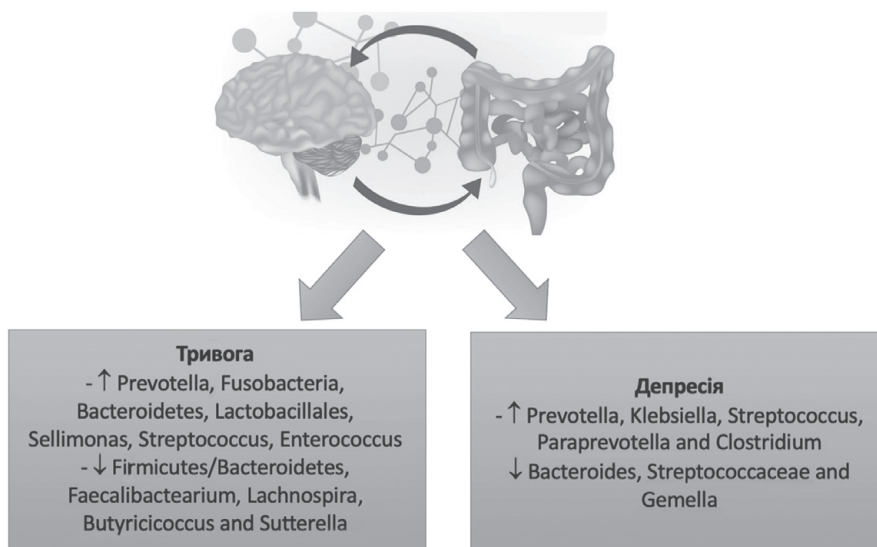
Проспективне обсерваційне дослідження продемонструвало, що у пацієнтів з виразковим колітом та ТР було визначено зміни різноманітності фекального мікробіому, а саме: зменшення кількості *Prevotella* 9 та *Lachnospira* і збільшення кількості *Lactobacillales*, *Sellimonas*, *Streptococcus* та *Enterococcus* [41]. Крім того, зміни фекального мікробіому можуть впливати на поведінку мишей, які мали ТР [42] через значно нижчі рівні *Firmicutes* [43, 44].

Пацієнти та тваринні моделі (миші) з ТР продемонстрували різке зниження мікробного багатства та різноманітності. На рівні групи пацієнти/миші з ТР зазвичай мали знижену кількість *Firmicutes* та підвищену кількість *Bacteroidetes* і *Fusobacteria*. Сьогодні більшість досліджень зосереджено на родовому рівні МК, пов'язаної із змінами у ментальному здоров'ї. Було б доцільним, якби майбутні додаткові дослідження висвітлювали видовий рівень МК, враховуючи, що різні види в тих самих умовах можуть виконувати різні, а іноді навіть протилежні функції щодо ТР.

Депресія (Д) вважається основною проблемою охорони здоров'я на всіх ланках надання медичної допомоги [45, 46]. Депресія може призвести до серйозних наслідків для здоров'я та більше пов'язана з високим рівнем самогубств. Дослідження продемонстрували, що зміни МК були пов'язані з виникненням та розвитком депресивного розладу (ДР) [47, 48]. Були виявлені відмінності складу фекального мікробіому у чотирьох типах та у 16 сімейств бактерій між здоровими людьми та тими, які мали великий депресивний розлад (ВДР), а саме ці пацієнти мали вищі рівні *Prevotella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* і *Clostridium* XI, але нижчі рівні *Bacteroidetes* [40, 49, 51]. Результати ще одного дослідження засвідчили, що знижені рівні популяції *Dialistera Coprococcus* spp. були у пацієнтів з ДР [50].

Зміни МК можуть бути вирішальним фактором у патогенезі ДР через вплив на експресію білка у тканинах, пов'язаних з віссю мозок–кишечник. Хоча конкретний МК людей з ДР не є сталим, усі ці відкриття зазначили, що склад МК значно відрізняється у пацієнтів з ДР. Також було визначено, що МК може бути новою мішенню для профілактики та лікування ДР.

Існують докази того, що зв'язок між складом МК та ДР може відрізнятися залежно від статі. В одному



**Рис. 2. Взаємозв'язок мікробіому кишечника та ментальних розладів**

невеликому дослідженні було виявлено, що жінки із ВДР мали підвищений рівень Actinobacteria порівняно зі здоровими особами контрольної групи, тоді як у чоловіків із ВДР був знижений рівень Bacteroidetes [52].

Статеві відмінності у вісі мозок–кишечник–мікробіом також фіксують у пацієнтів з іншими МР. Наприклад, пацієнти з біполярним розладом страждають від хронічних проблем із травним трактом та мають дисбіоз МК [45, 47]. Обмежені дослідження статевих відмінностей довели, що порівняно з чоловіками, жінки мають підвищені рівні Flavonifactor та Candida albicans, зменшене мікробне різноманіття та посилення шлунково-кишкових симптомів [53, 54–57].

Збірні дані щодо змін мікробіому при тривожних та депресивних розладах представлено на рис. 2.

Є переконливі докази того, що депресія частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків. А шизофренія та аутизм частіше фіксують у чоловіків [57]. Відомо, що МК та імунна функція тісно пов'язані, та, як і у випадку з МК, є дані про відмінності в імунній функції між чоловіками та жінками [58]. Крім того, на мікробіоту кишечника впливають статеві гормони. Ще однією ланкою є те, що МК та відмінності в імунитеті сприяють різниці в поширеності МР серед чоловіків і жінок.

### Можливі терапевтичні стратегії

#### Пробіотики

На сьогодні пробіотики є широко досліджуваними у різних галузях (харчова промисловість, дієтологія, медицина). Відомо, що їх можна використовувати для профілактики та лікування таких захворювань, як шлунково-кишкові розлади, ожиріння та серцево-судинні захворювання тощо. Результати багатьох досліджень демонструють, що пробіотики, зокрема рід *Lactobacillus*, можуть запобігати та контролювати МР шляхом модуляції МК. Наприклад, одне дослідження продемонструвало, що *Lactobacillus murine* (*L. murine*) та *L. Reuteri* можуть збільшити вміст ГАМК у гіпокампі

та покращити стан тварин з модульованим ДР [59, 60]. Препарати із вмістом *L. rhamnosus* zz-1 покращували у мишей поведінку, подібну до ДР, покращували гіперактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркових залоз та посилювали моноамінові нейромедіатори, нейротрофічний фактор мозку та рецептор тирозинкінази В шляхом регуляції МК (відновлення відносної кількості *Lachnospiraceae* NK4A136, *Bacteroides* та *Muribaculum*) [61].

Пробіотик *Pediococcus acidilactici* CCFM6432 може позитивно впливати на поведінку із модульованим у мишей ТР шляхом інгібування надмірної проліферації *Escherichia shigella* та сприяння росту *Bifidobacterium* C57BL/6 [62]. Водночас *Akkermansia muciniphila* зменшили прояви ДР у мишей шляхом гармонізації МК [63]. Дослідження, проведене за участю 423 жінок у Новій Зеландії, продемонструвало, що *L. Rhamnosus* HN001 значно знизив показники ДР та ТР у жінок у післяпологовий період [64]. Інше дослідження встановило, що *L. Rhamnosus* Probio-M9 покращує психологічну та фізіологічну якість життя у дорослих, які переживають стрес, шляхом збільшення відносної кількості певних видів МК [65].

Пробіотики, такі, як *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Pediococcus acidilactici* CCFM6432 та *Akkermansia muciniphila*, продемонстрували значний профілактичний та терапевтичний вплив на МР щодо тривоги та депресії. Вони вплинули на метаболізм нейромедіаторів, покращили гіперактивність вісі мозок–кишечник. Багатоштамові пробіотичні препарати можуть мати більш ефективну дію щодо захисту ментального здоров'я порівняно з одним пробіотичним штамом. Важливо враховувати взаємодію між різними бактеріями та їхніми метаболітами при дослідженні композицій пробіотиків із кількома штамми. Сприятливий вплив більшої кількості пробіотиків на різні МР (не лише на тривогу та депресію) у майбутньому слід досліджувати за допомогою високоякісних клінічних випробувань.

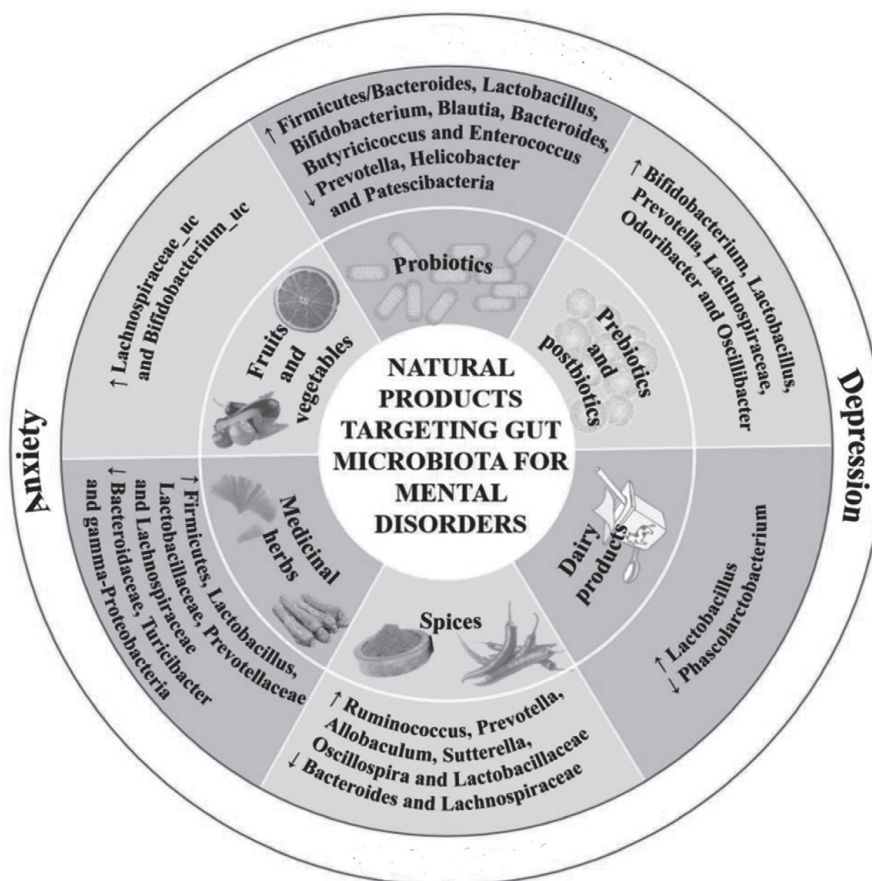


Рис. 3. Вплив певних продуктів харчування на ментальні розлади

#### Пребіотики та постбіотики

Дослідження продемонстрували, що пребіотики та постбіотики також можуть бути потенційними для профілактики та лікування тривоги та депресії [66–68].

У дослідженні пребіотик галактоолігосахаридів (GOS) зменшив прояви ТР за рахунок підвищення кількості *Bifidobacterium* у дівчат-підлітків [69]. Інше дослідження не мало позитивного впливу на перебіг ДР за рахунок введення пребіотика 4G-бета-D-галактосахарози (LS) [70]. Розбіжність між цими результатами може бути наслідком расової різниці, типів пребіотиків тощо. Поєднання пробіотиків і пребіотиків (синбіотиків) може позитивно впливати на ментальне здоров'я. Результати дослідження засвідчили, що 4-тижневє вживання харчових добавок, що містять пробіотики, пребіотики, рослинні екстракти та поживні речовини, позитивно впливало на ментальне здоров'я за рахунок збільшення кількості *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* [71]. Водночас синбіотики також можуть знизити прояви побічних ефектів, спричинених вживанням нейролептиків. Було виявлено, що синбіотики послаблюють індуковане оланзапіном збільшення маси тіла та інсулінорезистентність [72].

Вживання SCFAs може зменшити прояви депресії, спричиненої високим вмістом фруктози. Це було доведено на тваринних моделях (миші) шляхом покращення нейрогенезу гіпокампу та пошкодження

гематоенцефалічного бар'єра [73]. Комбінація пребіотиків та постбіотиків може синергічно впливати на декілька МР. Наприклад, дослідження довело, що альфа-лактальбумін та бутират натрію покращили деякі патологічні аспекти поведінки мишей з проявами аутизму та депресії, окремо або в комбінації (рис. 3) [74].

#### ВИСНОВКИ

МК та його метаболіти можуть відігравати важливу роль у ментальному здоров'ї через вісь мозок–кишечник–мікробіом. Необхідне визначення потенційних відмінностей у складі МК, які відбуваються у кожної людини з МР, задля персоналізованого лікування цих розладів шляхом націлювання на МК. Епідеміологічні, експериментальні та клінічні дослідження виявили, що багато видів пробіотиків (зокрема *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*), пребіотиків (наприклад, харчові волокна, GOS та альфа-лактальбумін), синбіотиків, постбіотиків (наприклад, SCFAs) можуть запобігати розвитку МР та можуть бути включені у комплекс заходів з персоналізованого менеджменту пацієнта із вказаними захворюваннями.

У майбутньому потрібна більша кількість експериментальних досліджень та високоякісних клінічних випробувань з великою вибіркою, щоб дослідити вплив більшої кількості харчових компонентів на МР через вісь мозок–кишечник–мікробіом.



## Відомості про авторів

**Артьоменко Володимир Вікторович** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет; КНП «Одеський пологовий будинок № 5» Одеської міської ради. *E-mail: vartyomenko2017@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-2490-375X

**Жовтенко Оlesia Вікторівна** – канд. мед. наук, асистент, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет. *E-mail: olesia.zhovtenko@onmedu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-7600-6578

**Стасій Яна Олександрівна** – лікар акушер-гінеколог, медичний психолог, КНП «Одеський пологовий будинок № 5» Одеської міської ради; аспірант, кафедра акушерства та гінекології, Одеський національний медичний університет.  
ORCID: 0000-0003-2623-860X

**Мадаліна Пірон-Думітраску** – д-р мед. наук, доц., відділення акушерства та гінекології, Клінічна лікарня Полізу, Університет медицини та фармації «Кароль Давіла», Бухарест, Румунія  
ORCID: 0009-0002-1875-0742

## Information about the authors

**Artyomenko Volodymyr V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University, Municipal Non-Profit Enterprise “Odesa Maternity Hospital No. 5” of Odesa City Council, *E-mail: vartyomenko2017@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2490-375X

**Zhovtenko Olesia V.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University. *E-mail: olesia.zhovtenko@onmedu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7600-6578

**Stasiu Yana O.** – MD, Obstetrician-Gynecologist, Medical Psychologist, Non-Profit Enterprise “Odesa Maternity Hospital No. 5” of the Odesa City Council, PhD-Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Odesa National Medical University.

ORCID: 0000-0003-2623-860X

**Madalina Piron-Dumitrascu** – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Polizu Clinical Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

ORCID: 0009-0002-1875-0742

## ПОСИЛАННЯ

- Pan KY, Kok AAL, Eikelenboom M, Horstfall M, Jorg F, Luteijn RA, et al. The mental health impact of the COVID-19 pandemic on people with and without depressive, anxiety, or obsessive-compulsive disorders: A longitudinal study of three Dutch case-control cohorts. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):121-9. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30491-0.
- Toubasi AA, AbuAnzeh RB, Abu Tawileh HB, Aldebei RH, Alryalat SAS. A meta-analysis: The mortality and severity of COVID-19 among patients with mental disorders. *Psychiatry Res*. 2021;299:113856. doi: 10.1016/j.psychres.2021.113856.
- Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F, Baron EC, Breuer E, Chandra P, et al. Social determinants of mental disorders and the Sustainable Development Goals: A systematic review of reviews. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(4):357-69. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30060-9.
- Ferrari AJ, Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J, Ashbaugh C, Erskine HE, et al. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-50. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3.
- Jaggar M, Rea K, Spichak S, Dinan TG, Cryan JF. You've got male: sex and the microbiota-gut-brain axis across the lifespan. *Front Neuroendocrinol*. 2020;56:100815. doi: 10.1016/j.ynme.2019.100815.
- Jašarević E, Morrison KE, Bale TL. Sex differences in the gut microbiome – brain axis across the lifespan. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2016;371(1688):20150122. doi: 10.1098/rstb.2015.0122.
- Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014;20:509-18. doi: 10.1016/j.molmed.2014.05.002.
- Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis. *Clin Pract*. 2017;7(4):987. doi: 10.4081/cp.2017.987.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry Elsevier*. 2013;74:720-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
- Kerry RG, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin H-S, Das G. Benefaction of probiotics for human health: a review. *J Food Drug Anal Elsevier*. 2018;26:927-39. doi: 10.1016/j.jfda.2018.01.002.
- Audet MC. Stress-induced disturbances along the gut microbiota-immune-brain axis and implications for mental health: does sex matter? *Front Neuroendocrinol*. 2019;54:100772. doi: 10.1016/j.ynme.2019.100772.
- Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017;7:124-36. doi: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001.
- Butler M, Moerkl S, Sandhu K, Cryan J, Dinan T. The gut microbiome and mental health; What should we tell our patients? *Can J Psychiatry*. 2019;64(11):747-60. doi: 10.1177/0706743719874168.
- Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF, Mujagic Z, Imhann F, Vila AV, et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat Genet*. 2016;48(11):1407-12. doi: 10.1038/ng.3663.
- Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Sci*. 2016;352(6285):560-4. doi: 10.1126/science.aad3503.
- Cao SY, Zhao CN, Xu XY, Tang GY, Corke H, Gan RY, et al. Dietary plants, gut microbiota, and obesity: Effects and mechanisms. *Trends Food Sci Technol*. 2019;92:194-204. doi: 10.1016/j.tifs.2019.08.004.
- Li HY, Zhou DD, Gan RY, Huang SY, Zhao CN, Shang A, et al. Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: A narrative review. *Nutrients*. 2021;13(9):3211. doi: 10.3390/nu13093211.
- Luo M, Zhou DD, Shang A, Gan RY, Li HB. Influences of food contaminants and additives on gut microbiota as well as protective effects of dietary bioactive compounds. *Trends Food Sci Technol*. 2021;113(2):180-92. doi:10.1016/j.tifs.2021.05.006.
- Tao J, Li S, Gan RY, Zhao CN, Meng X, Li HB. Targeting gut microbiota with dietary components on cancer: Effects and potential mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(6):1025-37. doi: 10.1080/10408398.2018.1555789.
- Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):7493-519. doi: 10.3390/ijms16047493.
- Forsten SD, Ouweland AC, Griffin SM, Patterson E. One giant leap from mouse to man: The microbiota-gut-brain axis in mood disorders and translational challenges moving towards human clinical trials. *Nutr*. 2022;14(3):568. doi: 10.3390/nu14030568.
- Wu SX, Li J, Zhou DD, Xiong RG, Huang SY, Saimaiti A, et al. Possible effects and mechanisms of dietary natural products and nutrients on depression and anxiety: A narrative review. *Antioxidants*. 2022;11(11):2132. doi: 10.3390/antiox11112132.
- Xiong RG, Li J, Cheng J, Wu SX, Huang SY, Zhou DD, et al. New insights into the protection of dietary components on anxiety, depression, and other mental disorders caused by contaminants and food additives. *Trends Food Sci Technol*. 2023;138(3):44-56. doi: 10.1016/j.tifs.2023.06.004.
- Generoso JS, Giridharan W, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J Psychiatry*. 2021;43(3):293-305. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0987.
- Godos J, Currenti W, Angelino D, Mena P, Castellano S, Caraci F, et al. Diet and mental health: Review of the recent updates on molecular mechanisms. *Antioxidants*. 2020;9(4):346. doi: 10.3390/antiox9040346.
- Bhatia NY, Jalgaonkar MP, Hargude AB, Sherje AP, Oza MJ, Doshi GM. Gut-brain axis and neurological disorders-how microbiomes affect our mental health. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2023;22(7):1008-30. doi: 10.2174/1871527321666220822172039.
- Hao Z, Meng C, Li L, Feng S, Zhu Y, Yang J, et al. Positive mood-related gut microbiota in a long-term closed environment: A multiomics study based on the “Lunar Palace 365” experiment. *Microbiome*. 2023;11(1):88. doi: 10.1186/s40168-023-01506-0.
- Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: From pathogenesis to treatment. *EbioMedicine*.



- 2023;90:104527. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104527.
29. Asher GN, Gerkin J, Gaynes BN. Complementary therapies for mental health disorders. *Med Clin North Am*. 2017;101(5):847-64. doi: 10.1016/j.mcna.2017.04.004.
30. Amini S, Jafarirad S, Abiri B. Vitamin D, testosterone and depression in middle-aged and elderly men: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(21):5194-205. doi: 10.1080/10408398.2021.2015284.
31. Dobersek U, Teel K, Altmeyer S, Adkins J, Wy G, Peak J. Meat and mental health: A meta-analysis of meat consumption, depression, and anxiety. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(19):3556-73. doi: 10.1080/10408398.2021.1974336.
32. Fusar-Poli L, Gabbadini A, Ciancio A, Voza L, Signorelli MS, Aguglia E. The effect of cocoa-rich products on depression, anxiety, and mood: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(28):7905-16. doi: 10.1080/10408398.2021.1920570.
33. Musazadeh V, Zarezadeh M, Faghfour AH, Keramati M, Jamilian P, Jamilian P, et al. Probiotics as an effective therapeutic approach in alleviating depression symptoms: An umbrella meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(26):8292-300. doi: 10.1080/10408398.2022.2051164.
34. Pferschy-Wenzig EM, Pausan MR, Arjomand-Woelkart K, Röck S, Ammar RM, Kelber O, et al. Medicinal plants and their impact on the gut microbiome in mental health: A systematic review. *Nutr*. 2022;14(10):2111. doi: 10.3390/nu14102111.
35. Yilmaz C, Gökmen V. Neuroactive compounds in foods: Occurrence, mechanism and potential health effects. *Food Res Int*. 2020;128:108744. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108744.
36. Hepsomali P, Groeger JA. Diet, sleep, and mental health: Insights from the UK biobank study. *Nutr*. 2021;13(8):2573. doi: 10.3390/nu13082573.
37. Penninx B, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021;397(10277):914-27. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00359-7.
38. Kim CS, Shin GE, Cheong Y, Shin DM, Chun WY. Experiencing social exclusion changes gut microbiota composition. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):254. doi: 10.1038/s41398-022-02023-8.
39. Malan-Müller S, Valles-Colomer M, Palomo T, Leza JC. The gut-microbiota-brain axis in a Spanish population in the aftermath of the COVID-19 pandemic: Microbiota composition linked to anxiety, trauma, and depression profiles. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2162306. doi: 10.1080/19490976.2022.2162306.
40. Jiang HY, Zhang X, Yu ZH, Zhang Z, Deng M, Zhao JH, et al. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*. 2018;104:130-6. doi: 10.1016/j.jpsy.2018.07.007.
41. Yuan XM, Chen BQ, Duan ZL, Xia ZQ, Ding Y, Chen T, et al. Depression and anxiety in patients with active ulcerative colitis: Crosstalk of gut microbiota, metabolomics and proteomics. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1987779. doi: 10.1080/19490976.2021.1987779.
42. Ericsson AC, Hart ML, Kwan J, Lanoue L, Bower LR, Araiza R, et al. Supplier-origin mouse microbiomes significantly influence locomotor and anxiety-related behavior, body morphology, and metabolism. *Commun Biol*. 2021;4(1):716. doi: 10.1038/s42003-021-02249-0.
43. Huang E, Kang S, Park H, Park S, Ji Y, Holzappel WH. Differences in anxiety levels of various murine models in relation to the gut microbiota composition. *Biomedicines*. 2018;6(4):113. doi: 10.3390/biomedicines6040113.
44. Artyomenko V, Nastradina N, Kozhukhar H. Changes in the microbiome in women with polycystic ovary syndrome: Literature review. *Reprod Endocrinol*. 2023;68:30-5.
45. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299-312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
46. Artyomenko V, Nastradina NM, Nitochko KO, Altyieva MA. Hypomenstrual syndrome in adolescent girls as a result of reproductive dysfunction in their mothers. Literature review. *Reprod Endocrinol*. 2021;61:66-70. doi: 18370/2309-4117.2021.61.66-70.
47. Tan X, Zhang L, Wang D, Guan S, Lu P, Xu X, et al. Influence of early life stress on depression: From the perspective of neuroendocrine to the participation of gut microbiota. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(23):25588-601. doi: 10.18632/aging.203746.
48. Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: What we know and what we need to know. *Rev Neurosci*. 2018;29(6):629-43. doi: 10.1515/revneuro-2017-0072.
49. Chen Z, Li J, Gui S, Zhou C, Chen J, Yang C, et al. Comparative metaproteomics analysis shows altered fecal microbiota signatures in patients with major depressive disorder. *Neuroreport*. 2018;29(5):417-42. doi: 10.1097/WNR.0000000000000985.
50. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019;4(4):623-32. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x.
51. Lin P, Ding B, Feng C, Yin S, Zhang T, Qi X, et al. Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017;207:300-4. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.051.
52. Chen JJ, Zheng P, Liu YY, Zhong XG, Wang HY, Guo YJ, et al. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:647-55. doi: 10.2147/NDT.S159322.
53. Painold A, Morkl S, Kashofer K, Halwachs B, Dalkner N, Bengesser S, et al. A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. *Bipolar Disord*. 2019;21(1):40-9. doi: 10.1111/bdi.12682.
54. Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: What we know and what we need to know. *Rev Neurosci*. 2018;29(6):629-43. doi: 10.1515/revneuro-2017-0072.
55. Gu Y, Zheng L, Kumari S, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. The relationship between Helicobacter pylori infection and depressive symptoms in the general population in China: The TCLSIH cohort study. *Helicobacter*. 2019;24(5):e12632. doi: 10.1111/hel.12632.
56. Liu Q, Meng X, Li Y, Zhao CN, Tang Y, Li S, et al. Natural products for the prevention and management of Helicobacter pylori infection. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2018;17(4):937-52. doi: 10.1111/1541-4337.12355.
57. Takagi T, Naito Y, Inoue R, Kashiwagi S, Uchiyama K, Mizushima K, et al. Differences in gut microbiota associated with age, sex, and stool consistency in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol*. 2019;54(1):53-63. doi: 10.1007/s00535-018-1488-5.
58. Jha MK, Miller AH, Minhajuddin A, Trivedi MH. Association of T and non-T cell cytokines with anhedonia: role of gender differences. *Psychoneuroendocrinol*. 2018;95:1-7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.017.
59. Zhou H, Zhang S, Zhang X, Zhou H, Wen T, Wang J. Depression-like symptoms due to Dcf1 deficiency are alleviated by intestinal transplantation of Lactobacillus murine and Lactobacillus reuteri. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;593:137-43. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.01.026.
60. Lefterov V, Artyomenko V, Gutsol V, Harkavets S, Volchenko L. The influence of psychological characteristics on managers efficiency within medical institutions during the COVID-19 pandemic. *J Med Life*. 2023;16(1):135-43. doi: 10.25122/jml-2022-0295.
61. Xu J, Tang M, Wu X, Kong X, Liu Y, Xu X. Lactobacillus rhamnosus zz-1 exerts preventive effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression in mice via regulating the intestinal microenvironment. *Food Funct*. 2022;13:4331-43. doi: 10.1039/D1FO03804D.
62. Tian P, Chen Y, Qian X, Zou R, Zhu H, Zhao J, et al. Pediococcus acidilactici CCFM6432 mitigates chronic stress-induced anxiety and gut microbial abnormalities. *Food Funct*. 2021;12(22):11241-9. doi: 10.1039/d1fo01608c.
63. Ding Y, Bu F, Chen T, Shi G, Yuan X, Feng Z, et al. A next-generation probiotic: Akkermansia muciniphila ameliorates chronic stress-induced depressive-like behavior in mice by regulating gut microbiota and metabolites. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105(21-22):8411-26. doi: 10.1007/s00253-021-11622-2.
64. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JMD, Barthow C, Murphy R, et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus hn001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2017;24:159-65. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.09.013.
65. Zheng Y, Yu Z, Zhang W, Sun T. Lactobacillus rhamnosus probio-m9 improves the quality of life in stressed adults by gut microbiota. *Foods*. 2021;10(10):2384. doi: 10.3390/foods10102384.
66. Aslam H, Green J, Jacka FN, Collier F, Berk M, Pasco J, et al. Fermented foods, the gut and mental health: A mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutr Neurosci*. 2020;23(9):659-71. doi: 10.1080/1028415X.2018.1544332.
67. Munawar N, Ahmad A, Anwar MA, Muhammad K. Modulation of gut microbial diversity through non-pharmaceutical approaches to treat schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2625. doi: 10.3390/ijms23052625.
68. Xiong RG, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, Saimaiti A, Yang ZJ, et al. Health benefits and side effects of short-chain fatty acids. *Foods*. 2022;11(18):2863. doi: 10.3390/foods11182863.
69. Johnstone N, Milesi C, Burn O, van den Bogert B, Nauta A, Hart K, et al. Anxiolytic effects of a galacto-oligosaccharides prebiotic in healthy females (18-25 years) with corresponding changes in gut bacterial composition. *Sci Rep*. 2021;11(1):8302. doi: 10.1038/s41598-021-87865-w.
70. Tarutani S, Omori M, Ido Y, Yano M, Komatsu T, Okamura T. Effects of 4G-beta-D-Galactosylsucrose in patients with depression: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group comparative study. *J Psychiatr Res*. 2022;148:110-20. doi: 10.1016/j.jpsy.2022.01.059.
71. Talbott SM, Talbott JA, Stephens BJ, Oddou MP. Effect of coordinated probiotic/prebiotic/phytobiotic supplementation on microbiome balance and psychological mood state in healthy stressed adults. *Funct Foods Health Dis*. 2009;9(4):265-75. doi: 10.31989/ffhd.v9i4.599.
72. Huang J, Kang D, Zhang F, Yang Y, Liu C, Xiao J, et al. Probiotics plus dietary fiber supplements attenuate olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: Two randomized clinical trials. *Schizophr Bull*. 2022;48(4):850-9. doi: 10.1093/schbul/sbac044.
73. Tang CF, Wang CY, Wang JH, Wang QN, Li SJ, Wang HO, et al. Short-chain fatty acids ameliorate depressive-like behaviors of high fructose-fed mice by rescuing hippocampal neurogenesis decline and blood-brain barrier damage. *Nutr*. 2022;14(9):1882. doi: 10.3390/nu14091882.
74. Leo A, De Caro C, Mainardi P, Tallarico M, Nesci V, Marascio N, et al. Increased efficacy of combining prebiotic and postbiotic in mouse models relevant to autism and depression. *Neuropharmacol*. 2021;198:108782. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108782.

Стаття надійшла до редакції 27.02.2024. – Дата першого рішення 06.03.2024. – Стаття подана до друку 10.04.2024

# Оцінка мікробіоценозу товстої кишки при хронічному панкреатиті залежно від наявності супутнього цукрового діабету

Л. С. Бабінець, К. Ю. Кицай

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Майже 15% осіб віком від 40 до 75 років страждають на хронічний панкреатит (ХП) у поєднанні з метаболічним синдромом (МС). У таких хворих діагностують порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, гіперурикемію, мікроальбумінурію тощо. **Мета дослідження:** визначення стану мікробіоценозу (МБК) товстої кишки при ХП залежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 137 амбулаторних пацієнтів із ХП та з/без ЦД 2-го типу. До групи дослідження увійшли 112 хворих на ХП поза загостренням з коморбідним ЦД 2-го типу (стадія компенсації/субкомпенсації). До групи порівняння включено 25 пацієнтів з ізольованим ХП поза загостренням.

Пацієнтам проводили бактеріологічне дослідження випорожнень з підрахунком кількості колоній лакто- і біфідобактерій, умовно-патогенної мікрофлори, кишкової палички, гемолітичних та інших патологічних мікроорганізмів (стафілококи, дріжджові грибки тощо) за сучасною модифікацією методики Р. В. Епштейн–Литвак та Ф. Л. Вільшанської.

**Результати.** У групі хворих із ХП дисбіотичні розлади фіксували у 72,0% пацієнтів, а при коморбідності ХП та ЦД 2-го типу – у 84,8% пацієнтів. За коморбідності дисбактеріоз товстої кишки був глибшим, ніж при ізольованому ХП: дисбактеріоз кишечника I ступеня зареєстровано у 56,3% пацієнтів проти 48,0%, а дисбактеріоз кишечника II ступеня – у 28,5% хворих проти 24,0%.

Доведено, що наявність супутнього ЦД 2-го типу поглибило ступінь дисбактеріозу кишечника в 1,83 раза. Результати оцінки стану порушення параметрів мікрофлори товстої кишки і вираженість дисбіозу кишечника свідчать про обтяжувальний характер коморбідного ЦД 2-го типу при ХП.

**Висновки.** У 72,0% пацієнтів з ХП встановлено дисбіотичні розлади товстої кишки I–II ступеня, у той час як при поєднаному перебігу ХП та ЦД 2-го типу – у 84,8%. За наявності коморбідності дисбактеріоз товстої кишки був глибшим, ніж при ізольованому ХП: дисбактеріоз кишечника I ступеня зафіксовано у 56,3% пацієнтів проти 48,0% відповідно, а дисбактеріоз кишечника II ступеня – у 28,5% хворих проти 24,0%.

Доведено, що наявність супутнього ЦД 2-го типу поглибило ступінь дисбактеріозу кишечника в 1,83 раза ( $p < 0,0001$ ). Водночас спостерігали достовірне зниження на 1 порядок вмісту лакто- і біфідобактерій, збільшення кількості кишкової палички та лактозонегативної кишкової палички в 1,52 і 2,59 раза відповідно, а також збільшення вмісту дріжджів, золотистого стафілококу, гемолітичних та умовнопатогенних мікроорганізмів – у 2,56; 2,50; 2,69 і 2,94 раза відповідно.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, мікробіоценоз, цукровий діабет.

## Assessment of Gut Microbiota in Chronic Pancreatitis depending on the presence of Diabetes Mellitus

L. S. Babinets, K. Yu. Kytsai

Almost 15% of persons from 40 to 75 years old suffer from chronic pancreatitis (CP) in combination with metabolic syndrome (MS). Such patients are diagnosed with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus (DM), abdominal obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, hyperuricemia, microalbuminuria, etc.

**The objective:** to determine the state of microbiocenosis (MBC) of the colon in CP depending on the presence of concomitant type 2 DM.

**Materials and methods.** 137 outpatient patients with CP and with/without type 2 DM participated in the study. The study group included 112 patients with CP without exacerbation and with comorbid type 2 DM (compensation/subcompensation stage). The comparison group included 25 patients with isolated CP without exacerbation.

Patients underwent bacteriological examination of stool with counting of the number of lacto- and bifidobacteria colonies, opportunistic microflora, Escherichia coli, hemolytic and other pathological microorganisms (staphylococci, fungi, etc.) according to a modern modification of the R. V. Epshtein-Litvak and F. L. Vilshanska method.

**Results.** In the group of patients with CP, dysbiosis disorders were found in 72.0% of patients, and with comorbidity of CP and type 2 DM – in 84.8% of patients. In case of comorbidity, colon dysbiosis was deeper than in isolated CP: intestinal dysbiosis of degree I was determined in 56.3% of patients versus 48.0%, and intestinal dysbiosis of degree II was found in 28.5% of patients versus 24.0%.

It has been proven that the presence of concomitant type 2 DM aggravated the degree of intestinal dysbiosis by 1.83 times. The results of assessing the state of disorders of colon microflora parameters and the severity of intestinal dysbiosis indicate the aggravating nature of comorbid type 2 DM in CP.

**Conclusions.** In 72.0% of patients with CP, dysbiotic disorders of the large intestine of I–II degree were established, while in cases of combined CP and type 2 DM – in 84.8%. In the presence of comorbidity, colon dysbiosis was deeper than in isolated CP: I degree of intestinal dysbiosis was found in 56.3% of patients versus 48.0%, respectively, and II degree of intestinal dysbiosis was determined in 28.5% of patients versus 24.0%.

It has been proven that the presence of concomitant type 2 DM aggravated the degree of intestinal dysbiosis by 1.83 times ( $p < 0.0001$ ). At the same time, there was a significant decrease by 1 order of magnitude in the content of lacto- and bifidobacteria, an increase in the amount of *E. coli* and lactose-negative *E. coli* by 1.52 and 2.59 times, respectively, as well as an increase in the content of *Candida*, *Staphylococcus aureus*, hemolytic and opportunistic microorganisms – by 2.56; 2.50; 2.69 and 2.94 times, respectively.

**Keywords:** *chronic pancreatitis, microbiocenosis, diabetes mellitus.*

**Х**ронічний панкреатит (ХП) наявний у 15% осіб середньої вікової групи [1–4]. У разі поєднання ХП з метаболічним синдромом (МС) у пацієнтів фіксують порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, артеріальну гіпертензію, абдомінальне ожиріння, порушення ліпідного обміну, гіперурикемію, мікроальбумінурію тощо [3–5].

Завдяки поєднанню екзокринної та ендокринної функцій підшлункова залоза (ПЗ) бере участь у важливих фізіологічних процесах [6, 7]. ПЗ продукує гормони, що є протилежні за дією, взаємопов'язані та утримують гомеостаз [8, 9]. Отже, хвороби ПЗ та ХП – захворювання, які пошкоджують екскреторні та інкреторні відділи ПЗ, що в подальшому спричиняє порушення гомеостазу, метаболічні порушення та розвиток ЦД [1, 3, 5].

Мікрофлора товстої кишки (МФТК) забезпечує гармонійне травлення, впливаючи на розщеплення і засвоєння основних харчових речовин в організмі людини [10–12].

У хворих на ХП часто виявляють дисбіоз кишечника, а саме товстої кишки (ДБК), що клінічно проявляється порушенням кишкової моторики та випорожнення, метеоризмом, мальдигестією та мальабсорбцією та входить до поняття «ентеропанкреатичний синдром» [4, 11–20].

Особливості МФТК при ХП визначають характер порушення всмоктування, розладів дефекації (діареї, закрепку та ін.), мальнутриції, що призводить до імунодефіциту. Ознаками ДБК при ХП є не тільки порушення процесів травлення, а й ослаблення детоксикаційної здатності травного тракту, імовірність інфекційних ускладнень, атопії та алергічних реакцій, збільшення канцерогенної активності [4, 12, 17, 18].

Усе наведене вище спонукало до вивчення стану МФТК при ХП і проведення порівняння з таким при поєднанні ХП і ЦД 2-го типу, адже вивчення складу мікробіоти є важливим у розробленні стратегії менеджменту пацієнтів із коморбідністю ХП і ЦД 2-го типу, а також має місце у профілактиці та прогресуванні цих патологій [21, 22].

**Мета дослідження:** оцінювання мікробіоценозу товстої кишки (МБК) при ХП залежно від наявності ЦД 2-го типу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено і проліковано 137 амбулаторних пацієнтів із ХП та з/без ЦД 2-го типу на базі Центру первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя. Вивчали «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о).

Слід зазначити, що матеріали статті щодо проведення обстежень, лабораторних та наукових досліджень, а також лікування пацієнтів відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком Етичного комітету Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 6 від 02.03.2021 р.). Дослідження проводили відповідно до вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Учасників дослідження було розподілено на дві групи:

- група дослідження – 112 хворих на ХП поза загостренням з коморбідним ЦД 2-го типу (стадія компенсації/субкомпенсації);
- група порівняння – 25 пацієнтів з ізольованим ХП поза загостренням.

Отже, вивчали вплив супутнього ЦД 2-го типу на перебіг клінічних проявів ХП.

Групи були співставними за статтю, віком, тривалістю і складом комплексного лікування ХП на попередніх етапах.

### Критерії включення до дослідження:

- особи чоловічої та жіночої статі віком понад 18 років,
- верифікований ізольований ХП, а також ХП у коморбідності із ЦД 2-го типу за сучасними протоколами,
- можливість хворого виконувати всі інструкції відповідно до дизайну цього дослідження;
- наявність інформованих згод.

### Критерії виключення з дослідження:

- наявність гострого або загострення хронічного захворювання,
- стани суб- або декомпенсації життєво важливих органів і систем (гострий інфаркт міокарда, порушення ритму, прогресуюча ішемічна хвороба серця), декомпенсований ЦД, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт,
- гостра хірургічна патологія,
- аневризма черевного відділу аорти,
- хронічна ниркова недостатність III–IV стадій,
- вірусні гепатити в активній фазі,
- вагітність,
- артеріальна гіпертензія 3-го ступеня,
- патологія щитоподібної залози,
- онкологічні, гематологічні та психічні захворювання,
- відмова брати участь у проведенні наукового дослідження.



Середній вік пацієнтів з ізольованим ХП становив  $49,33 \pm 11,54$  року, а хворих з ХП та ЦД 2-го типу –  $55,18 \pm 7,33$  року ( $p > 0,05$ ). Середня тривалість коморбідного перебігу ХП і ЦД 2-го типу становила  $8,93 \pm 0,60$  року, а у пацієнтів з ізольованим ХП –  $9,33 \pm 2,04$  року ( $p > 0,05$ ).

Діагноз ХП встановлювали відповідно до клініко-статистичної класифікації, запропонованої ДУ «НДІ гастроентерології НАМН України» 2003 р., а також згідно з Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Діагноз ЦД 2-го типу верифікували відповідно до Наказу МОЗ України від № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу».

При проведенні оцінки стану МБК здійснювали бактеріологічне дослідження випорожнень пацієнтів з підрахунком кількостей колоній лакто- і біфідобактерій, умовнопатогенної мікрофлори (УПМ), кишкової палички, гемолітичних та інших патологічних мікроорганізмів (стафілококи, дріжджові грибки та ін.) за сучасною модифікацією методики Р. В. Епштейн-Литвак та Ф. Л. Вільшанської [23, 24].

Оцінювання результатів дослідження і глибини ДБК проводили за сучасною адаптованою загальноприйнятною класифікацією І. Б. Куваєвої, К. С. Ладодо [25]:

I ступінь – зниження кількості біфідобактерій, лактобактерій та *E. coli* на 1–2 порядки;

II ступінь – зменшення кількості біфідо- та лактобактерій на 3–4 порядки, збільшення кількості УПМ (стафілококів, протей), УПМ з гемолітичними властивостями;

III ступінь – виражене зниження вмісту біфідо- і лактобактерій – до  $10^5$ - $10^6$ , поступове збільшення аеробів, УПМ з вираженими агресивними властивостями.

На цій стадії виявляють грибки *Candida*, протей, клемсієлу, ентеробактерії, стафілококи та ін. у значній кількості;

IV ступінь – виражене зниження кількості лактобактерій і *E. coli*, а також відсутність біфідобактерій. Спостерігають накопичення ентеро- і цитотоксинів, виражені зміни кількісних співвідношень облигатних і факультативних мікроорганізмів, а також наявну значну активізацію УПМ.

При проведенні оцінки глибини проявів ДБК враховували кількісні співвідношення між *E. coli* і УПМ наступним чином:

- I ступінь – до 25% вміст УПМ,
- II ступінь – до 50% УПМ,
- III ступінь – до 75% УПМ,
- IV ступінь – до 100%.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері Acer X193W з використанням електронних таблиць Microsoft Excel та програми «STATISTICA for Windows 10» (Stat Soft Inc, ліцензійний № BXXR303F737429FA-8), використовуючи критерій Стьюдента (t). Достовірно вважали імовірність  $p \geq 95,0\%$  (0,95), тобто ризик похибки становив менше 5,0% (0,05).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

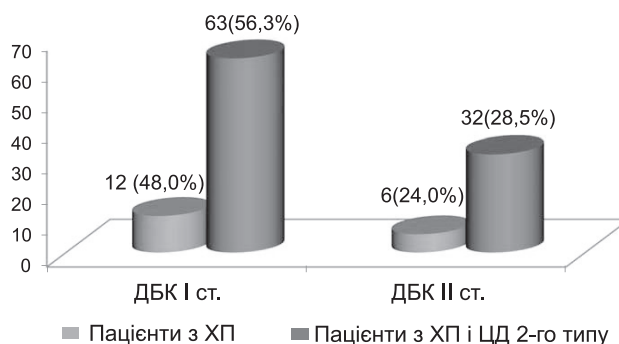
При обстеженні пацієнтів з ізольованим ХП на наявність ДБК прояви дисбіозу різного ступеня вираженості спостерігали у 72,0% пацієнтів даної групи, а при ХП та супутньому ЦД 2-го типу – у 84,8%. У досліджуваних пацієнтів спостерігали ДБК I–II ст., оскільки вони були поза загостренням ХП. ДБК I ст. фіксували у 63 (56,3%) хворих із ХП та ЦД 2-го типу проти 12 (48,0%) пацієнтів з таким станом МФТК групи хворих з ізольованим ХП ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). У 32 (28,5%) пацієнтів із ХП та ЦД 2-го типу зафіксовано ДБК II ст. проти 6 (24,0%) хворих на ХП без супутнього ЦД 2-го типу ( $p < 0,05$ ).

Отже, зазначені результати свідчать про обтяжливий вплив супутнього ЦД 2-го типу на глибину дисбіозу у пацієнтів із ХП.

Під час проведення оцінки результатів посівів фекальних мас у хворих із ХП та ЦД 2-го типу виявлено статистично значущу відмінність досліджуваних параметрів щодо таких у групі контролю ( $p < 0,05$ ). Слід відзначити, що формування ДБК у досліджуваних хворих відбувалося переважно за рахунок:

- зниження кількості біфідо- та лактобактерій –  $(2,43 \pm 0,79) \times 10^5$  lg КУО/г і  $(2,66 \pm 0,85) \times 10^4$  lg КУО/г проти  $(1,18 \pm 0,47) \times 10^8$  lg КУО/г і  $(4,75 \pm 0,99) \times 10^6$  lg КУО/г відповідно,
- збільшення кількості дріжджових грибків на 2 порядки –  $(7,43 \pm 0,85) \times 10^4$  lg КУО/г проти  $(7,30 \pm 0,94) \times 10^2$  lg КУО/г, кишкової палички і лактозонегативної кишкової палички на 2 і 3 порядки відповідно –  $(4,10 \pm 0,64) \times 10^8$  lg КУО/г і  $(3,07 \pm 0,34) \times 10^6$  lg КУО/г проти  $(1,06 \pm 0,49) \times 10^6$  lg КУО/г і  $(2,70 \pm 0,84) \times 10^3$  lg КУО/г відповідно, золотистого стафілококу на 1 порядок  $(6,10 \pm 0,92) \times 10^3$  lg КУО/г проти  $(1,45 \pm 0,30) \times 10^2$  lg КУО/г, УМП на 4 порядки  $(3,79 \pm 0,50) \times 10^6$  lg КУО/г проти  $(3,70 \pm 0,95) \times 10^2$  lg КУО/г;
- наявність / збільшення гемолітичних мікроорганізмів на 1 порядок  $(2,77 \pm 0,76) \times 10^3$  lg КУО/г проти  $(0,33 \pm 0,10) \times 10^2$  lg КУО/г.

Також було встановлено, що наявність коморбідного ЦД 2-го типу спричинило поглиблення ступеня вираженості ДБК в 1,83 разу –  $0,95 \pm 0,07$  ст. проти



**Порівняльний аналіз груп пацієнтів із ХП залежно від наявності ЦД 2-го типу (за кількістю і відсотковим складом пацієнтів із ДБК)**



1,74±0,09 ст. (p<0,0001) у пацієнтів із ХП. Водночас спостерігали:

- достовірне зменшення кількості лакто- і біфідобактерій на 1 порядок (2,66±0,85) × 10<sup>4</sup> lg КУО/г і (2,43±0,79) × 10<sup>5</sup> lg КУО/г проти (3,61±0,40) × 10<sup>5</sup> lg КУО/г і (3,69±0,40) × 10<sup>6</sup> lg КУО/г відповідно,

- збільшення кишкової палички і лактозонегативної кишкової палички – у 1,52 і 2,59 раза відповідно (4,10±0,64) × 10<sup>8</sup> lg КУО/г і (3,07±0,34) × 10<sup>6</sup> lg КУО/г проти (1,69±0,25) × 10<sup>8</sup> lg КУО/г і (1,20±0,16) × 10<sup>6</sup> lg КУО/г відповідно; золотистого стафілококу – у 2,50 раза (6,10±0,92) × 10<sup>3</sup> lg КУО/г проти (2,44±0,39) × 10<sup>3</sup> lg КУО/г; УМП – в 2,94 раза (3,79±0,50) × 10<sup>6</sup> lg КУО/г проти (1,29±0,20) × 10<sup>6</sup> lg КУО/г; дріжджів – у 2,56 раза (7,43±0,85) × 10<sup>4</sup> lg КУО/г проти (2,90±0,41) × 10<sup>4</sup> lg КУО/г, гемолітичних мікроорганізмів – у 2,69 раза (2,77±0,76) × 10<sup>3</sup> lg КУО/г проти (1,03±0,25) × 10<sup>3</sup> lg КУО/г (p<0,05–0,0001).

Результати проведеного дослідження (порушення параметрів МФТК і глибина ДБК) свідчать про обтяжувальний характер поєданого перебігу ХП та ЦД 2-го типу, що необхідно враховувати при формуванні програм комплексного лікування, а також під час проведення аналізу ефективності нових програм лікування щодо впливу на виявлені порушення МФТК.

За даними деяких дослідників, при поєданому перебігу ХП та ЦД 2-го типу відзначали зменшення на 40% вмісту кишкової палички. Наше дослідження продемонструвало відсутність значущої кількості лактозонегативної і гемолітичної форм кишкової палички, що свідчить про дисбіоз I–II ступеня за такої

коморбідності. Відсутня значуща кількість патогенних мікроорганізмів не потребує етіотропного бактеріального впливу.

Отже, отримані результати обґрунтовують доцільність включення симбіотичних препаратів до протокольного лікування таких пацієнтів [23, 24].

## ВИСНОВКИ

1. У 72,0% пацієнтів з хронічним панкреатитом встановлено дисбіотичні розлади товстої кишки I–II ступеня, у той час як при поєданому перебігу ХП та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу – у 84,8%. Слід зазначити, що при коморбідності дисбактеріоз товстої кишки був глибшим, ніж при ізольованому ХП: дисбактеріоз кишечника I ступеня фіксували у 56,3% пацієнтів проти 48,0%, а дисбактеріоз кишечника II ступеня – у 28,5% хворих проти 24,0%.

2. Виявлено, що наявність супутнього ЦД 2-го типу збільшило ступінь дисбактеріозу кишечника в 1,83 раза (p<0,0001). Водночас зафіксовано достовірне зниження на 1 порядок вмісту лакто- і біфідобактерій, збільшення кількостей кишкової палички та лактозонегативної кишкової палички в 1,52 і 2,59 раза відповідно, а також збільшення вмісту дріжджів, золотистого стафілококу, гемолітичних та умовнопатогенних мікроорганізмів – у 2,56; 2,50; 2,69 і 2,94 раза відповідно (p<0,05–0,0001).

У перспективі подальших досліджень плануємо запропонувати і науково обґрунтувати програму корекції виявлених дисбіотичних порушень у пацієнтів із ХП у коморбідності з ЦД 2-го типу.

## Відомості про авторів

**Бабінець Лілія Степанівна** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-0560-1943

**Кицай Катерина Юрївна** – д-р філософії, асистент, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; тел.: (097) 243-11-85. *E-mail: kateryna.kytsai@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-9729-2366

## Information about the authors

**Babinets Liliia S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-0560-1943

**Kytsai Kateryna Yu.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; tel.: (097) 243-11-85. *E-mail: kateryna.kytsai@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-9729-2366

## ПОСИЛАННЯ

- Babinets L, Kytsai K. Comparative analysis of the structure and the function of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and metabolic syndrome. *Rom J Diab Nutr Metabol Dis.* 2023;30(3):306-10. doi: 10.46389/rjd-2023-1341.
- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):153-99. doi: 10.1177/2050640616684695.
- Shimizu K, Ito T, Irisawa A, Ohtsuka T, Ohara H, Kanno A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(10):709-24. doi: 10.1007/s00535-022-01911-6.
- Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):322-39. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535.
- Rodrigues-Pinto E, Caldeira A, Soares JB, Antunes T, Carvalho JR, Costa-Maia J, et al. Clube Português do Pâncreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part I). *GE Port J Gastroenterol.* 2019;26(5):346-55. doi: 10.1159/000497388.
- Babinets LS, Kytsai KY, Kotsaba YY, Halabitska IM, Melnyk NA, Semenova IV, et al. Improvement of the complex medical treatment for the patients with chronic biliary pancreatitis. *Wiad Lek.* 2017;70(2):213-6.
- DiMagno EP, DiMagno MJ. Chronic Pancreatitis: Landmark Papers, Management Decisions, and Future. *Pancreas.* 2016;45(5):641-50. doi: 10.1097/MPA.0000000000000599.
- Dominguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(5):455-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000562.
- Chan TT, Tse YK, Lui RN, Wong GL, Chim AM, Kong AP, et al. Fatty Pancreas Is Independently Associated With Subsequent Diabetes Mellitus Development: A 10-Year Prospective Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(9):2014-22.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2021.09.027.
- Membra R, Duggan SN, Ni Chonchubhair HM, Griffin OM, Bashir Y, O'Connor DB, et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic dis-

- ease: A systematic review. *Pancreatol.* 2017;17(6):867-74. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.002.
11. Xu F, Yang C, Tang M, Wang M, Cheng Z, Chen D, et al. The Role of Gut Microbiota and Genetic Susceptibility in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gut Liver.* 2022;16(5):686-96. doi: 10.5009/gnl210362.
12. Schepis T, De Lucia SS, Nista EC, Manilla V, Pignataro G, Ojetti V, et al. Microbiota in Pancreatic Diseases: A Review of the Literature. *J Clin Med.* 2021;10(24):5920. doi: 10.3390/jcm10245920.
13. Frost F, Weiss FU, Sendler M, Kacprowski T, Rühlemann M, Bang C, et al. The Gut Microbiome in Patients With Chronic Pancreatitis Is Characterized by Significant Dysbiosis and Overgrowth by Opportunistic Pathogens. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(9):e00232. doi: 10.14309/ctg.000000000000232.
14. Zhang T, Gao G, Sakandar HA, Kwok LY, Sun Z. Gut Dysbiosis in Pancreatic Diseases: A Causative Factor and a Novel Therapeutic Target. *Front Nutr.* 2022;9:814269. doi: 10.3389/fnut.2022.814269.
15. Pulipati P, Talukdar R. Gut microbiome linked to pancreatitis. *Curr Opin Physiol.* 2021;(23):100470. doi: 10.1016/j.cophys.2021.100470.
16. Gubergrits NB, Mozhyta TL, Byelyayeva NV. Gut microbiota and pancreatic diseases: a microbiome-associated approach in the treatment of chronic pancreatitis. *Herald Pancreatic Club.* 2023;60(3):17-30. doi: 10.33149/vkp.2023.03.03.
17. Fernández-Millán E, Guillén C. Multi-Organ Crosstalk with Endocrine Pancreas: A Focus on How Gut Microbiota Shapes Pancreatic Beta-Cells. *Biomolecules.* 2022;12(1):104. doi: 10.3390/biom12010104.
18. El Kurdi B, Babar S, El Iskandarni M, Bataineh A, Lerch MM, Young M, et al. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(9):e00072. doi: 10.14309/ctg.0000000000000072.
19. Binda C, Gibiino G, Sbrancia M, Coluccio C, Cazzato M, Carloni L, et al. Microbiota in the natural history of pancreatic cancer: from predisposition to therapy. *Cancers.* 2022;15(1). doi: 10.3390/cancers15010001.
20. Liu L, Zhang T, Sui Y, Guanqun Li, Liwei Liu, Tianqi Lu, et al. Gut microbiota affects pancreatic fibrotic progression through immune modulation in chronic pancreatitis. *Microbial Pathogenesis.* 2023;177:106035. doi: 10.1016/j.micpath.2023.106035.
21. Schepis T, De Lucia SS, Nista EC, Manilla V, Pignataro G, Ojetti V, et al. Microbiota in Pancreatic Diseases: A Review of the Literature. *J Clin Med.* 2021;10(24):5920. doi: 10.3390/jcm10245920.
22. Zhang L, Zhan H, Xu W, Yan S, Ng SC. The role of gut mycobiome in health and diseases. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211047130. doi: 10.1177/17562848211047130.
23. Tkach SM, Yuzvenko TYu. Frequency and features of intestinal dysbiosis in patients with obesity and type 2 diabetes. *Clin Endokrynol Endocr Hir.* 2019;2:37-45. doi: 10.30978/CEES-2019-2-37.
24. Tkach SM. The role of probiotics in the correction of intestinal dysbiosis in functional intestinal diseases [Internet]. *Gastroenterol.* 2021;55(1). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/50550>.
25. Sirchak ES, Griga VI, Pichkar YI. Correction of colon dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. 2019;21(5):186-91. doi: 10.26693/jmbs04.05.186.

*Стаття надійшла до редакції 29.02.2024. – Дата першого рішення 07.03.2024. – Стаття подана до друку 12.04.2024*

# Протизапальні та антиоксидантні ефекти рослинних компонентів у комплексній терапії гострого циститу у жінок

М. М. Кочуєва<sup>1</sup>, І. І. Грек<sup>2</sup>, Р. І. Цапенко<sup>3</sup>, Г. І. Кочуєв<sup>4</sup>, В. Б. Кушнір<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

<sup>3</sup>КНП «Консультативно-діагностичний центр» Оболонського району м. Києва

<sup>4</sup>Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету

Загальновідомо, що фітотерапія як метод лікування та профілактики захворювань з використанням лікарських рослин та їх екстрактів позитивно впливає не лише на окремо взятий орган, а й на весь організм в цілому.

**Мета дослідження:** аналіз протизапальних та антиоксидантних ефектів комбінованого рослинного засобу, до складу якого входять такі активні інгредієнти, як рицинова олія (*Castor oil*),  $\alpha$ -пінен, олія м'яти перцевої (*Mentha piperita oil*), екстракт трави кропиви собачої звичайної (*Leonuri cardiacae*), олія ягід ялівцю (*Juniperus oil*), екстракт аммі зубної (*Ammi visnaga*), екстракт квітів ромашки лікарської (*Matricaria chamomilla*), у молодих жінок із гострим циститом (ГЦ).

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 50 амбулаторних хворих на ГЦ жінок віком від 18 до 35 років (середній вік – 25,9±6,1 року). Діагноз встановлювали на підставі скарг, результатів опитувальника оцінки симптомів гострого циститу (ACSS), даних анамнезу, фізикального дослідження та підтверджували лабораторними тестами, проводили клінічний та біохімічний аналізи крові, визначали показники імунного статусу.

Пацієнтки були розподілені на дві групи по 25 осіб у кожній. Групи були співставні за віком, вираженістю клінічної симптоматики та лабораторними показниками. Хворі контрольної групи отримували стандартний курс антибактеріальної терапії протягом 7 днів. Жінки групи втручання додатково приймали комбінований рослинний препарат у дозі 1 капсула двічі на день протягом 30 днів та потім ще 60 днів у дозі 1 капсула 1 раз на день.

Контрольні візити відбувалися через 7 днів після першого та через 1 та 3 міс від початку терапії. Протягом дослідження оцінювали динаміку скарг, результати опитувальника ACSS та лабораторних аналізів сечі, крові, визначали показники імунного статусу та параметрів системи оксидативний стрес–антиоксидантний статус.

**Результати.** Після курсу етіотропного лікування визначено, що середня тривалість симптомів ГЦ у пацієнток контрольної групи була в 1,67 разу довше, ніж у жінок групи втручання ( $p<0,05$ ). Після місячного вживання рослинного комбінованого препарату спостерігалася стабілізація системи антиоксидантного захисту, а саме: показники оксидативного стресу у групі втручання відзначалася достовірно більш позитивною динамікою на відміну від контрольної групи ( $p<0,01$ ); показники антиоксидантної системи досягли норми та мали достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ( $p<0,05$ ). У групі втручання спостерігалася збільшення функціонального резерву фагоцитуючих клітин, визначалося виражене збільшення кількості клітин, здатних до фагоцитозу, поглинальна активність нейтрофілів була також значно більшою, ніж в контрольній групі ( $p<0,05$ ).

Протягом 3-місячного профілактичного курсу лікування фітопрепаратом відсутність повторного захворювання зафіксовано у 96% пацієнток групи втручання на відміну від жінок контрольної групи, де відсутність реінфекції зареєстрована лише у 72% хворих ( $p<0,05$ ).

**Висновки.** Застосування комбінованого рослинного препарату у дозі 1 капсула 2 рази на день додатково до стандартної терапії гострого циститу (ГЦ) у жінок достовірно скорочує тривалість клінічних симптомів і сприяє більш швидкому клініко-лабораторному одужанню. Через 30 днів застосування спостерігається нормалізація показників окиснювального стресу, антиоксидантного захисту та фагоцитарної активності нейтрофілів. Комплексна терапія ГЦ із включенням фітопрепарату протягом 3 міс асоціюється з достовірно меншою кількістю випадків реінфекції сечових шляхів порівняно з лікуванням без фітотерапії.

**Ключові слова:** фітопрепарат, імунітет, оксидативний стрес, гострий цистит, рецидиви.

## Anti-inflammatory and antioxidant effects of plant components in complex therapy for acute female cystitis

М. М. Kochuieva, I. I. Hrek, R. I. Tsapenko, H. I. Kochuiev, V. B. Kushnir

It is well known that phytotherapy as a method of treatment and prevention of diseases with the use of medicinal plants and their extracts has a positive effect not only on the organ, but also on the whole body as a whole.

**The objective:** to analyze the anti-inflammatory and antioxidant effects of a combined herbal remedy, which includes such active ingredients as castor oil (*Castor oil*),  $\alpha$ -pinene, peppermint oil (*Mentha piperita oil*), extract of common nettle grass (*Leonuri cardiacae*), juniper berry oil (*Juniperus oil*), Ammi dental extract (*Ammi visnaga*), chamomile flower extract (*Matricaria chamomilla*), in young women with acute cystitis (AC).

**Materials and methods.** 50 outpatient women with AC aged 18 to 35 years (average age – 25.9±6.1 years) took part in the study. The diagnosis was established on the basis of complaints, the results of the acute cystitis symptom score (ACSS), anamnesis data, physical examination and was confirmed by laboratory tests, clinical and biochemical blood tests were performed, and indicators of immune status were determined.

The patients were divided into two groups of 25 people each. The groups were comparable in terms of age, severity of clinical symptoms, and laboratory parameters. Patients of the control group received a standard course of antibacterial therapy for 7 days. Women in the main group additionally took the combined herbal preparation at a dose of 1 capsule twice a day for 30 days and then for another 60 days at a dose of 1 capsule once a day.

Follow-up visits were in 7 days after the first and 1 and 3 months after the start of therapy. During the study, the dynamics of complaints, the results of the ACSS questionnaire and laboratory analyzes of urine and blood were evaluated, and indicators of immune status and parameters of the oxidative stress-antioxidant status system were determined.

**Results.** After a course of etiotropic treatment it was determined that the average duration of AC symptoms in patients of the control group was 1.67 times longer than in women of the main group ( $p<0.05$ ). After a month of using the combined herbal preparation, stabilization of the antioxidant protection system was observed, namely: indicators of oxidative stress in the main group were significantly more positive than in the control group ( $p<0.01$ ); indicators of the antioxidant system reached the norm and had significant differences compared to the control group ( $p<0.05$ ). In the main group, an increase in the functional reserve of phagocytic cells was observed, a pronounced increase in the number of cells capable of phagocytosis was determined, and the absorptive activity of neutrophils was also significantly greater than in the control group ( $p<0.05$ ).

During the 3-month prophylactic course of treatment with the herbal preparation, the absence of recurrent disease was found in 96% of patients in the main group, in contrast to women in the control group, where the absence of reinfection was determined in only 72% of patients ( $p<0.05$ ).

**Conclusions.** The use of a combined herbal preparation in a dose of 1 capsule 2 times a day in addition to the standard therapy of acute cystitis (AC) in women reliably shortens the duration of clinical symptoms and promotes faster clinical and laboratory recovery. After 30 days of use there is a normalization of indicators of oxidative stress, antioxidant protection and phagocytic activity of neutrophils. Complex therapy of AC with the inclusion of herbal medicine for 3 months is associated with significantly fewer cases of reinfection of the urinary tract compared to treatment without herbal therapy.

**Keywords:** *herbal medicine, immunity, oxidative stress, acute cystitis, relapses.*

Інфекції сечовивідних шляхів – найбільш поширені бактеріальні інфекції, які вражають людську популяцію [1–3]. Гострі цистити значно частіше розвиваються у жінок. Проте у здорових жінок сечовий міхур має виражену резистентність, яка обумовлена низкою антибактеріальних механізмів, що діють постійно й ефективно, – гормонально залежним виробленням захисних мукоідів слизовою оболонкою, глікозаміноглікановим шаром, секреторним IgA, що виробляється лімфоїдною тканиною підслизових структур. Крім того, сеча може містити специфічні та неспецифічні інгібітори росту бактерій, а неушкоджений уротелій має значну антиколонізаційну та фагоцитарну активність [4–6].

Жоден патологічний стан не розвивається без збільшення активних форм кисню з наростанням оксидативного стресу та системної запальної відповіді. Оксидативний стрес в організмі людини, як стан дисбалансу між оксидантними та антиоксидантними процесами, може бути як причиною, так і наслідком багатьох захворювань. У зв'язку з цим визначення маркерів окисного стресу та запалення, а також їх антагоністів, – протизапальних маркерів та факторів антиоксидантного захисту, може мати важливе значення при оцінюванні перебігу багатьох як інфекційних, так і неінфекційних, патологій. При інфекційних захворюваннях запальні процеси та порушення у системі оксидативний стрес – антиоксидантний захист (ОС–АОЗ) розвиваються більш стрімко і при досягненні високої активності спричинюють довготривалі негативні наслідки [7–10].

Інфекції сечової системи, зокрема і гострий цистит (ГЦ), спостерігаються у всіх вікових групах. Це захворювання є не тільки серйозною медичною, а й важливою соціально-економічною проблемою, актуальність якої зумовлена збільшенням числа хворих з латентним перебігом (асимптомна бактеріурія), її прогресуючим характером, періодичними змінами мікробного спектра

та досить частими рецидивами. За наявності провокуючих факторів захворювання схильне до рецидиву, особливо за відсутності адекватної терапії та профілактики [11–16]. Оскільки тривале застосування антибіотиків та уроантисептиків з протирецидивною метою обмежене (особливо коли немає явних та однозначних факторів ризику), актуальним є вивчення можливості застосування з цією метою рослинних препаратів.

Однією з основних переваг фітотерапії є мінімальна кількість побічних реакцій та небажаних лікарських взаємодій, а також можливість тривалого застосування. Позитивним є те, що антибактеріальні ефекти фітопрепаратів не спричиняють дисбактеріозів. Водночас є також ефект синергізму, а саме – здатність посилювати дію одного компонента фітопрепарату іншим. На цьому принципі заснований склад фітозборів та багатокомпонентних рослинних засобів.

Комбінований продукт рослинного походження Флавія містить такі активні інгредієнти, як рицинова олія (*Castor oil*),  $\alpha$ -пінен, олія м'яти перцевої (*Mentha piperita oil*), екстракт трави кропиви собачої звичайної (*Leonuri cardiacae*), олія ягід ялівцю (*Juniperus oil*), екстракт аммі зубної (*Ammi visnaga*), екстракт квітів ромашки лікарської (*Matricaria chamomilla*). Флавія є додатковим джерелом біологічно активних речовин рослинного походження, зокрема келіну і віснагіну, які містять аммі зубна.

Рослинний комплекс Флавія має антибактеріальні властивості, які проявляються у трьох механізмах дії.

- *антибіотико-потенціюючий.* Альфа-пінен підвищує чутливість до антибіотиків більш ніж у 500 разів завдяки підвищенню проникності клітинної мембрани *E.coli* [32] та пригніченню ефлюксних pomp (не дає бактерії вивести антибіотик з клітини) [31–33]. М'ята [34, 35], ромашка [37] та рицинова олія [36, 38] збільшують проникність клітинних мембран бактерій для антибіотика.



- *власна антибактеріальна дія компонентів*. Ефірні олії м'яти [1, 35], ялівцю [40], екстракт аммі зубної [39], пустирника [41] та рицинова олія [42] руйнують різні шари цитоплазматичної мембрани та дестабілізують мікробну мембрану *E.coli*. Антимікробні пептиди рицинової олії та  $\alpha$ -пінен створюють пори в бактеріальній клітинній мембрані (зокрема *E.coli*), що призводить до осмолісису бактерії [32, 42].
- *дія проти біоплівки бактерій*, що досягається завдяки м'яті [43, 44] та ромашці [24].

Аммі у складі Флавії покращує гуморальний імунітет та стимулює продукцію антитіл В-клітинами, тобто має імуностимулюючу дію [17, 45, 46]. Така активність може бути корисна для нейтралізації та елімінації деяких антигенів, особливо при імунodefіцитах [46].

Олія м'яти у складі Флавії впливає на кальцієві канали та спричиняє спазмолітичний вплив на гладенькі м'язи сечовивідних шляхів [47]. Діуретичною дією володіє ялівець, який стимулює діурез з другого дня вживання, збільшуючи виділення сечі без втрати електrolітів [27].

Протизапальна дія Флавії забезпечується завдяки ялівцю та  $\alpha$ -пінену, які знижують утворення ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та TNF- $\alpha$  у макрофагах [27, 31], а ромашка запобігає підвищенню рівнів ІЛ-6, TNF- $\alpha$  та С-реактивного білка у крові [23].

**Мета дослідження:** вивчення протизапальних та антиоксидантних ефектів комбінованого рослинного препарату Флавія у молодих жінок із ГЦ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження було залучено 50 пацієнок віком від 18 до 35 років (середній вік – 25,9 $\pm$ 6,1 року) з ГЦ. Усі жінки перебували на амбулаторному лікуванні. Тривалість захворювання на момент включення у дослідження становила від кількох годин до 5 діб. У всіх хворих епізод ГЦ стався уперше в житті.

*Критерії включення до дослідження:*

- вік від 18 до 35 років,
- наявність клінічних проявів циститу та відповідного анамнезу захворювання,
- відсутність обструктивних уropатій та нейрогенних розладів сечовипускання,
- відсутність алергічних реакцій на антибіотики,
- відсутність вагітності та менструації,
- тривалість захворювання – до 5 діб з моменту виникнення симптомів,
- інформована згода пацієнтки.

Діагноз встановлювали на підставі скарг, результатів опитувальника ACSS, даних анамнезу, фізикального дослідження та підтверджували протягом наступних днів лабораторними тестами (загальний аналіз сечі, посів сечі на мікрофлору, аналіз сечі за Нечипоренком).

Усім досліджуваним проводили клінічний та біохімічний аналізи крові, визначали показники імунного статусу (циркулюючі імунні комплекси – ЦІК, фагоцитарне число – ФЧ, фагоцитарний індекс – ФІ, індекс завершеності фагоцитозу – ІЗФ, визначення спонтанного і стимульованого відновлення нейтрофілами нітросинього тетразолію – НСТсп та НСТст).

Для оцінювання параметрів системи ОС–АОЗ використовувались наступні параметри сироватки крові:

- рівні активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) та дієнових кон'югатів (ДК),
- активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КАТ),
- загальна антиоксидантна активність (ЗААК).

Лабораторні дослідження проводили на першому візиті, через 7 та 30 діб.

Перед початком терапії пацієнти були випадковим чином розподілені у дві групи спостереження по 25 осіб. Обидві групи були співставні за віком, вираженістю клінічної симптоматики та лабораторними показниками. Жінки першої групи (група контролю) в якості лікування отримували стандартний емпіричний курс антибактеріальної терапії протягом 7 днів з використанням нітрофурантоїну у дозі 100 мг 4 рази на добу. Пацієнтки другої групи (група втручання) додатково приймали комбінований рослинний препарат Флавія у дозі 1 капсула 2 рази на день протягом 30 днів та потім ще 60 днів у дозі 1 капсула 1 раз на день.

Контрольні візити відбувалися через 7 днів після першого (з метою визначення безпосередніх результатів лікування) та через 1 та 3 міс від початку терапії. Для визначення швидкості регресії симптоматики та динаміки впливу захворювання на якість життя пацієнтів пропонувалося кожного дня протягом етіотропної терапії (7 діб) заповнювати опитувальник оцінки симптомів гострого циститу – ACSS (частина В). Дослідження систем імунного запалення проводили двічі – до початку лікування та через 30 діб, а ОС-АОЗ трічі – до початку лікування, на 7 та 30 дні.

Терапевтичний ефект у процесі лікування оцінювали після антибіотикотерапії, через 30 діб спостереження та за кінцевим результатом через 90 діб. Одним із основних показників ефективності лікування вважали відсоток рецидивів та повторних захворювань протягом 3 міс. Статистичне оброблення результатів проводили за допомогою пакета програм Microsoft Office 2007.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У досліджуваних хворих спостерігалися наступні клініко-лабораторні прояви захворювання:

- дизуричні розлади фіксували у всіх хворих (ургентні позиви – 96%, печіння при сечовипусканні – 100%, відчуття відсутності повного випорожнення – 90%);
- больовий синдром (біль внизу живота) фіксували у 42 (84%) пацієнок;
- лейкоцитурія у загальному клінічному аналізі сечі та при дослідженні за Нечипоренком (більше 2000 лейкоцитів у мл) відзначалася у 100% хворих;
- еритроцитурія (3 і більше еритроцитів у полі зору у клінічному аналізі сечі та понад 1000 еритроцитів в 1 мл за Нечипоренком) зафіксовано у 28 (56%) хворих;
- лейкоцитоз крові та підвищення ШОЕ більш ніж 15 мм/год було виявлено у 17 (34%) пацієнок;
- підвищення рівня С-реактивного протеїну зафіксовано у 14 (28%) хворих;

Водночас біохімічні показники крові (білірубін, сечовина, креатинін, електроліти, цукор) не мали відхилень від норми у всіх досліджуваних. Субфебрильна температура протягом перших днів зафіксована у 5 (10%) пацієнток. Середній загальний бал за опитувальником ACSS за типовими симптомами становив  $14,3 \pm 4$  бала, а за розділом якості життя –  $5 \pm 2,9$  бала, що свідчило про високу вираженість симптомів ГЦ та їх суттєвий вплив на повсякденну та соціальну активність пацієнток.

Були виділені основні збудники захворювання:

- *E. coli* – у 37 (74%);
- *St. saprophyticus* – у 3 (6%);
- *Proteus spp.* – в 1 (2%);
- *Klebsiella spp.* – у 3 (6%);
- *E. faecalis* – у 6 (12%).

Показники перекисного окислення ліпідів свідчили про досить виражений оксидативний стрес (середні рівні ТБК-АП –  $4,95 \pm 1,15$  мкмоль/л; ДК –  $21,92 \pm 2,72$  ммоль/л) та пригнічення антиоксидантних (АО) систем крові (середні показники КАТ –  $2,91 \pm 0,51$  од/л и СОД –  $3,05 \pm 0,54$  од/л).

Стан імунного статусу вказував на активний перебіг інфекційного процесу, що проявлялося у підвищенні рівнів ЦІК ( $114 \pm 21,73$ ), ФІ ( $76 \pm 7,36\%$ ) та ФЧ ( $3,05 \pm 0,54$ ). Також визначали підвищення показників кисневозалежного метаболізму та фагоцитозу нейтрофілів периферичної крові – НСТсп становив  $17,08 \pm 6,95$  кл., а НСТст –  $47,9 \pm 14,56$  кл. Однак досить низькі показники ІЗФ ( $1,01 \pm 0,07$ ) та індексу стимуляції (ІС) тесту з нітросинім тетразолієм ( $3,3 \pm 1,74$ ) вказували на недостатність функціонального стану фагоцитуючих клітин (зниження метаболічного потенціалу з утворенням активних форм кисню фагоцитів та виснаження кисневих механізмів бактерицидних можливостей цих клітин).

Після проведення курсу етіотропного лікування у пацієнток обох груп не виявлено клінічних та лабораторних ознак циститу. Після порівняльній характеристиці двох режимів терапії спостерігали достовірне скорочення терміну зникнення симптоматики ГЦ у пацієнток групи втручання, які отримували у комплексному лікуванні Флавію. Згідно з щоденними даними опитувальника ACSS (протягом 7 днів антибактеріальної терапії), наприкінці 3-ї доби терапії у групі втручання відсутність дизуричних розладів зафіксовано у 22 (88%) пацієнток, а в контрольній групі – лише у 12 (48%) жінок ( $p < 0,01$ ). Середня тривалість симптомів ГЦ у контрольній групі була в 1,67 раза довше, ніж у групі втручання (рис. 1).

Оскільки сама антибактеріальна терапія є одним із факторів розвитку та посилення окисного стресу [28–30], то не дивно, що через 7 днів лікування показники ліпопероксидації не зазнали суттєвих змін та не мали достовірних відмінностей між обома групами та з рівнями на початку терапії. Проте у групі пацієнток, які отримували Флавію, відзначено тенденцію до зниження окисного стресу. Середній рівень відсотка динаміки ТБК-АП становив  $-3,48 \pm 7,28\%$ . У пацієнток контрольної групи, які отримували стандартну терапію, він мав тенденцію до збільшення і становив  $1,81 \pm 9,18\%$ .

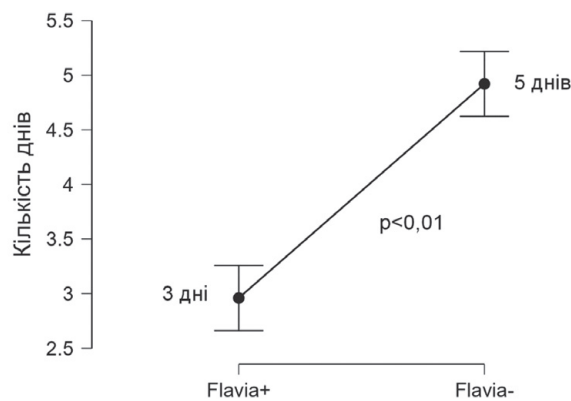


Рис. 1. Середня тривалість симптомів гострого циститу у групах порівняння

Антиоксидантні властивості крові у хворих жінок з ГЦ після 7-денного курсу лікування також не мали достовірних відмінностей від таких на початку терапії та між групами порівняння, але динаміка у групах була різноспрямованою. У пацієнтів контрольної групи динаміка рівнів КАТ, СОД та ЗААК мала тенденцію до зниження, у той час як у пацієнток групи втручання спостерігали позитивну динаміку (рис. 2). Ознаки фагоцитарної та киснезалежної мікробіцидної активності нейтрофілів за період стандартного лікування між групами порівняння були співставними, однак відсоток динаміки показника резерву мікробіцидної активності нейтрофілів крові (індексу стимуляції – ІС) у тесті з нітросинім тетразолієм був достовірно вищим у пацієнтів групи втручання ( $12,44 \pm 17,04\%$ ), що було ознакою незадовільного стану бактерицидної властивості клітин контрольної групи ( $-4,01 \pm 32,24\%$ ) ( $p = 0,01$ ).

Наступний плановий скринінг через 30 днів від початку терапії мав на меті насамперед відслідкувати рецидиви і динаміку стану фагоцитарної та АО систем. За 30-денний період спостереження у контрольній групі пацієнток, які приймали Флавію, не зафіксовано жодного випадку рецидивів (повторна поява симптомів захворювання протягом 10 днів від моменту діагностики та початку лікування) та повторних випадків ГЦ (реінфекції). В основній групі у 5 (20%) пацієнток було зафіксовано випадки реінфекції.

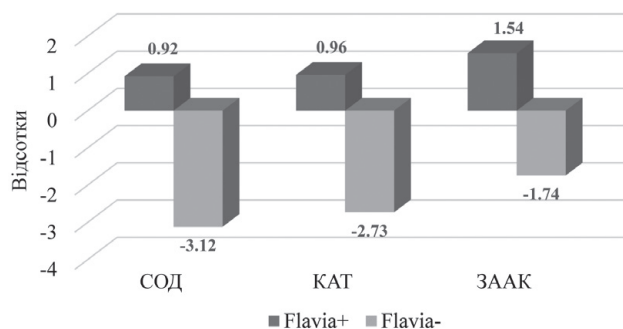
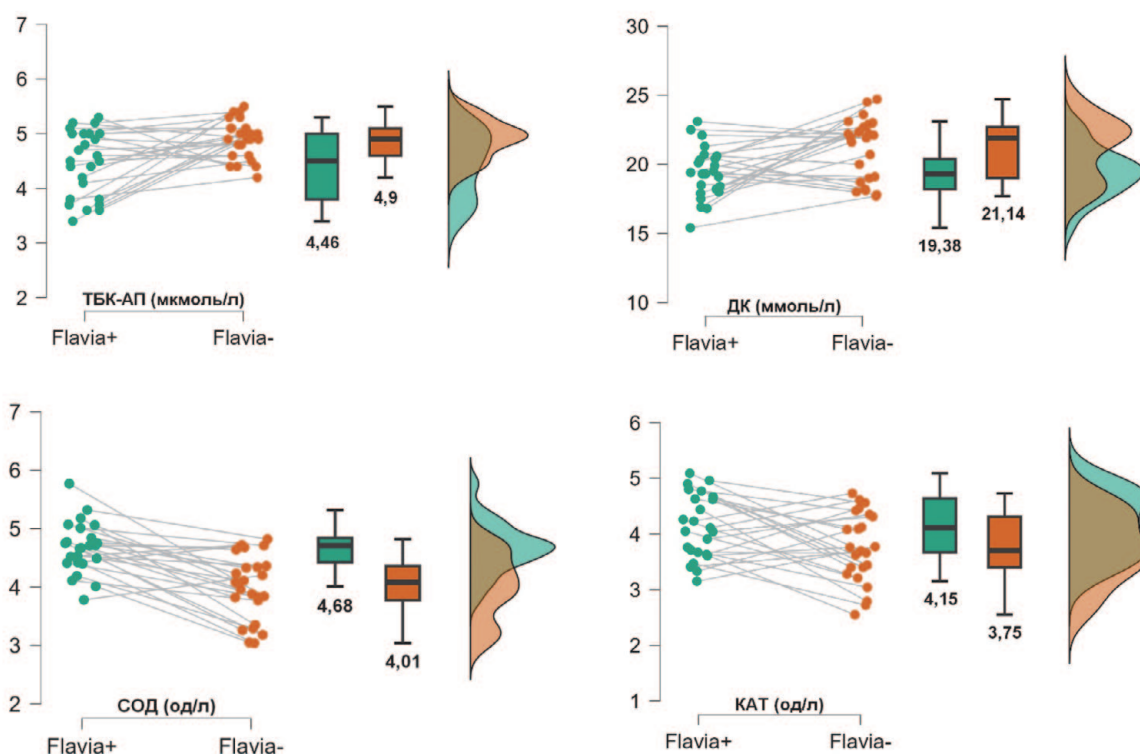


Рис. 2. Відсоток динаміки показників антиоксидантного захисту після 7-денної терапії (СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза; ЗААК – загальна антиоксидантна активність)



**Рис. 3. Порівняння середнього рівня показників перекисного окиснення ліпідів (ТБК-АП та ДК) та АОЗ (СОД та КАТ) між досліджуваними групами через 1 міс спостереження по кожному параметру (p<0,05)**

За результатами додаткового бакпосіву сечі у всіх випадках реінфекції збудником була *E. coli*. Цим хворим було призначено препарати цефподоксиму – 200 мг 2 рази на день протягом 7 днів та Флавію за схемою, яку отримували пацієнти групи втручання.

Після місячного вживання рослинного комбінованого препарату Флавія спостерігалася стабілізація системи ОС–АОЗ. Показники ОС у групі втручання мали достовірно більшу позитивну динаміку на відміну від контрольної групи (p<0,01) та у більшості досліджуваних визначалися у межах норми; показники антиоксидантної системи досягли норми та мали достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05), що свідчило про потужний антиоксидантний ефект препарату Флавія (рис. 3).

Найкращу відповідь на 30-денний курс Флавією мали показники метаболічної (мікробіоцидної) та фагоцитарної активності нейтрофілів. Зокрема у повному обсязі відновилася активність НАД(Ф)Н оксидази та функція «респіраторного вибуху», про що свідчили показники стимульованого НСТ-тесту. Після стимуляції нейтрофілів трипсином динаміка показника кількості позитивних клітин у групі втручання була вище в 1,34 рази, що було ознакою збільшення функціонального резерву фагоцитуючих клітин. Динаміка індексу стимуляції також підтверджувала більший резерв бактерицидної активності нейтрофілів у групі пацієнтів, які приймали Флавію. Ці дані також можна розцінювати як ознаку слабкої стимуляції нейтрофілів в контрольній групі стандартної терапії та недостатнього відновлення клітинного метаболізму, який

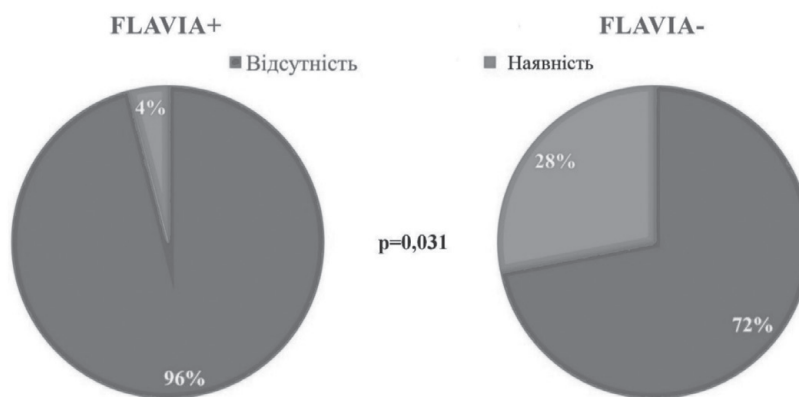
забезпечує кисневий вибух – основний механізм протимікробного захисту.

Порівняльна оцінка показників фагоцитозу групи втручання свідчить, що у них вже після 30 діб застосування Флавії відзначалося підвищення показників фагоцитарної активності достовірно більше проти контрольної групи. Зокрема фіксували виражене збільшення кількості клітин, здатних до фагоцитозу, поглинальна активність нейтрофілів була також значно більшою, ніж в контрольній групі. Здатність нейтрофілів повноцінно перетравлювати патоген була також вищою у пацієнтів, які протягом місяця приймали Флавію, що також підтверджувалося результатами НСТст-тесту (таблиця).

Через 90 діб спостереження оцінювали частоту рецидивів та реінфекції. Порівняння ефективності стан-

**Порівняння середніх показників фагоцитарної активності нейтрофілів та НСТ-тесту у хворих на гострий цистит після 1 міс спостереження**

Показник	Група втручання, n=25	Група контролю, n=25	p
ФЧ, %	3,49±0,35	3,17±0,42	0,004
ФІ	81,04±6,82	76,8 ±6,14	0,02
ІЗФ	1,16±0,05	1,11±0,06	0,003
НСТсп, %	9,48±2,04	9,84±2,59	0,49
НСТст, %	63,84±8,9	47,64±7,41	<0,001
ІС	6,96±1,37	5,09±1,24	<0,001



**Рис. 4. Порівняння показника наявності рецидивів та реінфекцій протягом 3 міс спостереження у досліджуваних групах**

дартної терапії та стандартної терапії у поєднанні з Флавією за критерієм «наявності рецидивів циститу та реінфекцій» представлено на рис. 4. Наведені дані свідчать про достовірне зниження частоти рецидивів циститу та реінфекцій у пацієнтів, які отримували Флавію з метою профілактичного лікування протягом 3 міс порівняно з пацієнтами, які не отримували Флавію ( $p<0,05$ ). Протягом 3-місячного профілактичного курсу лікування Флавією відсутність повторного захворювання зафіксовано у 96% пацієнтів групи втручання (лише в однієї жінки був зареєстрований епізод реінфекції) на відміну від контрольної групи, де відсутність реінфекції зареєстрована лише у 72% хворих протягом аналогічного періоду спостереження. Рецидиви не зареєстровані у жодної пацієнтки груп дослідження.

Отже, призначення комплексного фітопрепарату Флавія жінкам з ГЦ асоціюється з більш швидким клініко-лабораторним одужанням і профілактикою рецидивів та реінфекції, зниженням активності системної запальної відповіді, гармонізацією систем ОС та АОЗ, стимуляцією клітинної ланки імунної системи у вигляді підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування хворими на гострий цистит (ГЦ) жінками комбінованого рослинного препарату Флавія

у дозі 1 капсула двічі на день додатково до стандартної терапії, навіть протягом тижня, достовірно скорочує тривалість клінічних симптомів і сприяє більш швидкому клініко-лабораторному одужанню.

2. Вживання комплексного фітопрепарату Флавія протягом місяця додатково до стандартної антибактеріальної терапії ГЦ у молодих жінок супроводжується статистично більш значущою позитивною динамікою показників окислювального стресу та антиоксидантного захисту.

3. Найбільш чутливою до комплексної терапії ГЦ з використанням Флавії є система фагоцитарного захисту, яка демонструє достовірно більшу динаміку саме показників фагоцитарного числа, фагоцитарного індексу, індексу завершеності фагоцитозу, стимульованого відновлення нейтрофілами нітросинього тетразолію та індексу стимуляції вже через 30 днів застосування.

4. Комплексна терапія гострого циститу із включенням фітопрепарату Флавія протягом 3 міс асоціюється з відсутністю рецидивів захворювання та достовірно меншою кількістю випадків реінфекції сечових шляхів порівняно з лікуванням без включення фітотерапії.

5. Рослинний комплекс Флавія – це рослинний уроантисептик з потужними імуномодуючими властивостями для ефективного лікування гострих та рецидивуючих інфекцій сечовивідних шляхів, який потенціює дію антибіотиків.

## Відомості про авторів

**Кочуєва Марина Миколаївна** – д-р мед. наук, проф., професор кафедри 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

**Цапенко Роман Іванович** – лікар-уролог, КНП «Консультативно-діагностичний центр» Оболонського району м. Києва; тел.: (067) 574-61-81

**Кочуєв Геннадій Іванович** – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної практики – сімейної медицини навчально-наукового інституту післядипломної освіти, Харківський національний медичний університет; тел.: (050) 303-06-11. *E-mail: docentik1961@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1039-7489

**Кушнір Василь Борисович** – канд. мед. наук, доц., кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна; тел.: (096) 621-39-89. *E-mail: dikaryok@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0545-6838



## Information about the authors

**Kochuieva Maryna M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Therapy, Age-Associated Diseases and Diabetology, Shupyk National Healthcare University 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

**Tsapenko Roman I.** – MD, Urologist, Municipal Non-Commercial Enterprise “Consultative and Diagnostic Center”, Kyiv; tel.: (067) 574-61-81

**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

**Kushnir Vasyl B.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University; tel.: (096) 621-39-89. *E-mail: dikaryok@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0545-6838

## ПОСИЛАННЯ

- Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary Tract Infection. *Ann Int Med.* 2017;167(7):49-64. doi: 10.7326/AITC201710030.
- Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio.* 2020;11(2):e00218-20. doi: 10.1128/mBio.00218-20.
- Chenoweth CE. Urinary Tract Infections: 2021 Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2021;35(4):857-70. doi: 10.1016/j.idc.2021.08.003.
- Jackson AR, Ching CB, McHugh KM, Becknell B. Roles for urothelium in normal and aberrant urinary tract development. *Nat Rev Urol.* 2020;17(8):459-68. doi: 10.1038/s41585-020-0348-2.
- Dalghi MG, Montalbetti N, Caratino MD, Apodaca G. The Urothelium: Life in a Liquid Environment. *Physiol Rev.* 2020;100(4):1621-705. doi: 10.1152/physrev.00041.2019.
- Williams NA, Barnard L, Allender CJ, Bowen JL, Gumbleton M, Harrah T, et al. Evidence of Nonuniformity in Urothelium Barrier Function between the Upper Urinary Tract and Bladder. *J Urol.* 2016;195(3):763-70. doi: 10.1016/j.juro.2015.10.066.
- Ener K, Keske M, Aldemir M, Özcan MF, Okulu E, Özyayar A, et al. Evaluation of oxidative stress status and antioxidant capacity in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis: preliminary results of a randomised study. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(8):1297-302. doi: 10.1007/s11255-015-1021-1.
- Allameh Z, Salamzadeh J. Use of antioxidants in urinary tract infection. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(2):79-85. doi: 10.4103/2279-042X.179567.
- Ciragil P, Kurutas EB, Gul M, Kilinc M, Aral M, Guven A. The effects of oxidative stress in urinary tract infection during pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(5):309-11. doi: 10.1155/MI.2005.309.PM
- Xu Z, Elrashidy RA, Li B, Liu G. Oxidative Stress: A Putative Link Between Lower Urinary Tract Symptoms and Aging and Major Chronic Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:812967. doi: 10.3389/fmed.2022.812967.
- Lala V, Leslie SW, Minter DA. Acute Cystitis [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459322/>.
- Frazier RL, Huppman AR. Educational Case: Acute Cystitis. *Acad Pathol.* 2020;7:2374289520951923. doi: 10.1177/2374289520951923.
- Hernández-Hernández D, Ortega-González Y, Padilla-Fernández B, Gutiérrez-Hernández PR, Castro-Díaz DM. Management of Acute Cystitis in the Era of COVID-19. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2023;18(1):10-5. doi: 10.1007/s11884-022-00677-0.
- Amayun I. Adherence to recent antibiotic guidelines for acute uncomplicated cystitis. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2021;33(11):879-85. doi: 10.1097/JXX.0000000000000526.
- Aragona SE, Ciprandi G; Study Group on Urinary Infections: Vasciaveo L, Cantelmi M, Ciavolino G, et al. Acute uncomplicated cystitis management in clinical practice: a nationwide survey. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(3):1097-101. doi: 10.23812/21-159-L.
- Kulchavenya E. Acute uncomplicated cystitis: is antibiotic unavoidable? *Ther Adv Urol.* 2018;10(9):257-62. doi: 10.1177/1756287218783644.
- Khalil N, Bishr M, Desouky S, Salama O. Ammi Visnaga L., a Potential Medicinal Plant: A Review. *Molecules.* 2020;25(2):301. doi: 10.3390/molecules25020301.
- Bhagavathula AS, Mahmoud Al-Khatib AJ, Elnour AA, Al Kalbani NM, Shehab A. Ammi Visnaga in treatment of urolithiasis and hypertriglyceridemia. *Pharmacognosy Res.* 2014;7(4):397-400. doi: 10.4103/0974-8490.167894.
- Kamal FZ, Stanciu GD, Lefter R, Cotea W, Niculaua M, Ababei DC, et al. Chemical Composition and Antioxidant Activity of Ammi visnaga L. Essential Oil. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):347. doi: 10.3390/antiox11020347.
- Ji S, Fattahi A, Raffel N, Hoffmann I, Beckmann MW, Dittrich R, et al. Antioxidant effect of aqueous extract of four plants with therapeutic potential on gynecological diseases; Semen persicae, Leonurus cardiaca, Hedyotis diffusa, and Curcuma zedoaria. *Eur J Med Res.* 2017;22(1):50. doi: 10.1186/s40001-017-0293-6.
- Semwal P, Rauf A, Olatunde A, Singh P, Zaky MY, Islam MM, et al. The medicinal chemistry of Urtica dioica L.: from preliminary evidence to clinical studies supporting its neuroprotective activity. *Nat Prod Bioprospect.* 2023;13(1):16. doi: 10.1007/s13659-023-00380-5.
- Flórez M, Cazón P, Vázquez M. Antioxidant Extracts of Nettle (Urtica dioica) Leaves: Evaluation of Extraction Techniques and Solvents. *Molecules.* 2022;27(18):6015. doi: 10.3390/molecules27186015.
- El Mihaoui A, Esteves da Silva JCG, Charfi S, Candela Castillo ME, Lamarti A, Arnao MB. Chamomile (Matricaria chamomilla L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. *Life (Basel).* 2022;12(4):479. doi: 10.3390/life12040479.
- Sah A, Naseef PP, Kuruniyan MS, Jain GK, Zakir F, Aggarwal G. A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(10):1284. doi: 10.3390/ph15101284.
- Mahendran G, Rahman LU. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on Peppermint (Mentha x piperita L.)-A review. *Phytotherapy research: PTR.* 2020;34(9):2088-139. doi: 10.1002/ptr.6664.
- Markowska-Szczupak A, Wesolowska A, Borowski T, Soloducha D, Paszkiewicz O, Kordas M, et al. Effect of pine essential oil and rotating magnetic field on antimicrobial performance. *Sci Rep.* 2022;12(1):9712. doi: 10.1038/s41598-022-13908-5.
- Gonçalves AC, Flores-Félix JD, Coutinho P, Alves G, Silva LR. Zimbro (Juniperus communis L.) as a Promising Source of Bioactive Compounds and Biomedical Activities: A Review on Recent Trends. *Int J Molecular Sci.* 2022;23(6):3197. doi: 10.3390/ijms23063197.
- Mourzena Á, Gil JA, Mateos LM, Letek M. Novel Methods to Identify Oxidative Stress-Producing Antibiotics. *Methods Mol Biol.* 2021;2296:249-61. doi: 10.1007/978-1-0716-1358-0\_15.
- Mourzena Á, Gil JA, Mateos LM, Letek M. Oxidative Stress-Generating Antimicrobials, a Novel Strategy to Overcome Antibacterial Resistance. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(5):361. doi: 10.3390/antiox9050361.
- Dwyer DJ, Belenky PA, Yang JH, MacDonald IC, Martell JD, Takahashi N, et al. Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of their lethality. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(20):E2100-9. doi: 10.1073/pnas.1401876111.
- Salehi B, Upadhyay S, Erdogan OI, Kumar JA, Jayaweera S, et al. Therapeutic Potential of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Pinene: A Miracle Gift of Nature. *Biomolecules.* 2019;9(11):738. doi: 10.3390/biom9110738.
- Leite-Sampaio NF, Gondim CNFL, Martins RAA, Siyadatpanah A, Norouzi R, Kim B, et al. Potentiation of the Activity of Antibiotics against ATCC and MDR Bacterial Strains with (+)- $\alpha$ -Pinene and (-)-Borneol. *Biomed Res Int.* 2022;2022:8217380. doi: 10.1155/2022/8217380.
- Fontes M, de Araújo B. Potential Antibacterial Action of  $\alpha$ -Pinene. *Med Sci Forum.* 2022;12:11.
- Marwa C, Fikri-Benbrahim K, Ouyahia D, Farah A. African peppermint (Mentha piperita) from Morocco: Chemical composition and antimicrobial properties of essential oil. *J Adv Pharm Technol*

- Res. 2017;8(3):86-90. doi: 10.4103/japtr.JAPTR\_11\_17.
35. Muntean D, Licker M, Alexa E, Popescu I, Jianu C, Buda V, et al. Evaluation of essential oil obtained from *Mentha piperita* L. against multidrug-resistant strains. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2905-2914. doi: 10.2147/IDR.S218141.
36. Hajrah N, Abdul WM, Sabir J, Al-Garni SMS, Sabir M, El-hamidy SMA, et al. Anti-bacterial activity of *Ricinus communis* L. against bacterial pathogens *Escherichia coli* and *Klebsiella oxytoca* as evaluated by Transmission electron microscopy. *Biotechnol Biotechnol Equipment* 2018;32(3):686-91. doi: 10.1080/13102818.2018.1451778.
37. Gamze G. Antimicrobial and toxicity profiles evaluation of the Chamomile (*Matricaria recutita* L.) essential oil combination with standard antimicrobial agents. *Ind Crops & Products* 2018;120:279-85.
38. Jeyaseelan EC, Jashothan PT. In vitro control of *Staphylococcus aureus* (NCTC 6571) and *Escherichia coli* (ATCC 25922) by *Ricinus communis* L. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(9):717-21. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60216-0.
39. Feirouz B, Salima KG. Antibacterial Activity and Chemical Composition of *Ammi visnaga* L. Essential Oil Collected from Boumerdes (Algeria) During Three Periods of the Plant Growth. *J Essential Oil Bearing Plants.* 2014;17(6):1317-28. doi: 10.1080/0972060X.2014.912164.
40. Bouyahyaoui A, Bahri F, Romane A, Höferl M, Wanner J, Schmidt E, et al. Antimicrobial Activity and Chemical Analysis of the Essential Oil of Algerian *Juniperus phoenicea*. *Nat Prod Commun.* 2016;11(4):519-22.
41. Tahmouzi S, Chodsi M. Optimum extraction of polysaccharides from motherwort leaf and its antioxidant and antimicrobial activities. *Carbohydrate Polymers* 2014;112:396-403. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.06.024.
42. Al-Mamun MA, Akter Z, Uddin MJ, Ferdous KM, Hoque KM, Ferdousi Z, et al. Characterization and evaluation of antibacterial and antiproliferative activities of crude protein extracts isolated from the seed of *Ricinus communis* in Bangladesh. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:211. doi: 10.1186/s12906-016-1185-y.
43. Haindongo N, Anyogu A, Ekwelibelem O, Anumudu C, Onyeaka H, et al. Antibacterial and antibiofilm effects of garlic (*Allium sativum*), ginger (*Zingiber officinale*) and mint (*Mentha piperita*) on *Escherichia coli* biofilms. *Food Sci Applied Biotechnol.* 2021;4(2):166-76. doi: 10.30721/fsab2021.v4.i2.146.
44. Sandasi M. Peppermint (*Mentha piperita*) inhibits microbial biofilms in vitro. *South African J Botany.* 2011;77:80-5.
45. Daoudi A, Aarab L, Abdel-Sattar E. Screening of immunomodulatory activity of total and protein extracts of some Moroccan medicinal plants. *Toxicol Ind Health.* 2013;29(3):245-53. doi: 10.1177/0748233711430972.
46. Ez-zahir A, Lahna A, Marnissi F, Oudghiri M, Naya A. Immuno-Modulatory, Anti-Psoriatic Effects and Furanochromone (Khellin and Visnagin) Contents of *Ammi Visnaga* (L.) Hydroethanolic Extract. *Biomed Pharmacol J.* 2022;15(3):1623-35. doi: 10.13005/bpj/2500.
47. Anokhina GA. The role of dietary nutrition and phytotherapy in the prevention and treatment of CKD. *Kidneys Phytother Urol Nephrol.* 2013;2:36-41.

*Стаття надійшла до редакції 20.03.2024. – Дата першого рішення 25.03.2024. – Стаття подана до друку 22.04.2024*

# Інсулінорезистентність при системному червоному вовчаку

**В. М. Ждан, М. В. Ткаченко, М. Ю. Бабаніна, Г. В. Волченко, Є. М. Кітура, І. В. Іваницький**  
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

**Мета дослідження:** аналіз частоти інсулінорезистентності (ІР) у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), вивчення традиційних та пов'язаних з ревматичним захворюванням факторів ризику розвитку ІР, оцінювання можливості використання Фінської форми оцінки ризику цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form, FINDRISC) для виявлення ІР.

**Матеріали та методи.** До одномоментного дослідження включено 58 хворих на СЧВ (53 жінки та 5 чоловіків) без ЦД та гіперглікемії. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в обласному лікувально-діагностичному центрі КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського ПОР» у 2020–2023 рр. Середній вік пацієнтів становив 38 [28; 43] років, середня тривалість захворювання – 4,0 [0,6; 6,0] року. Глюкокортикоїди (ГК) отримували 49 (85%) хворих, гідроксихлорохін – 20 (34%), імуносупресанти – 26 (45%), біологічні препарати – 2 (3%). У всіх пацієнтів визначали рівень глюкози, інсуліну натще, розраховували індекс оцінки гомеостатичної моделі резистентності до інсуліну (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR). Значення індексу HOMA-IR  $\geq 2,77$  відповідало наявності ІР. Традиційні фактори ризику ЦД 2-го типу та сам ризик його розвитку на наступні 10 років у пацієнтів із СЧВ оцінювали за допомогою опитувальника FINDRISC.

**Результати.** ІР виявлено у 14 (24%) із 58 хворих на СЧВ. Середній показник індексу HOMA-IR становив 1,8 [1,3; 2,6]. Дані пацієнтів з ІР і без неї були аналогічними за статтю, віком, тривалістю та активністю СЧВ, терапією, що проводиться на момент обстеження, частоті традиційних факторів ризику ЦД 2-го типу. Індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ) та концентрація інсуліну були вищими у пацієнтів з ІР. Показник індексу HOMA-IR корелював з ІМТ ( $r=0,7$ ;  $p<0,001$ ), ОТ ( $r=0,6$ ;  $p<0,001$ ), категоріями ризику розвитку ЦД 2-го типу згідно з FINDRISC ( $r=0,4$ ;  $p=0,04$ ), індексом SLEDAI-2K ( $r=-0,3$ ;  $p<0,02$ ), концентрацією в сироватці крові С3 комплементу ( $r=0,4$ ;  $p=0,035$ ) та тривалістю терапії ГК ( $r=0,4$ ;  $p=0,02$ ).

**Висновки.** ІР діагностовано у 24% хворих на СЧВ без ЦД в анамнезі та з нормальним рівнем глюкози у венозній крові натще. Індекс HOMA-IR зростав у міру зниження активності СЧВ та збільшення тривалості лікування ГК. Однак розвиток ІР статистично значуще асоціювався тільки зі збільшенням ІМТ і ОТ. Використання опитувальника FINDRISC, що дозволяє оцінити ризик розвитку ЦД 2-го типу у загальній популяції, не допомогло виявити ІР у хворих на СЧВ.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, інсулінорезистентність, фактори ризику цукрового діабету, HOMA-IR.

## Insulin resistance in systemic lupus erythematosus

**V. M. Zhdan, M. V. Tkachenko, M. Yu. Babanina, H. V. Volchenko, Ye. M. Kitura, I. V. Ivanytskyi**

**The objective:** to analyze the frequency of insulin resistance (IR) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), study of traditional and rheumatic disease-related risk factors for the development of IR, assessment of the possibility of using of Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Form (FINDRISC) to detect IR.

**Materials and methods.** 58 patients with SLE (53 women and 5 men) without diabetes mellitus (DM) and hyperglycemia were included in the one-time study. The patients have received the inpatient treatment at the regional medical and diagnostic center of the communal enterprise "Poltava Regional Clinical Hospital named after M. V. Sklifosofsky PRC" in 2020-2023. The average age of patients was 38 [28; 43] years, the average duration of the disease is 4.0 [0.6; 6.0] years. 49 (85%) patients received glucocorticoids (GC), 20 (34%) – hydroxychloroquine, 26 (45%) – immunosuppressants, 2 (3%) persons received biological drugs. In all patients fasting glucose and insulin levels were determined, and the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index was calculated. The value of the HOMA-IR index  $\geq 2.77$  corresponded to the presence of IR. Traditional risk factors for type 2 DM and the risk of its development in the next 10 years in patients with SLE were assessed using the FINDRISC questionnaire.

**Results.** IR was determined in 14 (24%) of 58 patients with SLE. The average value of the HOMA-IR index was 1.8 [1.3; 2.6]. The data of patients with and without IR were similar in terms of sex, age, duration and activity of SLE, therapy performed at the time of examination, frequency of traditional risk factors for type 2 DM. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), and insulin concentration were higher in patients with IR. The HOMA-IR index was correlated with BMI ( $r=0.7$ ;  $p<0.001$ ), WC ( $r=0.6$ ;  $p<0.001$ ), risk categories for the development of type 2 diabetes according to FINDRISC ( $r=0.4$ ;  $p=0.04$ ), the SLEDAI-2K index ( $r=-0.3$ ;  $p<0.02$ ), the serum concentration of C3 complement ( $r=0.4$ ;  $p=0.035$ ) and the duration of GC therapy ( $r=0.4$ ;  $p=0.02$ ).

**Conclusions.** IR was diagnosed in 24% of patients with SLE without a history of DM and with a normal fasting venous blood glucose level. The HOMA-IR index increased as SLE activity decreased and the duration of GC treatment increased. However, the development of IR was statistically significantly associated only with an increase in BMI and WC. The use of the FINDRISC questionnaire, which allows to assess the risk of developing type 2 DM in the general population, did not help to detect IR in patients with SLE.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, insulin resistance, diabetes risk factors, HOMA-IR.

Інсулінорезистентність (ІР) є початковою оборотною стадією континууму порушень вуглеводного обміну, патогенетично пов'язаною з розвитком не лише цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, а й кардіо-васкулярних ускладнень [1]. ІР при ревматичних захворюваннях, зокрема при системному червоному вовчаку (СЧВ), мало вивчена. Досі не зрозуміло, що саме призводить до зниження чутливості тканин до інсуліну. Обговорюється вплив традиційних і пов'язаних із СЧВ факторів, а також вплив проведеної терапії.

У різних дослідженнях для оцінювання ІР найчастіше використовується індекс оцінки гомеостатичної моделі резистентності до інсуліну (НОМА-ІР), який корелює з появою нових випадків ЦД 2-го типу [2, 3]. Водночас для стратифікації пацієнтів та виділення групи з високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу у загальній популяції застосовують опитувальники, які враховують традиційні («класичні») фактори ризику порушень вуглеводного обміну, такі, як вік, надмірна маса тіла, абдомінальне ожиріння (АО), ЦД у родичів, відсутність достатньої фізичної активності, незбалансоване харчування, артеріальна гіпертензія, епізоди гіперглікемії в анамнезі.

До подібних опитувальників належить Фінська форма оцінки ризику ЦД 2-го типу (Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Score, FINDRISC) [4, 5]. Вона сприяє ранньому виявленню осіб, які перебувають у зоні ризику розвитку захворювання, з використанням ефективних, неінвазивних та надійних інструментів оцінки ризику, що має велике значення, особливо для підвищення поінформованості про ризик та вчасні зміни їхньої поведінки та способу життя.

В останні десятиліття було докладено значних зусиль для розроблення простого, швидкого та практичного інструменту для виявлення таких осіб, серед яких FINDRISC є надійним, перевіреним та практичним у деяких попередніх дослідженнях, проведених переважно у кавказькій популяції.

Широке застосування та надійність FINDRISC можна пояснити його фокусом на найпоширеніші фактори ризику для ЦД. FINDRISC визначає ризик розвитку захворювання за такими показниками:

- вік,
- ІМТ (кг/м<sup>2</sup>),
- ОТ (см),
- фізична активність,
- дієта,
- застосування антигіпертензивних препаратів,
- історія високого рівня глюкози в крові та сімейний анамнез ЦД.

Підвищений ризик розвитку ЦД 2-го типу за FINDRISC широко не вивчали у загальній популяції чи з використанням стратифікації за статтю чи віком. Проте результати деяких досліджень довели більш високе поширення підвищеного ризику у жінок порівняно з чоловіками. Водночас залишається питання: чи несе підвищений FINDRISC подібний ризик розвитку діабету у молодих порівняно з дорослими та особами похилого віку [4, 5]. На сьогодні не визначено, чи можна порівнювати індекс НОМА-ІР і дані,

отримані за допомогою опитувальника FINDRISC, у пацієнтів із СЧВ.

**Мета дослідження:** оцінювання частоти ІР у хворих на СЧВ, традиційні та пов'язані з ревматичним захворюванням фактори ризику розвитку ІР, а також можливості використання опитувальника FINDRISC для виявлення ІР.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До одномоментного дослідження включено 58 хворих на СЧВ (53 жінки, 5 чоловіків) без ЦД та гіперглікемії, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласному лікувально-діагностичному центрі КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського ПОР» у 2020–2023 рр., які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

### Критерії включення:

- вік старше 18 років;
- наявність діагнозу СЧВ (за критеріями Американської колегії ревматологів (ACR), 1997 [6, 7] та критеріями Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR, 2012) [8].

### Критерії виключення:

- супутній ЦД 1-го або 2-го типу;
- гіперглікемія натще (рівень глюкози у венозній крові  $\geq 6,1$  ммоль/л);
- вживання цукрознижувальних препаратів;
- вагітність;
- додаткове внутрішньовенне або внутрішньом'язове введення глюкокортикоїдів (ГК) протягом попереднього місяця.

Середній вік пацієнтів становив 38 [28; 43] років, середня тривалість захворювання – 4,0 [0,6; 6,0] роки. Клінічна характеристика пацієнтів наведена у табл. 1.

Активність СЧВ визначали за допомогою індексу Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index у модифікації 2K (SLEDAI-2K) [9]. Для оцінки незворотних змін застосовували індекс ушкодження Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) [10].

У всіх пацієнтів досліджували рівень глюкози, імунореактивного інсуліну натщесерце за допомогою наборів Monobind (USA) для біохімічного аналізатора Mindray BS240, розраховували індекс НОМА-ІР:

$\text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{інсулін (мкЕд/мл)} / 22,5$  [11].

Значення індексу НОМА-ІР  $\geq 2,77$  відповідало наявності ІР.

Традиційні фактори ризику ЦД 2-го типу та сам ризик його розвитку у наступні 10 років у пацієнтів із СЧВ оцінювали за допомогою опитувальника FINDRISC [5]. Цей опитувальник включає 8 показників: вік; індекс маси тіла (ІМТ); окружність талії (ОТ); регулярність фізичних навантажень; регулярність споживання харчових волокон з їжею; обтяжену за ЦД спадковість; наявність артеріальної гіпертензії (за фактом застосування гіпотензивних препаратів); наявність попередніх епізодів гіперглікемії. Хворі самостійно заповнювали опитувальник, потім на підставі балів, отриманих за відповідь на кожне з восьми запитань, розраховували сумарний бал, за яким присвоювалася одна з п'яти категорій ризику розвитку ЦД 2-го типу до найближчої



Таблиця 1

Загальна характеристика хворих, n=58

Показник	Значення
Жінки/чоловіки, n	53/5
Вік (років), Me	38 [28; 43]
Тривалість СЧВ (років), Me	4,0 [0,6 6,0]
<i>Прояви СЧВ, n (%)</i>	
– ураження шкіри	22 (38)
– алопеція	10 (17)
– виразки слизових оболонок	8 (14)
– артрит	25 (43)
– серозит	3 (5)
– нефрит	16 (28)
– нейропсихічні порушення	0
– гематологічні порушення	27 (47)
– позитивна пряма проба Кумбса	6 (10)
<i>Імунологічні порушення, n (%)</i>	
– підвищення рівня ANA	49 (84)
– підвищення рівня аДНК	36 (62)
– підвищення рівня аSm 1	9 (16)
– підвищення рівня аФЛ	12 (27)
– гіпокомплементемія	31 (53)
<i>Активність СЧВ, n (%)</i>	
– ремісія (SLEDAI-2K=0 балів)	11 (19)
– низька (SLEDAI-2K=1–5 балів)	20 (34)
– середня (SLEDAI-2K=6–10 балів)	22 (38)
– висока (SLEDAI-2K = 11-19 балів)	4 (7)
– дуже висока (SLEDAI-2K>19 балів)	1 (2)
SLEDAI-2K (бали), Me	6 [2; 8]
ІП SLICC (бали), Me	1 [0; 2]
<i>Терапія</i>	
– ГК, n (%)	49 (85)
– добова доза ГК у перерахунку на преднізолон у момент включення в дослідження (мг/добу), Me [25-й; 75-й перцентилі]	10 [5; 10]
– тривалість лікування ГК (років), Me [25-й; 75-й перцентилі]	4
[1; 9] – гідроксихлорохін, n (%)	20 (34)
– імуносупресанти, n (%)	26 (45)
– генно-інженерні біологічні препарати (ритуксімаб, білімумаб), n (%)	2 (3)
Антифосфоліпідний синдром, n (%)	10 (17)
Синдром Шегрена, n (%)	6 (10)

Примітки: СЧВ – системний червоний вовчак; ANA – антинуклеарні антитіла; аДНК – антитіла до двоспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти; аSm – антитіла до Sm-антигена; аФЛ – антифосфоліпідні антитіла; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index у модифікації 2K; ІП SLICC – індекс ушкодження Systemic Lupus.

декади життя («низький», «дещо підвищений», «помірний», «високий» і «дуже високий» ризику).

Абдомінальне ожиріння (АО) діагностували при окружності талії (ОТ)  $\geq 94$  см у чоловіків та  $\geq 80$  см у жінок. Критерієм надмірної маси тіла був ІМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, ожиріння – ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Статистичне оброблення отриманих даних проведено на персональному комп'ютері з використанням методів параметричної та непараметричної статистики прикладних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Для якісних ознак представлені абсолютні та відносні величини – n (%), для кількісних – медіана, 25-й та 75-й перцентилі. Під час порівняння двох незалежних груп за кількісними ознаками застосовували критерій Манна-Уїтні, за якістю –  $\chi^2$  (для малих частот – з поправкою Йетса). Взаємозв'язок ознак оцінювали з використанням критерію рангової кореляції Спірмена (r). Відмінності вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Середнє значення показника індексу НОМА-ІR у хворих на СЧВ становив 1,8 [1,3; 2,6]. Індекс НОМА-ІR корелював з ІМТ ( $r=0,7$ ;  $p < 0,001$ ), ОТ ( $r=0,6$ ;  $p < 0,001$ ), категоріями ризику розвитку ЦД 2-го типу згідно з FINDRISC ( $r=0,4$ ;  $p=0,04$ ), індексом SLEDAI-2K ( $r=-0,3$ ;  $p < 0,02$ ), концентрацією в сировотці крові С3 компонента комплементу ( $r=0,4$ ;  $p=0,035$ ) та тривалістю терапії ГК ( $r=0,4$ ;  $p=0,02$ ). Індекс НОМА-ІR не корелював з наявністю нефриту, рівнем протеїнурії, антитілом до двоспіральної ДНК, С4 компонента комплементу, С-реактивного білка (СРБ), антинуклеарного фактора (ANA), а також добовою дозою ГК. ІР виявлено у 14 (24%) пацієнтів із СЧВ.

Залежно від наявності ІР усі пацієнти були розподілені на дві групи:

- 1-а група – 14 хворих із ІР,
- 2-а група – 44 пацієнти без ІР.

Пацієнти з ІР і без неї були порівняні за статтю, віком, тривалістю та активністю СЧВ, що проводиться на момент обстеження терапії ( $p > 0,05$ ). Відмінності тривалості лікування ГК у пацієнтів обох груп також не досягали рівня статистичної значущості ( $p=0,08$ ) (табл. 2).

ІМТ, ОТ і концентрація інсуліну були вищими у пацієнтів з ІР. Концентрація глюкози натще і частота традиційних факторів ризику ЦД 2-го типу в двох групах не відрізнялась (табл. 3).

У дослідженні уточнено частоту ІР при СЧВ, проаналізовано можливі традиційні та асоційовані з ревматичними захворюваннями фактори ризику її розвитку. Крім того, було оцінено можливість застосування опитувальника FINDRISC для виявлення хворих на СЧВ з ІР.

ІР діагностована у 24% хворих на СЧВ без ЦД в анамнезі та з нормальним рівнем глюкози у венозній крові натще. ІР була тісно пов'язана тільки з вираженістю ожиріння (як за ІМТ, так і за ОТ). Внесок інших факторів ризику був статистично не значущим, хоча існувала позитивна кореляція індексу НОМА-ІR

Характеристика хворих залежно від наявності ІР

Параметр	1-а група, n=14	2-а група, n=44	p
Стать (жінки/чоловіки), n	13/1	40/4	p>0,05
Вік (років), Me	41 [38; 43]	35 [30; 40]	p>0,05
Тривалість СЧВ (років), Me	6 [4; 6]	3 [1; 6]	p>0,05
SLEDAI-2K, Me	3 [1; 5]	5 [2; 8]	p<0,02
ІП SLICC, Me	2 [1; 4]	1 [0; 3]	p<0,02
ГК, n (%)	10 (71)	39 (89)	
Добова доза ГК у перерахунку на преднізолон на момент включення в дослідження (мг/добу), Me	10 [7,5; 12]	10 [5; 10]	p<0,02
Тривалість вживання ГК (років), Me	8 [4; 16]	3 [2; 6]	p=0,02
Гідроксихлорохін, n (%)	5 (36)	15 (34)	p>0,05
Імуносупресанти, n (%)	4 (29)	22 (50)	p>0,05
ГІБП, n(%)	0	2 (5)	p>0,05

Примітки: СЧВ – системний червоний вовчак; ІР – інсулінорезистентність; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index у модифікації 2K; ІП SLICC – індекс uszkodження Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ГК – глюкокортикоїди; ГІБП – генно-інженерні біологічні препарати.

з тривалістю терапії ГК, рівнем С3 комплементу і негативна – з індексом активності SLEDAI-2K. Можливо, частково це зумовлено невеликою кількістю пацієнтів з ІР. Також був відсутній взаємозв'язок індексу НОМА-ІР з рівнем протеїнурії, аДНК, С4 комплементу, СРБ, ANA, а також добовою дозою ГК.

Цікаво, що використання опитувальника FINFRISC практично не допомагало виділити групу пацієнтів, у яких могла бути ІР. Сума балів і частка хворих з помірним, високим або дуже високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу в наступні 10 років за опитувальником FINDRISC були подібні у хворих з ІР та без неї.

За даними опублікованого в 2022 р. метааналізу, хворі на СЧВ мають більш високий індекс НОМА-ІР

порівняно з групою контролю із здоровими особами [12]. При цьому середній показник індексу НОМА-ІР у різних когортах пацієнтів із СЧВ коливається в широких межах – від 1,32 [0,06; 9,36] до 7,15 [4,2; 10,0]. У цьому дослідженні він становив 1,8 [1,3; 2,6].

Частота ІР при СЧВ, за даними літератури, становить 14–49,5%, що вище, ніж у людей без імунозапальних ревматичних захворювань, але співвідносна або нижче відповідного показника для РА [13–20].

Більшість авторів не виявили кореляції між індексом НОМА-ІР і активністю СЧВ [12, 14, 15, 21, 22], хоча в одній із робіт зазначено, що при ІР частіше зустрічалася значуща протеїнурія – основний показник, який свідчить про ураження нирок при люпусі [15]. Описано зв'язок засто-

Таблиця 3

Показники вуглеводного обміну та традиційні фактори ризику ЦД 2-го типу у пацієнтів із СЧВ

Параметр	1-а група, СЧВ з ІР, (n=14)	2-га група, СЧВ без ІР, (n=39)	p
Глюкоза (ммоль/л), Me	5,2 [4,8; 6,0]	4,9 [4,7; 5,2]	p<0,001
Інсулін (мкЕд/мл), Me	18,1 [14,7; 21,2]*	6,5 [5,0; 8,7]	p<0,001
НОМА-ІР, Me	4,4 [3,2; 4,8]*	1,6 [1,3; 2,2]	p<0,001
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ), Me	28 [25,7; 34,4]*	23,5 [20,4; 26,5]	p<0,001
ОТ – для жінок (см), Me	94 [88; 104]*	84 [78; 94]	p<0,001
Вік ≥45 лет, n (%)	6 (43)	20 (45)	p<0,001
ІМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	9 (64)	21 (34)	p<0,001
АО, n (%)	11 (79)	30 (68)	p=0,04
ЦД у родичів 1-ї та 2-ї лінії спорідненості, n (%)	7 (50)	16 (36)	p=0,04
Недостатня фізична активність, n (%)	8 (57)	37 (84)	p=0,04
Незбалансоване харчування, n (%)	7 (50)	32 (72)	p=0,04
Застосування гіпотензивних препаратів, n(%)	6 (43)	30 (68)	p=0,04
Епізоди гіперглікемії в анамнезі, n(%)	3 (21)	12 (27)	p=0,04
Сумарний рахунок балів з FINDRISC, Me [25-й; 75-й перцентилі]	12 [9; 18]	10 [6; 12]	p=0,04
Ризик розвитку ЦД 2-го типу за FINDRISC, n (%): низький / злегка підвищений / помірний / високий / дуже високий	9 (64) 4 (29)	32 (73) 14 (31)	p=0,04

Примітки: \* – відмінності статистично значущі при p<0,01; СЧВ – системний червоний вовчак; ІР – інсулінорезистентність; НОМА-ІР – індекс Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – окружність талії; АО – абдомінальне ожиріння; ЦД – цукровий діабет; FINDRISC – Finnish Type 2 Diabetes Risk Assessment Score.

сування ГК із розвитком ІР [13, 21, 23–26], однак у низці досліджень він не підтверджений. Можливо, це обумовлено різними режимами терапії ГК. Так, у роботі J. M. Sabio та співавт., індекс НОМА-ІР та рівень інсуліну виявилися подібними у пацієнтів без ГК і у тих, хто отримував низькі дози преднізолону ( $\leq 7,5$  мг/добу), але при використанні середніх доз ( $> 7,5$  мг/добу) ризик ІР збільшувався в 5,8 раза (відношення шансів – 5,8; 95% довірчий інтервал: 1,7–20;  $p=0,007$ ) [21]. За даними С. Chew і співавт., на індекс НОМА-ІР впливала не добова доза, а тривалість терапії ГК [23], що узгоджується з нашими результатами. S. K. Rep та співавт. [27] продемонстрували протективну дію гідроксихлорохіну. У цьому дослідженні вживання гідроксихлорохіну і добова доза ГК не справляли прямий вплив на індекс НОМА-ІР.

## ВИСНОВКИ

Отже, приблизно кожен п'ятий пацієнт із СЧВ, у якого не було явних порушень вуглеводного обміну, мав ІР. Зниження активності СЧВ та збільшення тривалості терапії ГК супроводжувалися підвищення індексу НОМА-ІР. Однак розвиток ІР статистично значущо асоціювався лише зі збільшенням ІМТ та ОТ. Використання опитувальника FINDRISC дозволяє оцінювати ризик розвитку ЦД 2-го типу в загальній популяції, проте не допомагає виявити хворих СЧВ з ІР.

Необхідні подальші більш широкомасштабні дослідження для пошуку предикторів ІР, створення нових специфічних опитувальників та шкал для хворих на СЧВ.

## Відомості про авторів

**Ждан Вячеслав Миколайович** – д-р мед. наук, проф., ректор, Полтавський державний медичний університет. *E-mail: fmedicine@pdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-4633-5477

**Ткаченко Максим Васильович** – канд. мед. наук, доц., кафедра сімейної медицини і терапії, Полтавський державний медичний університет; тел.: (099) 483-39-00. *E-mail: maksym.tkachenko@i.ua*

ORCID: 0000-0002-0253-8686

**Бабаніна Марина Юрїївна** – канд. мед. наук, доц., завідувач, кафедра сімейної медицини і терапії, Полтавський державний медичний університет. *E-mail: maryna.babanina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6546-9454

**Волченко Григорій Вілїйович** – канд. мед. наук, доц., кафедра сімейної медицини і терапії, Полтавський державний медичний університет. *E-mail: hryhoriy.volchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0151-3660

**Кітура Євдокія Михайлівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра сімейної медицини і терапії, Полтавський державний медичний університет. *E-mail: yevdokia2@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2636-4596

**Іваницький Ігор Валерїйович** – канд. мед. наук, доц., кафедра сімейної медицини і терапії, Полтавський державний медичний університет. *E-mail: ivivanytskyi@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0583-2303

## Information about the authors

**Zhdan Vyacheslav M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Rector of the Poltava State Medical University, Poltava. *E-mail: fmedicine@pdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-4633-5477

**Tkachenko Maksym V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University; tel.: (099) 483-39-00. *E-mail: maksym.tkachenko@i.ua*

ORCID: 0000-0002-0253-8686

**Babanina Maryna Yu.** – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University. *E-mail: maryna.babanina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6546-9454

**Volchenko Hryhoriy V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University. *E-mail: hryhoriy.volchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0151-3660

**Kitura Yevdokia M.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University. *E-mail: yevdokia2@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2636-4596

**Ivanytskyi Ihor V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University. *E-mail: ivivanytskyi@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0583-2303

## ПОСИЛАННЯ

- Caccamo G, Bonura F, Bonura F, Vitale G, Novo G, Evola S, et al. Insulin resistance and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):672-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.033.
- Ruijgrok C, Dekker JM, Beulens JW, Brouwer IA, Coupé VMH, Heymans MW, et al. Size and shape of the associations of glucose, HbA1c, insulin and HOMA-IR with incident type 2 diabetes: The Hoorn Study. *Diabetologia*. 2018;61(1):93-100. doi: 10.1007/s00125-017-4452-7.
- Wang T, Lu J, Shi L, Chen G, Xu M, Xu Y, et al. Association of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: A nationwide, population-based, prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):115-24. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30425-5.
- Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725-31. doi: 10.2337/diacare.26.3.725.
- Repchuk Y, Sydorchuk LP, Sydorchuk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korozenkova O, et al. Blood pressure, obesity and diabetes mellitus linkage with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. *Bratislava Med J*. 2021;122(10):715-20. doi: 10.4149/BLL\_2021\_114.

6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101.
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
8. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
9. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29:288-91.
10. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
11. Zhdan VM, Kitura YeM, Babanina Mlu, Volchenko HV, Tkachenko MV, Kyrian OA, et al. Metabolic syndrome and hyperuricemia: features of management of the patient (clinical syndrome). *Int J Endocrinol.* 2024;20(1):73-9.
12. Quevedo-Abeledo JC, Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Amas-Rillo L, Ojeda S, Erausquin C, et al. Higher prevalence and degree of insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis than in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2020;jrheum:200435. doi: 10.3899/jrheum.200435.
13. Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Vera-González A, González-Delgado A, Olmos JM, Hernández JL, et al. Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(6):885-92.
14. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadiq T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2105-12. doi: 10.1002/art.23600.
15. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1545-52.
16. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martínez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Díaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C, et al. Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(2):155-63. doi: 10.1177/0961203314551811.
17. Santos MJ, Vinagre F, Silva JJ, Gil V, Fonseca JE. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port.* 2010;35(3):325-32.
18. Contreras-Haro B, Hernandez-Gonzalez SO, Gonzalez-Lopez L, Espinel-Bermudez MC, Garcia-Benavides L, Perez-Guerrero E, et al. Fasting triglycerides and glucose index: A useful screening test for assessing insulin resistance in patients diagnosed with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:95. doi: 10.1186/s13098-019-0495-x.
19. Babinets LS, Zemlyak OS, Halabitska IM, Sasyk HM, Onufryk ZY. Dependence of pancreas functional capacity at chronic pancreatitis on endotoxemia and other metabolic factors. *Wiad Lek.* 2021;74(4):869-73.
20. Savchenko LG, Digtar NI, Selikhova LG, Kaidasheva EI, Shlykova OA, Vesnina LE, Kaidashev IP. Liraglutide exerts an anti-inflammatory action in obese patients with type 2 diabetes. *Rom J Intern Med.* 2019;57(3):233-240. doi: 10.2478/rjim-2019-0003.
21. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Navarrete N, Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Effects of low or medium-dose of prednisone on insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(4):483-9.
22. Khimion LV. The study of immune status, lipid factors, drug therapy for the treatment of subclinical atherosclerosis and the development of cardiovascular diseases in patients with systemic lupus. *Ukr Rheumatol J.* 2011;44(2):23-31.
23. Chew C, Reynolds JA, Le-Rtratanakul A, Wu P, Urowitz M, Gladman DD, et al. Lower vitamin D is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in systemic lupus: data from an international inception cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(10):4737-47. doi: 10.1093/rheumatology/keab090.
24. Kuo C-Y, Tsai T-Y, Huang Y-C. Insulin resistance and serum levels of adipokines in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2020;29(9):1078-84. doi: 10.1177/0961203320935185.
25. El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(1):50-6.
26. Savchenko L, Mykytiuk M, Cinato M, Tronchere H, Kunduzova O, Kaidashev I. IL-26 in the induced sputum is associated with the level of systemic inflammation, lung functions and body weight in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2569-75. doi: 10.2147/COPD.S164833.
27. Penn SK, Kao AH, Schott LL, Elliott JR, Toledo FG, Kuller L, et al. Hydroxychloroquine and glycemia in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1136-42. doi: 10.3899/jrheum.090994.

*Стаття надійшла до редакції 14.03.2024. – Дата першого рішення 19.03.2024. – Стаття подана до друку 18.04.2024*



# Перспективи застосування нефропротекторів рослинного походження на основі леспедези двоколірної

Г. В. Зайченко<sup>1</sup>, В. С. Кисличенко<sup>2</sup>, В. В. Процька<sup>2</sup>, А. І. Федосов<sup>2</sup>, П. В. Сімонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Хронічні захворювання нирок є значним фактором ризику розвитку різних неінфекційних захворювань, включаючи серцево-судинні. З кожним роком спостерігається тенденція до збільшення числа пацієнтів з хворобами сечовидільної системи. Хронічні захворювання нирок є глобальною медико-соціальною проблемою, яка призводить до ранньої інвалідизації працездатного населення.

Сьогодні значна увага науковців зосереджена на пошуку нових лікарських засобів гіпоазотемічної активності, позаяк важливо забезпечити уповільнення хронічних захворювань нирок. Для профілактики та лікування таких патологій перспективними є препарати рослинного походження. До рослин, які мають доведену значну гіпоазотемічну активність та безпеку, належать представники роду Леспедеза, зокрема леспедеза головчаста та леспедеза двоколірна.

**Мета дослідження:** розгляд джерел літератури щодо хімічного складу та біологічної дії леспедези головчастої, леспедези двоколірної та перспективи застосування вітчизняного лікарського засобу на основі трави леспедези двоколірної як гіпоазотемічного засобу.

**Результати.** За даними літератури, хімічний склад леспедези головчастої та леспедези двоколірної відрізняється незначно і представлений флавоноїдами, проціанідинами, гідроксикоричними кислотами тощо. Лікувальний вплив цих рослин пов'язують насамперед із глікозидами кверцетину, лутеоліну (ізоорієнтин, вітексин) та кемпферолу (робінін). Виявлено, що комплекс біологічно активних речовин, що входять до складу препарату, справляє нефро- та гепатопротекторну, гіпоазотемічну, протидіабетичну, протизапальну та сечогінну дію і є перспективними при лікуванні багатьох захворювань сечовидільної системи.

**Висновки.** Джерела літератури свідчать, що екстракти з пагонів леспедези головчастої та з трави леспедези двоколірної близькі за хімічним складом і фармакологічними властивостями. Етанольні екстракти на основі сировини леспедези головчастої та леспедези двоколірної мають тривалу історію застосування і характеризуються доведеною гіпоазотемічною, нефропротекторною та протизапальною дією. Їх з успіхом використовують для профілактики та лікування хронічної ниркової недостатності, гострих та хронічних нефритів та позаниркової азотемії.

Комплекс біологічно активних речовин, які входять до складу рослинних засобів, сприяє збільшенню ниркової фільтрації, зменшенню азотемії, збільшенню діурезу, посиленню виведення натрію і меншою мірою калію.

**Ключові слова:** нефропротекція, бобові, леспедеза головчаста, леспедеза двоколірна, гіпоазотемічна дія, захворювання нирок, фармакологічні властивості.

## Prospects for the application of nephroprotectors of plant origin based on lespedeza bicolor

G. V. Zaychenko, V. S. Kyslychenko, V. V. Protska, A. I. Fedosov, P. V. Simonov

Chronic kidney disease is a significant risk factor for the development of various non-communicable diseases, including cardiovascular diseases. Every year there is a tendency to increase the number of patients with urinary system diseases. Chronic kidney disease is a global medical and social problem that leads to early disability of the working population.

Today, scientists are focusing considerable attention on the search for new drugs with hypo-azothemine activity, as it is important to slow down the progress of chronic kidney disease. Herbal medicines are promising for the prevention and treatment of such pathologies. Plants with proven significant hypo-azotemic activity and safety include representatives of the genus *Lepedeza*, in particular, *Lepedeza capitata* and *Lepedeza bicolor*.

**The objective:** to review the literature on the chemical composition and biological action of *Lepedeza capitata*, *Lepedeza bicolor* and the prospects for the use of a domestic medicinal product based on the herb *Lepedeza bicolor* as a hypo-azotemic agent.

**Results.** According to the literature, the chemical composition of *Lepedeza capitata* and *Lepedeza bicolor* differs slightly and is represented by flavonoids, procyanidins, hydroxycinnamic acids, etc. The therapeutic effect of these plants is associated primarily with the glycosides quercetin, luteolin (isorientin, vitexin) and kaempferol (robinin).

It has been found that the complex of biologically active substances included in the preparation has nephro- and hepatoprotective, hypo-azotemic, antidiabetic, anti-inflammatory and diuretic effects and is promising in the treatment of many diseases of the urinary system.

**Conclusions.** Literature sources indicate that the extracts from the shoots of *Lespedeza capitata* and from the herb *Lespedeza bicolor* are similar in chemical composition and pharmacological properties. Ethanol extracts based on *Lespedeza capitata* and *Lespedeza bicolor* have a long history of use and are characterised by proven hypo-azotemic, nephroprotective and anti-inflammatory effects. They are successfully used for the prevention and treatment of chronic renal failure, acute and chronic nephritis and extrarenal azotemia.

The complex of biologically active substances contained in herbal remedies helps to increase renal filtration, reduce azotemia, increase diuresis, enhance sodium excretion and, to a lesser extent, potassium excretion.

**Keywords:** *nephroprotection, legumes, Lespedeza capitata, Lespedeza bicolor, hypo-azotemic effect, kidney disease, pharmacological properties.*

Хронічні захворювання нирок є глобальною медико-соціальною проблемою, яка швидко розповсюджується та має високі показники смертності [1]. У світі поширеність захворювань нирок становить 8–16% від загальної чисельності населення [2]. Водночас кількість хворих в усьому світі сягає понад 500 млн [3, 4].

Перебіг хронічних захворювань нирок призводить до неминучого розвитку ниркової недостатності, у зв'язку з чим пацієнти швидко піддаються інвалідації та втрачають свою соціальну активність [1–4].

Багаторічний досвід вітчизняної та зарубіжної медицини свідчить, що застосування лікарських засобів рослинного походження (фітопрепарати) може стати одним із перспективних напрямків, що дозволить стримати втрату ниркових функцій у пацієнтів з хронічною хворобою нирок і відтермінувати призначення нирковозамісної терапії, трансплантацію нирок. Особливостями впливу на організм лікарських рослин та їхніми перевагами є те, що вони швидко й активно включаються в біохімічні процеси, чинять м'яку, проте комплексну дію, позитивно впливають на обмін речовин та загалом рідко викликають ускладнення. Це зазвичай зумовлено незначною токсичністю лікарських рослин і відносною біологічною безпечністю для організму.

Рослинні препарати мають також специфічні особливості дії, а саме: завдяки наявності в рослинах численних біологічно активних речовин з різноманітною фармакологічною активністю вони можуть застосовуватися для лікування мультисистемних патологій [4, 5].

Перспективними рослинами для лікування захворювань нирок і сечовивідної системи є види роду *Lespedeza* (*Lespedeza Michx.*) родини бобових (*Fabaceae L.*). Назва роду *Lespedeza* походить від імені іспанського ботаніка, який вперше описав ці рослини наприкінці XVIII століття. Відомо понад 150 видів цього роду. У науковій медицині застосовуються лише три види:

- леспедеза головчаста (*Lespedeza capita Michx.*),
- леспедеза двоколірна (*Lespedeza bicolor Turcz.*),
- леспедеза копійчикова (*Lespedeza hedysaroides* (Pall.) Kitag.).

З них інтродукована та вирощується в Україні лише леспедеза двоколірна [6].

Морфологічно леспедеза головчаста та леспедеза двоколірна відрізняються квітами та листям. У леспедези головчастої квітки зазвичай одноколірні, білого або світло-рожевого кольору, листя гладке і блискуче. У леспедези двоколірної квітки мають два кольори: жовтий центр і фіолетові краї, листя може мати зубчасті краї [6].

Хімічний склад леспедези головчастої та леспедези двоколірної досить близький і представлений переважно флавоноїдами, зокрема леспедином, орієнтином, гомоорієнтином, вітексином, ізоорієнтином, ізовітексином, сапонаритином, кемпферолом, кверцетиним, астрагаліном, рутином, ізокверцитрином, трифоліном, гіперозидом, робініном, даїдзеїном та ізоліквіритогеніном [6].

Відомо, що леспедеза головчаста накопичує близько 0,1%, у той час як у траві леспедези двоколірної міститься до 0,7% цих сполук [7].

Рослини також накопичують гідроксикоричні кислоти (кавова, розмаринова, протокатехова, хлорогенова, *n*-кумарова, галова), проціанідини, три-терпенові сполуки (бетулінова кислота та бетулін),  $\beta$ -ситостерин, таніни, вітаміни, мінеральні елементи (магній, залізо, цинк, кальцій, хром, алюміній, мідь, марганець, селен) та органічні кислоти (яблучна, бурштинова, лимонна, аскорбінова). У листі цих рослин містяться проціанідини [8].

У траві леспедези головчастої накопичуються трифолін, ізокверцетин, леспедин та ізовітексин. У стеблах леспедези двоколірної виявлено ізофлаванони (7,4'-дигідрокси-2'-метокси-6-геранілізофлаванон, 2',4'-дигідрокси-6''-метил-(4''-метилпент-3-еніл)пірано(3''2'',6,7)-ізофлаванон), флавоноїди даїдзеїн та халкон ізоліквіритогенін [9].

Серед важливих механізмів фармакологічної дії флавоноїдів, що викликають інтерес у науковців, увагу привертає значний антиоксидантний потенціал, зокрема при ниркових захворюваннях [10].

Відомо, що флавоноїди чинять на функцію нирок, підвищуючи діурез і зменшуючи кількість азотистих речовин у крові [11]. Флавоноїди залежно від будови проявляють різні фармакологічні ефекти. При фармакологічному вивченні низки природних сполук було встановлено, що вони виявляють діуретичну або гіпоазотемічну дію. Результати зіставлення структури цих речовин з отриманими фармакологічними результатами свідчать, що сила ефекту залежить від природи цукрового компонента і структури функціональних груп, місця їх приєднання до флавоноїдного ядра [6, 11].

Робінін у групі кемпферолу виявляє найбільш виражену фармакологічну дію [11]. Його молекула містить з-поміж цукрових компонентів робінобіозу у третьому положенні. Кверцетин-3-монозиди (авікулярин, гіперозид) мають порівняно високу гіпоазотемічну активність і незначно відрізняються в цьому плані від свого аглікона кверцетину, а за діуретичною активністю вони значно поступаються робініну [12].

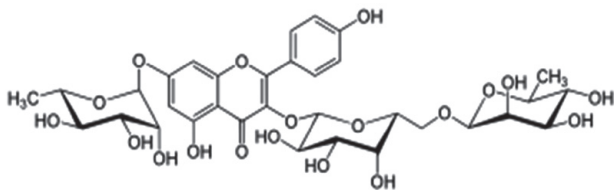


Рис. 1 Структурна формула робініну

В експериментальних і клінічних дослідженнях повідомлялося про позитивний лікувальний вплив леспедези головчастої при ниркових та серцево-судинних захворюваннях [13].

Механізм дії заснований на підтриманні ниркового кровотоку, зниженні протеїнурії та азотемії без змін електролітного балансу [14].

Експериментально доведено, що флавоноїди, які містяться у леспедезі та відповідають за біологічну активність, швидко розпадаються і накопичуються переважно в жовчі, печінці, де проявляють безпосередній гепатопротекторний ефект, та меншою мірою в нирках, м'язах та кістках [14].

Після перорального вживання відбувається часткове розщеплення їх кишковою мікрофлорою з вивільненням похідних фенолу. Далі відбувається гідросилування в печінці та утворення двох основних форм метаболітів. Флавоноїди виводяться із сечею у вигляді кон'югатів сульфату та глюкуроніду, які сприяють посиленню діурезу та проявляють проти-запальну та протимікробну дію, а також у вигляді вихідної сполуки з жовчу [15].

Важливе значення у контексті сучасних фармакологічних досліджень надають нефропротекторним властивостям флавоноїду кверцетину та різноманітним лікарським формам на його основі [16].

Вітчизняними науковцями доведено гіпоазотемічну дію робінін- і гіперозидвмісних лікарських засобів [6, 14].

На рис. 1. наведено структуру робініну (кемферол-3-О-β-D-робінобіозидо-7-О-L-рамнопіранозид) – природної сполуки флавоноїдної структури, що заслуговує на особливу увагу завдяки своїй гіпоазотемічній дії [6].

Ізоорієнтин (інші назви: гомоорієнтин, лютеолін-6-С-глюкозид, леспекапітозид) структурно є флавоном (рис. 2) [18].

В експерименті він викликає зниження рівня сечовини при екстрауренальній азотемії [17]. В експериментах на тваринах ізоорієнтин виступив як основний та потужний гіпоглікемічний компонент на моделі діабету у щурів, викликаного стрептозоцином, а також виявив антигіперліпідемічну активність [17, 18].

Встановлено роль ізоорієнтину у цитозахисті від окислювального стресу та його антирадикальну активність [17]. Американськими дослідниками доведено, що ізоорієнтин володіє антиноцицептивною (протибольовою) та протизапальною активністю в експериментах на щурах та мишах [18].

Інший, не менш важливий флавоноїд гіперозид виявляє потужну антиоксидантну дію щодо стабіль-

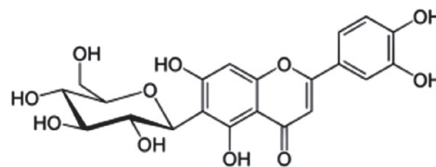


Рис. 2. Структурна формула ізоорієнтину

них DPPH радикалів. Його напівефективна доза становила 1,31 мкг/мл [8].

В індивідуальному стані гіперозид виявляє анти-алергічні та протикашльові властивості, посилює діурез, знижує артеріальний тиск, рівень холестерину, чинить протипухлинну дію. Його також широко застосовують у медицині для зменшення болю, покращення серцево- та мозково-судинної функції [12]. Показано, що ця сполука чинить протизапальну дію за рахунок пригнічення вироблення TNF-α, IL-6 та оксиду азоту в ліполісахарид-індукованих перитонеальних макрофагах мишей [12].

Дослідженнями встановлена нефропротекторна роль деяких сполук класу гідроксикоричних кислот. Так, *n*-кумарова кислота чинить антигіперглікемічну та антиоксидантну дію у щурів на моделі експериментального стрептозоцин-індукованого цукрового діабету (ЦД). Її пероральне введення у дозі 100 мг/кг маси тіла знижувало рівень глюкози в крові та нормалізувало рівень інсуліну, ферментативну та неферментативну антиоксидантну активність у експериментальних тварин. Гістопатологічне дослідження підшлункової залози, печінки та нирок виявило протекторну дію *n*-кумарової кислоти на моделі ЦД, спричиненого введенням стрептозоцину [7].

Ферулова кислота вивчалась дослідниками як можливий агент для пом'якшення нефротоксичності, спричиненої цисплатином на моделі гострого ушкодження нирок у мишей. Встановлено, що ця сполука здатна зменшувати загибель клітин та відкладання колагену, а також підвищувати спроможність клітин до регенерації. Ферулова кислота вважається перспективним нефропротекторним засобом, що вимагає подальшого доклінічного дослідження [6].

Розмаринова кислота у ході досліджень німецьких вчених суттєво пригнічувала гіпертрофію клубочків та їх кількісні втрати, гломерулосклероз, перекисне окислення ліпідів, а також знижувала підвищений рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові щурів на моделі діабетичної нефропатії, спричиненої алоксаном. Уведення розмаринової кислоти у дозі 200 мг/кг/добу підтримувало рівень креатиніну у сироватці крові піддослідних тварини на тому самому рівні, що і в контрольній групі [13].

Флавоноїди розглядаються як перспективні детоксиканти при окисному стресі, оскільки завдяки їхній антиоксидантній активності активують ферменти детоксикації через елемент антиоксидантної/електрофільної відповіді у домені індуктора [14, 16–20].

Кверцетин, робінін, гіперозид та інші флавоноїди чинять антиоксидантну активність та здатні до

перехоплення реактивних форм кисню і вільних радикалів. Ці поліфеноли індують детоксикаційні ферменти фази II, включно з глутатіонтрансферазою і цитохромом P450 – опосередкованими каскадами детоксикації, захищаючи клітини від оксидативного стресу та електрофільних токсикантів [16, 19].

У традиційній медицині леспедезу використовують для лікування нефриту, азотемії, запалення, гіперпігментації, ЦД та для посилення діурезу [21].

Екстракт леспедези двоколірної має антиоксидантну, антигипертензивну, протизапальну, естрогенну, антимікробну та протигрибкову види активності [6]. Нещодавно група дослідників з Кореї встановила, що екстракти леспедези двоколірної покращують пам'ять при лікуванні когнітивної дисфункції, спричиненої амлодіом β-пептидом у мишей [22]. Він був ефективний при лікуванні діабетичної нефропатії у моделі захворювання, індукованого метилглюксалем [23]. Досліджуваний екстракт зменшував прояви запалення та фіброзу печінки при інтродукованій гіперглікемії печінки [7]. Етанольний екстракт леспедези двоколірної пригнічував ріст клітини карциноми легень LU-1 та простати LNCaP [9].

Згідно з даними літератури, етанольні екстракти леспедези двоколірної чинять протидіабетичну дію. Запалення та окиснювальний стрес, спричинені ЦД, зумовлюють не тільки резистентність до інсуліну, але й атрофію м'язів через зниження синтезу м'язового білка і посилення дегградації білка, що призводить до слабкості та саркопенії. Результати дослідження продемонстрували, що екстракти леспедези позитивно впливають на спричинене гіперглікемією пошкодження скелетних м'язів [23].

У дослідженні [24] ЦД був викликаний високожировою дієтою з дворазовою ін'єкцією стрептозоцину у дозі 30 мг/кг маси тіла у самців мишей. Після індукції ЦД мишам вводили екстракт леспедези у дозі від 100 до 250 мг/кг/день через зонд протягом 12 тиж. Додатковий екстракт посилювали толерантність до глюкози і знижували рівень гемоглобіну у мишей із ЦД 2-го типу. Крім того, екстракт леспедези збільшував мітохондріальний біогенез у діабетичних скелетних м'язах. Також добавки леспедези зменшували окиснювальний стрес і запалення у мишей із ЦД 2-го типу [24].

Із профілактичною метою екстракт леспедези потенційно може бути використаний як альтернатива естрогену, оскільки він знижує прояви інсулінорезистентності і таким чином запобігає розвитку ожиріння [6].

Вважається, що наявність у рослині флавоноїдного глікозиду гоморіентину пояснює гіпоазотемічний і гіпохолестеринемічний ефекти, запобігаючи атеросклеротичним змінам [25]. Крім того, димерний проціанідин діє як гіпотензивний засіб через інгібування АПФ і запобігає утворенню ангіотензину II [26].

Антигіпертензивний ефект рослинного екстракту леспедези реалізується за рахунок не лише пригнічення дії ангіотензинперетворюючого ферменту, але й загальної гіповолемії, поліпшення ниркового кровотоку, розширення периферичних судин і запобігання дисфункції ендотелію, що сприятливо впли-

ває на лікування гіпертензії, яка є частим супутником захворювань нирок [27]. Екстракт леспедези знижує ефекти оксидативного стресу і має мембраностабілізуючий антиапоптозний ефект. Саме тому було зроблено спробу дослідити ефект антиапоптозних властивостей леспедези на ендотелій судин [26, 28].

Водний екстракт леспедези викликав дозозалежну вазорелаксацію попередньо скороченої фенілефрини аорти. Результати дослідження показали, що екстракт леспедези здатний розслабляти гладеньку мускулатуру судин [28].

В іншому дослідженні було встановлено, що екстракт леспедези ефективно зменшував пошкодження печінки шляхом регуляції ліпогенезу, пов'язаного з окиснювальним стресом, запаленням і фіброзом при ЦД 2-го типу [6]. Високі дози екстрактів знижували рівні клінічних біомаркерів хронічних гіперглікемічних станів [24].

Для флавоноїдної фракції листя леспедези головної часті, до складу якої входили проціанідини В-1, В-3, В-6 та С-2, було встановлено наявність антигіпертензивних властивостей за рахунок інгібування ангіотензинперетворювального ферменту [6, 11].

Науковцями зазначалось, що настойка і сума флавоноїдів леспедези двоколірної виявляють діуретичну, гіпоазотемічну, антистресову і протипухлинну дію, знижують вміст холестерину в крові. Флавоноїди леспедези двоколірної усувають порушення білково-енергетичного обміну на різних моделях гострої ниркової недостатності. Посилення білкового синтезу підтверджується зниженням активності аргінази та утворенням сечовини у печінці [13].

Гіпоазотемічну і сечогінну дію екстракту леспедези двоколірної було досліджено в експерименті під час лікування гострої ниркової недостатності, яка була спричинена розчином ртуті хлориду. Екстракт виявив здатність знижувати рівень сечовини та креатиніну у крові та активувати їх виведення через нирки, підвищувати діурез, кліренс натрію й клубочкову фільтрацію. Механізм гіпоазотемічної дії цього засобу пов'язаний з пригніченням активності печінкової аргінази, оскільки цей фермент відіграє ключову роль у детоксикації продуктів обміну азоту – сечовини та креатиніну [14, 29].

Дослідження нефропротекторних властивостей екстрактів леспедези засвідчило, що вони реалізуються через здатність леспедези вибірково знижувати тиск у капілярах ниркових клубочків, покращувати кровопостачання ниркового інтерстицію, зменшувати протеїнурію/альбумінурію, безпосередньо пригнічувати продукцію запальних цитокінів, факторів транскрипції та фіброгенезу в нирках [7].

У дослідженні, проведеному J. E. Park et al., продемонстровано, що водно-спиртовий екстракт леспедези двоколірної надав протективний ефект у моделі асоційованого з інфламасомами NLRP3 запалення тканини нирок у мишей з ЦД 2-го типу. Патологію моделювали шляхом формування дієти з високим вмістом жирів та введення низької дози стрептозоцину (30 мг/кг). Водно-спиртовий екстракт леспедези двоколірної вводили у діапазоні доз 100–250 мг/кг/



добу протягом 12 тиж. Відновлення функції нирок підтверджувалося зниженням вмісту альбуміну й креатиніну у сечі при малих дозах та вмісту креатиніну й азоту сечовини у плазмі крові, зменшенням клубочкової гіпертрофії – при великих. У великих дозах екстракт стимулював активацію АМФ-кінази та білка SIRT1, сприяв зниженню оксидативного стресу. Результати дослідження дозволили припустити, що леспедеза двоколірна має потенціал у запобіганні та послабленні спричиненого гіперглікемією запалення нирок при ЦД [30].

До проведення зазначеного вище дослідження авторів підштовхнули результати попереднього експерименту, в якому було продемонстровано, що екстракт леспедези двоколірної перешкоджає формуванню кінцевих продуктів глікування в умовах дисфункції ендотелію у моделі метилглюксаль-індукованої глюкозотоксичності *in vitro* [15]. Досліджуючи склад та механізми дії леспедези двоколірної, автори визначили, що екстракт містив поліфенольні сполуки, такі, як кверцетин (0,853 мг/г), геністеїн (0,053 мг/г), даїдзеїн (0,165 мг/г) та нарингенін (0,08 мг/г). Ці біологічно активні речовини проявляють антиоксидантний ефект шляхом інгібування утворення кінцевих продуктів глікування та стимулювання розпаду цих сполук. Результати досліджень свідчать про можливий адитивний ефект або синергізм цих поліфенолів при лікуванні ЦД [26].

Антиоксидантний ефект поліфенолів леспедези двоколірної був досліджений D. V. Tarbeeva et al. у моделях нейротоксичності, спричиненої ротеноном, паракватом та 6-гідроксидофаміном, на клітинах нейробластоми миші лінії Neuro-2a (CCL-131). З рослини ізолювали 11 поліфенольних сполук, серед яких 3 птерокарпани, 2 птерокарпени, 2 куместани, 2 стілбеніди, 1 димерний флавоноід та 1 флавоноід іншої структури. Автори вивчали нейропротективний ефект кожної з наведених біологічно активних речовин. Додавання поліфенолів приводило до значного збільшення частки живих клітин після оброблення паракватом. Було зроблено припущення, що ці сполуки посилювали життєздатність клітин шляхом попередження деполаризації мітохондріальної мембрани. У моделі із застосуванням 6-гідроксидофаміну поліфеноли знижували внутрішньоклітинний вміст активних форм кисню значно ефективніше, ніж препарат порівняння кверцетин. Попереднє оброблення зазначеними вище сполуками клітин перед додаванням ротенону також сприяло збільшенню частки живих клітин Neuro-2a (CCL-131) [31].

Нефропротективний ефект флавоноїдів ґрунтовно описаний та узагальнений у роботах S. Alsawaf et al. та F. Vargas et al. Відомо, що нирки чутливі до ушкоджень, спричинених активними формами кисню. Цей фактор є важливим у патогенезі гломерулосклерозу, тубулоінтерстиційного фіброзу та апоптозу клітин каналців, що призводить до ниркової недостатності. Запалення на фоні оксидативного стресу є ключовим патофізіологічним фактором безлічі хвороб нирок. Водночас флавоноїди мають нефропротективний ефект, який реалізується шляхом зниження

патологічно підвищених рівнів активних форм кисню та зменшення оксидативного стресу, коли флавоноїди виступають як медіатори Nrf2-антиоксидантного шляху. Більш того, дослідження продемонстрували здатність флавоноїдів попереджати пошкодження ДНК, знижувати рівень прозапальних цитокінів та інгібувати апоптоз клітин [32, 33].

Базуючись на результатах досліджень, можна припустити, що флавоноїди характеризуються комплексною нефропротективною дією. Опосередкований компонент цієї дії полягає у тому, що ці сполуки мають потенційний лікувальний ефект при артеріальній гіпертензії, запальних захворюваннях та хворобах судин. Флавоноїди також впливають на паренхіму нирок та переривають біохімічні процеси, що приводять до ушкодження тканини нирок, при цьому активуючи ферментні та неферментні антиоксидантні системи в нирках, такі, як Nrf2-антиоксидантний шлях. Поєднання цих механізмів дії робить флавоноїди перспективними нефропротективними сполуками у лікуванні гломерулонефриту, діабетичної нефропатії та ниркової недостатності внаслідок отруєння токсичними речовинами [32, 33].

У другій половині ХХ ст. у Франції було розроблено добре відомий препарат Леспеенефрил на основі леспедези головчастої. Підтверджено гіпоазотемічну дію Леспеенефрилу в добовій дозі 30 мл, що позитивно впливає на функцію нирок та якість життя пацієнтів із захворюваннями нирок. Найкращі результати досягнуто у хворих із латентною та компенсованою стадіями хронічних захворювань нирок, тому для сповільнення їх прогресування Леспеенефрил доцільно призначати на ранніх стадіях погіршення функції нирок [25].

Леспеенефрил показаний при гострих і хронічних гломерулонефритах, які супроводжуються гіпоазотемією. Для підтримувальної терапії Леспеенефрил застосовують при хронічному гломерулонефриті з помірним порушенням клубочкової фільтрації і ретенційною азотемією або позанирковою азотемією [6].

Ліофілізований Леспеенефрил уводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно, попередньо розчинюючи його у доданому розчиннику. Додатково призначають препарат всередину курсами [6].

Леспеенефрил є одним з перших фітопрепаратів з доведеними нефропротективними властивостями. Найбільш ефективно препарат діє на ранніх стадіях хронічної ниркової недостатності, що підтверджує доцільність його профілактичного застосування не лише як гіпоазотемічного засобу у переддіалізній стадії, але і з метою профілактики прогресування ранніх стадій хронічної ниркової недостатності, при зниженні швидкості клубочкової фільтрації до 30–60 мл/хв [25].

Препарат Леспеенефрил імпортного виробництва на основі леспедези головчастої був присутній на фармацевтичному ринку України до 2010 р. і на сьогодні не випускається виробником [6].

Для лікування захворювань нирок українським виробником АТ «Лубнифарм» було запропоновано генеричний препарат з однойменною торговою назвою Леспеенефрил на основі 70% етанольного екс-

тракту із трави леспедези двоколірної. Його використовують як гіпоазотемічний, діуретичний та протизапальний засіб при хронічній нирковій недостатності, гострих та хронічних нефритах та при позанирковій азотемії.

За фармакологічну дію екстракту відповідають глікозиди кверцетину, лютеоліну, орієнтин та гоморієнтин, глікозид кемпферолу робінін. Комплекс біологічно активних речовин, що входять до складу препарату, сприяє збільшенню ниркової фільтрації, зменшенню концентрації продуктів азотистого обміну та вмісту інтерлейкіну-8 у сироватці крові. Леспедефріль збільшує діурез, підвищує кліренс азотистих сполук (сечовини, креатиніну і сечової кислоти), по-

силує фільтрацію у канальцях, підвищує виведення натрію, покращує стан патологічно змінених ниркових канальців [6, 25, 34].

## ВИСНОВКИ

Отже, доклінічні та клінічні випробування, досвід використання в медичній практиці препаратів леспедези завдяки унікальному складу і фармакологічним властивостям (гіпоазотемічна, нефропротекторна дія) демонструють їх перспективність для лікування хронічних захворювань нирок, діабетичної нефропатії, серцево-судинних захворювань і хвороб печінки. Перевагою цих препаратів є багатоплановість, системність дії, а також сприятливий профіль безпеки.

## Відомості про авторів

**Зайченко Ганна Володимирівна** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 234-92-76

ORCID: 0000-0002-3506-4800

**Кисличенко Вікторія Сергіївна** – д-р фарм. наук, проф., завідувач, кафедра фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків; тел.: (057) 267-93-63

ORCID: 0000-0002-0684-1746

**Процька Вікторія Василівна** – канд. фарм. наук, асистент, кафедра фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків; тел.: (050) 994-55-91

ORCID: 0000-0002-2439-138X

**Федосов Андрій Ігорович** – д-р фарм. наук, проф., проректор, заклад вищої освіти з науково-педагогічної роботи, Національний фармацевтичний університет, м. Харків; тел.: (057) 706-35-81

ORCID: 0000-0003-1180-9836

**Сімонов Павло Вадимович** – канд. фарм. наук, асистент, кафедра фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 234-92-76

ORCID: 0000-0002-0775-9541

## Information about authors

**Zaychenko Ganna V.** – PhD, DSc, Professor, Head of Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 234-92-76

ORCID: 0000-0002-3506-4800

**Kyslychenko Viktoriia S.** – PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Kharkiv; tel.: (057) 267-93-63

ORCID: 0000-0002-0684-1746

**Protska Viktoriia V.** – PhD, Assistant of Professor, Department of the Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Kharkiv; tel.: (050) 994-55-91

ORCID: 0000-0002-2439-138X

**Fedosov Andrii I.** – PhD, DSc, Professor, Vice-Rector, Higher Educational Institution for Scientific and Pedagogical Work, National University of Pharmacy, Kharkiv; tel.: (057) 706-35-81

ORCID: 0000-0003-1180-9836

**Simonov Pavlo V.** – PhD, Assistant of Professor, Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 234-92-76

ORCID: 0000-0002-0775-9541

## REFERENCES

- Zhou Y, Yang J. Chronic Kidney Disease: Overview. In: Yang, J., He, W. editors. *Chronic Kidney Disease* [Internet]. Springer, Singapore; 2020. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9131-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9131-7_1).
- Grams ME, Levey SA, Coresh J. Epidemiology of kidney disease. *Brenner and Rector's the kidney*. 11th ed. Springer, Singapore; 2020, p. 616-39.
- Grams ME, McDonald SP. Epidemiology of chronic kidney disease and dialysis. *Comprehensive clinical nephrology*. 6th ed. Springer, Singapore; 2019, p. 903-12.
- Woo HS, Kim DW, Curtis-Long MJ, Lee BW, Lee JH, Kim JY, et al. Potent inhibition of bacterial neuraminidase activity by pterocarpanol isolated from the roots of *Lespedeza bicolor*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(20):6100-3. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.08.046.
- Teslenko YuV, Teslenko MM, Katerenchuk IP. Physical and rehabilitation medicine in Ukraine: basic principles and directions, ways to improve rehabilitation care. *Herald Probl Biol Med*. 2019;151(2):58-63.
- Lisiuk RM, Darmohray RYe. Plants of the genus *Lespedeza* as promising sources of modern drugs. *Phytother Anal*. 2015;2:31-5.
- Al-Waili N, Al-Waili H, Al-Waili T, Salom K. Natural antioxidants in the treatment and prevention of diabetic nephropathy; a potential approach that warrants clinical trials. *Redox Rep*. 2017;22(3):99-118. doi: 10.1080/13510002.2017.1297885.
- Jae-Hak TAL, Jin-Woo TAJ. Antioxidant activity of different parts of *Lespedeza bicolor* and isolation of antioxidant compound. *Korean J Food Sci Technol*. 2012;44:763-71.
- Lakshmi SM, Reddy TUK, KSS. A review on medicinal plants for nephroprotective activity. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012;5(4):8-14.
- Ullah S. Methanolic extract from *Lespedeza bicolor*: Potential candidates for natural antioxidant and anticancer agent. *J Tradit Chin Med*. 2017;37:444-51. doi: 10.1016/S0254-6272(17)30150-4.
- Chitala R-D, Burlec AF, Nistor A, Caba IC, Mircea C, a Hancianu M, et al. Chemical assessment and biologic potential of a special *Lespedeza capitata* extract. *Med Surg J – Rev Med Chir Soc Med Nat*. 2023;127(3):474-9.
- Kim DS, Lee HJ, Jeon YD, Han YH, Kee JY, Kim HJ, et al. Alpha-Pinene Ex-

- hibits Anti-Inflammatory Activity Through the Suppression of MAPKs and the NF- $\kappa$ B Pathway in Mouse Peritoneal Macrophages. *Am J Chin Med.* 2015;43(4):731-42. doi: 10.1142/S0192415X15500457.
13. Esmail ASA, Ali TT. A review of medicinal plants with nephroprotective effects. *GSC. Biol Pharm Sci.* 2019;08(01):114-22. doi: 10.30574/gscbps.2019.8.1.0108.
14. Sokolova L, Pushkarev V, Tronko LK. Prospects for the use of Lespedeza preparations (Lespedeza sp.) for the treatment of kidney pathology and other diabetic complications. *Inter J Endocrinol.* 2023;19:6-15.
15. Do MH, Lee JH, Wahedi HM, Pak C, Lee CH, Yeo EJ, et al. Lespedeza bicolor ameliorates endothelial dysfunction induced by methylglyoxal glucotoxicity. *Phytomedicine.* 2017;36:26-36. doi: 10.1016/j.phymed.2017.09.005.
16. Chen S, Jiang H, Wu X, Fang J. Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9340637. doi: 10.1155/2016/9340637.
17. Kumazawa T, Minatogawa T, Matsuba S, Sato S, Onodera J. An effective synthesis of isoorientin: the regioselective synthesis of a 6-C-glucosylflavone. *Carbohydr Res.* 2000;329(3):507-13. doi: 10.1016/S0008-6215(00)00226-3.
18. K peli E, Aslan M, G rb z I, Yesilada E. Evaluation of in vivo biological activity profile of isoorientin. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2004;59(11-12):787-90. doi: 10.1515/znc-2004-11-1204.
19. Jorge AP, Horst H, de Sousa E, Pizzolatti MG, Silva FR. Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on 14C-glucose uptake in rat soleus muscle. *Chem Biol Interact.* 2004;149(2-3):89-96. doi: 10.1016/j.cbi.2004.07.001.
20. Al-Dosari DI, Ahmed MM, Al-Rejaie SS, Alhomida AS, Ola MS. Flavonoid Naringenin Attenuates Oxidative Stress, Apoptosis and Improves Neurotrophic Effects in the Diabetic Rat Retina. *Nutrients.* 2017;9(10):1161. doi: 10.3390/nu9101161.
21. Gaikwad K, Dagle P, Choughule P, Joshi YM, Kadam VA Review on Some Nephroprotective Medicinal Plants. *Int J Pharm Sci Res.* 2012;3(7):1000-03.
22. Ko YH, Shim KY, Kim SK, Seo JY, Lee BR, Hur KH, et al. Lespedeza bicolor Extract Improves Amyloid Beta25-35-Induced Memory Impairments by Upregulating BDNF and Activating Akt, ERK, and CREB Signaling in Mice. *Planta Med.* 2019;85(17):1363-73. doi: 10.1055/a-1018-5402.
23. Thuy NTT, Lee JE, Yoo HM, Cho N. Antiproliferative Pterocarpan and Coumestans from Lespedeza bicolor. *J Nat Prod.* 2019;82(11):3025-32. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b00567.
24. Do MH, Lee JH, Cho K, Kang MC, Subedi L, Parveen A, et al. Therapeutic Potential of Lespedeza bicolor to Prevent Methylglyoxal-Induced Glucotoxicity in Familial Diabetic Nephropathy. *J Clin Med.* 2019;8(8):1138. doi: 10.3390/jcm8081138.
25. Tovchiga OV, Rolik SM, Shtrygol SYu. Nephroprotective preparations: the review of the Ukrainian pharmaceutical market. *Ukr Biopharm J.* 2011;13(2):29-36.
26. Lee JH, Parveen A, Do MH, Lim Y, Shim SH, Kim SY. Lespedeza cuneata protects the endothelial dysfunction via eNOS phosphorylation of PI3K/Akt signaling pathway in HUVECs. *Phyto-medicine.* 2018;48:1-9. doi: 10.1016/j.phymed.2018.05.005.
27. Lee H, Kim SY, Lim Y. Lespedeza bicolor extract supplementation reduced hyperglycemia-induced skeletal muscle damage by regulation of AMPK/SIRT/PGC1 $\alpha$ -related energy metabolism in type 2 diabetic mice. *Nutr Res.* 2023;110:1-13. doi: 10.1016/j.nutres.2022.12.007.
28. Lee JK, Kang DG, Lee HS. Vascular relaxation induced by aqueous extract of Lespedeza cuneata via the NO-cGMP pathway. *J Nat Med.* 2012;66:17-24. doi: 10.1007/s11418-011-0546-6.
29. Kim Y, Lee H, Kim SY, Lim Y. Effects of Lespedeza Bicolor Extract on Regulation of AMPK Associated Hepatic Lipid Metabolism in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(12):599. doi: 10.3390/antiox8120599.
30. Park JE, Lee H, Kim SY, Lim Y. Lespedeza bicolor Extract Ameliorated Renal Inflammation by Regulation of NLRP3 Inflammasome-Associated Hyperinflammation in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(2):148. doi: 10.3390/antiox9020148.
31. Tarbeeva DV, Pisyagin EA, Menchinskaya ES, Berdyshev DV, Kalinovskiy AI, Grigorchuk VP, et al. Polyphenolic Compounds from Lespedeza bicolor Protect Neuronal Cells from Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(4):709. doi: 10.3390/antiox11040709.
32. Alsawaf S, Alnuaimi F, Afzal S, Thomas RM, Chelakkot AL, Ramadan WS, et al. Plant Flavonoids on Oxidative Stress-Mediated Kidney Inflammation. *Biology (Basel).* 2022;11(12):1717. doi: 10.3390/biology11121717.
33. Vargas F, Romec n P, Garc a-Guill n AI, Wangesteen R, Vargas-Tendero P, Paredes MD, et al. Flavonoids in Kidney Health and Disease. *Front Physiol.* 2018;9:394. doi: 10.3389/fphys.2018.00394.
34. Lee SJ, Hossaine MD, Park SC. A potential anti-inflammation activity and depigmentation effect of Lespedeza bicolor extract and its fractions. *Saudi J Biol Sci.* 2016;23(1):9-14. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.01.016.

Стаття надійшла до редакції 11.04.2024. – Дата першого рішення 17.04.2024. – Стаття подана до друку 13.05.2024

# Тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії внаслідок бойової травми: огляд літератури та аналіз клінічного випадку

М. М. Селюк<sup>1</sup>, С. А. Бичкова<sup>1</sup>, М. М. Козачок<sup>1</sup>, І. М. Льовкін<sup>2</sup>, С. С. Таранухін<sup>2</sup>,  
А. О. Бондарчук<sup>2</sup>, О. В. Селюк<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) визнана ВООЗ одним із найбільш поширених серцево-судинних захворювань. Навіть у мирний час ТЕЛА є третьою за частотою причиною раптової смерті після ішемічної хвороби серця та інсульту. На сьогодні внаслідок війни виникли суттєві корективи у розуміння етіології, патогенезу, особливостей клінічного перебігу та лікування внутрішньої патології у поранених. Встановлено, що важливою особливістю сучасних бойових дій є постійне збільшення частоти множинних та поєднаних поранень, при цьому бойові ураження грудей становлять до 15% структури санітарних втрат, а закрита травма грудей за умов бойових дій може становити до 5%. Захворювання серцево-судинної та дихальної системи спостерігаються як у ранні, так і в пізні терміни після закритої травми грудей. Ранні представлені функціональними порушеннями діяльності системи кровообігу та дихання та є наслідками ушкодження органів грудної клітки, а пізні – виникають у разі приєднання ранової інфекції та характеризуються запальними процесами в легенях, плеврі, серці та судинах, включають пневмонії, плеврити, гострі гнійно-деструктивні захворювання легень, тромбоемболічні ускладнення.

У статті проаналізовано перебіг та можливість діагностики і лікування ТЕЛА на прикладі пораненого військовослужбовця. Наведено клінічний випадок успішної діагностики і лікування у пораненого тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії з розвитком інфаркт-пневмонії S8, S9 правої легені, нозокоміальної пневмонії в правій легені, що ускладнилася деструкцією легеневої тканини, з формуванням абсцес-гематоми; гострого інтерстиціального нефриту, ускладненого гострим пошкодженням нирок III ступеня.

Ця терапевтична патологія виникла після вогнепального осколкового проникаючого поранення грудної клітки справа з ушкодженням правої підключичної вени, міграцією та емболізацією металевим осколком правої легеневої артерії, вогнепального осколкового сліпого поранення верхньої третини правого передпліччя з вогнепальним переломом ліктьової кістки та наявністю стороннього тіла (уламка) в м'яких тканинах передпліччя. Під час операції виникло ускладнення у вигляді міграції стороннього тіла з гілок правої легеневої артерії в гілки лівої легеневої артерії.

Результатом лікування пацієнта була позитивна динаміка патологічного процесу. Військовослужбовець у задовільному стані виписався з лікарні та повернувся до лав ЗСУ після відпустки за станом здоров'я.

ТЕЛА є тяжким ускладненням після вогнепального осколкового поранення органів грудної клітки, яке може виникати без супутнього тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок з найбільшою ймовірністю як результат розвитку шоку та міграції осколків по гілкам легеневої артерії. Комплексне лікування з застосуванням хірургічних методів та адекватної антибактеріальної терапії є основним методом лікування хронічної деструкції легеневої тканини з абсцедуванням. Кожен пацієнт потребує проведення комплексу візуалізаційних методів обстеження в динаміці та моніторингу стану інших органів і систем, зокрема – функції нирок.

**Ключові слова:** тромбоемболія легеневої артерії, інфаркт-пневмонія, деструкція легеневої тканини, абсцес легені, поранення, військовослужбовці.

## Pulmonary embolism of the small branches of the pulmonary artery as a result of combat trauma: review of the literature and analysis of a clinical case

М. М. Seliuk, S. A. Bychkova, M. M. Kozachok, I. M. Lyovkin, S. S. Taranukhin, A. O. Bondarchuk, O. V. Seliuk

Pulmonary embolism (PE) is recognized by WHO as one of the most common cardiovascular diseases. Even in peacetime, PE is the third leading cause of sudden death after coronary heart disease and stroke. Today, as a result of the war, there have been significant corrections in the understanding of etiology, pathogenesis, features of the clinical course and treatment of internal pathology in the wounded persons. It was established that an important feature of modern combat activity is a constant increase in the frequency of multiple and combined wounds, while combat injuries of the chest make up to 15% of the structure of sanitary losses, and closed chest injuries under combat conditions can make up to 5%.

Diseases of the cardiovascular and respiratory system are observed both early and late after closed chest trauma. The early ones are represented by functional disorders of the blood circulation and breathing system and are the consequences of damage to the chest organs, and the late ones occur in the case of joining a wound infection and are characterized by inflammatory processes in the lungs, pleura, heart and blood vessels, include pneumonia, pleurisy, acute purulent-destructive diseases lungs, thromboembolic complications.



The article analyzes the course and possibilities of diagnosis and treatment of PE using the example of a wounded military man. A clinical case is presented which describes the successful diagnosis and treatment of a wounded person with PE of small branches of the pulmonary artery with the development of infarct-pneumonia S8, S9 of the right lung, nosocomial pneumonia in the right lung, which was complicated by the destruction of lung tissue, with the formation of an abscess-hematoma, acute interstitial nephritis, complicated by acute kidney damage of the III degree.

This therapeutic pathology arose after a gunshot shrapnel penetrating wound of the chest on the right side with damage to the right subclavian vein, migration and embolization by a metal fragment of the right pulmonary artery, a gunshot shrapnel blind wound of the upper third of the right forearm with a gunshot fracture of the ulna and the presence of a foreign body (debris) in the muscle what tissues of the forearm. During the operation a complication arose in the form of migration of a foreign body from the branches of the right pulmonary artery to the branches of the left pulmonary artery.

The result of the patient's treatment was positive dynamics of the pathological process. The serviceman was discharged from the hospital in satisfactory condition and returned to the Armed Forces of Ukraine after a medical treatment.

PE of small branches of the pulmonary artery is a severe complication after gunshot shrapnel injury to the chest organs, which can occur without concomitant deep vein thrombosis of the lower extremities, most likely as a result of the development of shock and the migration of fragments along the branches of the pulmonary artery. Complex treatment with the use of surgical methods and adequate antibacterial therapy is the main method of treatment of chronic destruction of lung tissue with abscessation. Each patient needs a complex of imaging methods for dynamic examination and monitoring of the state of other organs and systems, in particular, kidney function.

**Keywords:** *pulmonary embolism, infarct-pneumonia, destruction of lung tissue, lung abscess, injuries, military personnel.*

Десять років російсько-української війни внесли суттєві корективи у розуміння етіології, патогенезу, особливостей клінічного перебігу та лікування внутрішньої патології у поранених. Важливою особливістю сучасних бойових дій є постійне підвищення частоти множинних та поєднаних поранень, при цьому бойові ураження органів грудної клітки становлять до 15% структури санітарних втрат, а закрита травма грудей за умов бойових дій може становити до 5% [1, 2].

Війна, яка триває в Україні, створює надзвичайні виклики догоспітальній медичній допомозі пораненим учасникам бойових дій та цивільним особам. Наразі більшість зусиль спрямована на виявлення та усунення прогалин у догоспітальній допомозі, евакуації поранених та медичній евакуації по всій Україні [3]. Створений унікальний алгоритм медичного сортування великої кількості поранених, надання допомоги при крововтраті, гіпотермії, проведення транспортної іммобілізації та знеболювання.

Закриту травму грудної клітки (ЗТГК) виявляють майже в половині смертельних випадків від механічних травм, у більш ніж 20% випадків вона має поєднаний характер, а летальність при важких ушкодженнях становить понад 60% [2, 4, 5]. Морфологічна картина ЗТГК представлена вогнищевими крововиливами, від дрібних поверхневих до великих часткових, за ходом судин і перибронхіально; мікророзривами паренхіми легень, альвеол, капілярів, бронхіол, плеври; чергуванням вогнищ емфіземи і мікроателектазів, при мінно-вибухових травмах (МВТ) ці зміни майже у 80% мають двобічну локалізацію [2, 6].

Основні механізми виникнення забою легень пов'язані з ефектами МВТ, дією вибухової хвилі, безпосереднім ушкодженням легень при проникаючих вогнепальних пораненнях, непроникаючих пораненнях за наявності у постраждалих засобів захисту (бронежилету) – заброньовій травмі [1, 2].

Захворювання серцево-судинної та дихальної системи спостерігаються як у ранні, так і в пізні терміни після ЗТГК. Ранні терміни представлені функціональними порушеннями діяльності системи кровообігу і дихання та є наслідками ушкодження органів грудної клітки, пізні – виникають у разі приєднання ранової інфекції

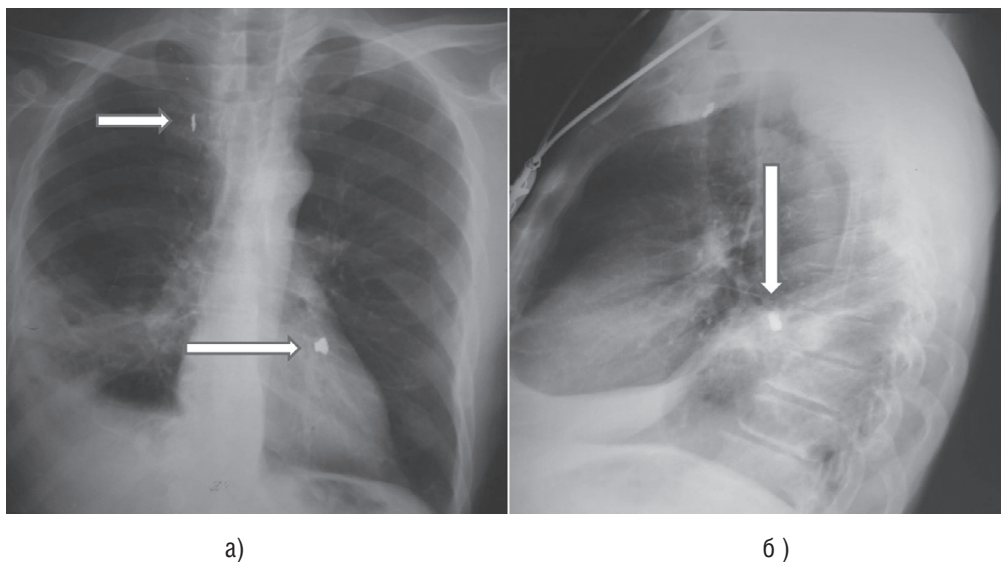
та характеризуються запальними процесами у легенях, плеврі, серці та судинах, включають пневмонії, плеврити, гострі гнійно-деструктивні захворювання легень, тромбоемболічні ускладнення. На госпітальний етап припадає більшість вторинних ускладнень [2, 7, 8].

За час бойових дій на сході України та проведення АТО/ООС встановлена велика частка випадків травматичного шоу при бойовій травмі. Його діагностують у 8–10% осіб з пораненнями кінцівок [6], а при МВТ та інших видах травм може бути значно вищим. Саме при шоці розвиваються виражені розлади гемодинаміки в малому колі кровообігу, що призводять до утворення мікротромбів і сурфактантних мікроателектазів. Крім цього, при шоці може розвинути жирова емболія судин малого кола, особливо при вогнепальних переломах довгих трубчастих кісток, а також внаслідок порушення дисперсності нейтрального жиру плазми [1]. Усі ці чинники є патогенетичною основою розвитку тромбоемболії гілок легеневої артерії (ТЕЛА) у поранених [2].

Хоча частота ТЕЛА не є високою, проте її перебіг може бути вкрай складним. При механічних травмах мирного часу частота коливається у межах 1–3%, а при МВТ і вогнепальних пораненнях становить 3–5% випадків з переважним розвитком на 2–4-у добу; у наступні 4–6 тиж висока небезпека рецидиву. До початку повномасштабного вторгнення рф в Україну ТЕЛА у поранених розглядалася як рідкісне ускладнення, яке виявлялося лише у 2,8%, а середній термін її розвитку становив у середньому 6 діб від часу поранення [2, 7].

Факторами, які призводять до розвитку ТЕЛА, є масивна крововтрата і шок, розлади мікроциркуляції, ушкодження кісток тазу, хребта, нижніх кінцівок, жирова емболія, ранова інфекція, дегидратація і диспротеїнемія. Джерелами тромбоемболів більш ніж у 2/3 випадків виступають вени нижніх кінцівок і таза, рідше – басейн верхньої порожнинної вени, клапанний апарат серця [9–11].

У генезі ТЕЛА первинну роль відіграє раптова оклюзія розгалужень легеневої артерії з виникненням рефлекторної вазоконстрикції судин малого кола, швидким ростом судинного опору і гострою легеневою артеріальною гіпертензією. При цьому відбувається



**Рис. 1. Рентгенограма ОГК хворого у прямій (а) та боковій (б) проєкціях (стрілками показано локалізацію металевих осколків у грудній клітці пораненого)**

різке порушення вентиляційно-перфузійних співвідношень дифузії газів у легенях і системи сурфактанту. Далі майже паралельно формуються синдром гострого легеневого серця і гострої дихальної недостатності з наявністю бронхоспазму. Для ТЕЛА притаманно ураження інтактною легені при травмах і вогнепальних пораненнях грудної клітки [12, 13].

Перебіг ТЕЛА може ускладнитися розвитком інфаркту легень, а пізніше, при інфікуванні патогенною мікрофлорою, інфаркт-пневмонією. Інфаркт легень – це зазвичай ускладнення ТЕЛА, однак також можливе формування інфаркту внаслідок оклюзії легеневої вен, інфекційних уражень, злякисних новоутворень паренхіми легень або васкуліту. Інфаркт легень зазвичай проявляється ділянкою клиноподібної консолідації, переважно у субплевральному відділі легень, без ознак «повітряної бронхограми» [14, 15].

Метою дослідження став аналіз перебігу та можливостей діагностики і лікування ТЕЛА на прикладі пораненого військовослужбовця.

Наводимо клінічний випадок успішної діагностики і лікування у пораненого військовослужбовця тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії з розвитком інфаркт-пневмонії в S8, S9 правої легені, нозокоміальної пневмонії у правій легені, що ускладнилася деструкцією легеневої тканини, з формуванням абсцес-гематоми; гострого інтерстиціального нефриту, ускладненого гострим пошкодженням нирок III ступеня. Ця терапевтична патологія виникла після вогнепального осколкового проникаючого поранення грудної клітки справа з ушкодженням правої підключичної вени, міграцією та емболізацією металевим осколком правої легеневої артерії, вогнепального осколкового сліпого поранення верхньої третини правого передпліччя з вогнепальним переломом ліктьової кістки та наявністю стороннього тіла (уламка) у м'яких тканинах передпліччя. Під час операції виникло ускладнення у вигляді міграції стороннього тіла з гілок правої легеневої артерії в гілки лівої легеневої артерії.

#### *Клінічний випадок*

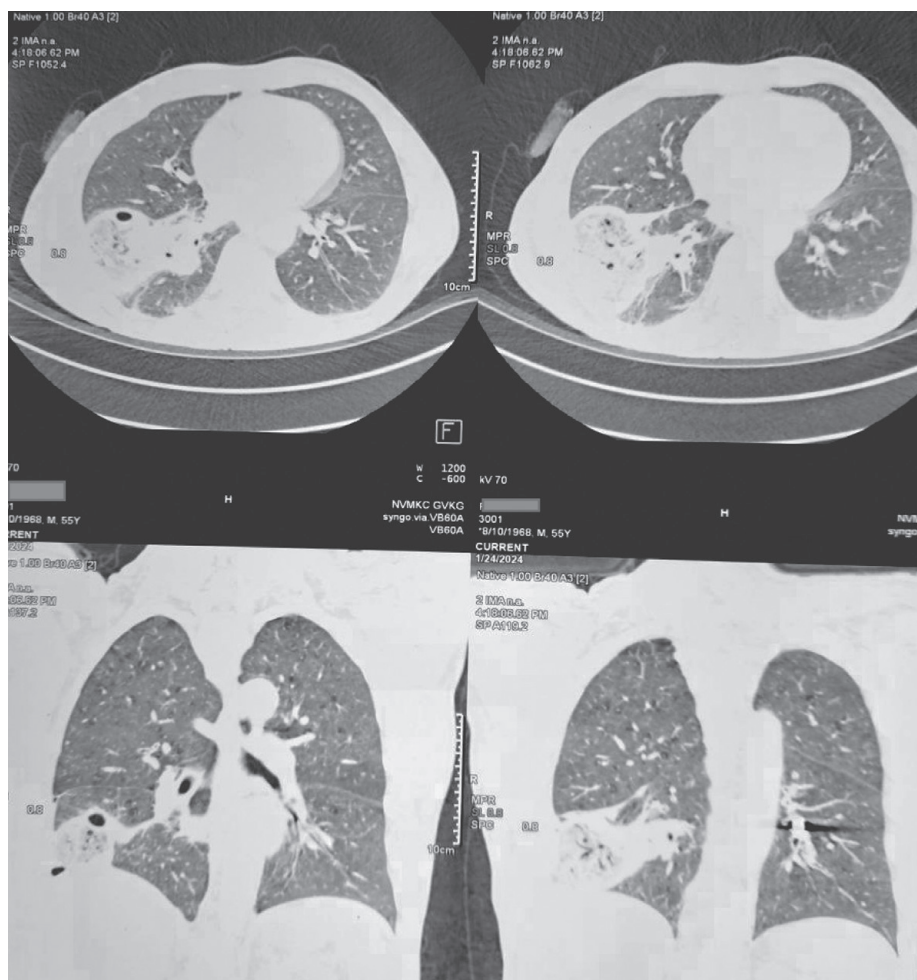
Відповідно до медичної документації, молодший сержант за мобілізацією Р., 1966 року народження, отримав поранення 03.01.2024 р. Етапами медичної евакуації був доставлений до медичного закладу, який надає спеціалізовану медичну допомогу, де було виконано 05.01.2024 р. правобічну бокову торакотомію, діагностичну нижньодольову лоботомію правої легені, дренажування правої плевральної порожнини за Бюлау, первинну хірургічну обробку правого передпліччя. Хворий отримував антибактеріальну терапію левофлоксацином внутрішньовенно по 500 мг двічі на добу.

Для подальших етапів лікування хворий був переведений 08.01.2024 р. до Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». Впродовж двох днів перебування стан хворого значно погіршився, спостерігалася виражена загальна слабкість, задишка при незначному фізичному навантаженні, температура тіла підвищилася до 37,6 °С.

10.01.2024 р. була запідозрена ТЕЛА дрібних гілок, виконано мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) з внутрішньовенним контрастуванням та підтверджено діагноз ТЕЛА дрібних гілок справа. Ультразвукова доплерографія судин нижніх кінцівок не виявила патологічних змін. Призначено лікування рівароксабаном 15 мг двічі на добу впродовж 28 діб зі зменшенням дози до 20 мг один раз на добу до 6 міс.

На п'яту добу від моменту діагностики ТЕЛА у хворого підвищилася температура до 38,4–39,7 °С, почали турбувати озноб з потовиділенням, виражена загальна слабкість, кашель із виділенням зелено-жовтого мокротиння та прожилками крові. Було виконано рентгенографію органів грудної клітки (ОГК), де виявлена пневмонічна інфільтрація у нижній частці правої легені та запідозрено наявність деструктивних змін у легенях (рис. 1).

Для верифікації зазначених вище змін та підтвердження інфаркт-пневмонії хворому була проведена МСКТ ОГК, де виявлено малий правосторонній пнев-



**Рис. 2. Результати МСКТ ОГК пораненого із ТЕЛА з інфаркт-пневмонією**

моторакс, часткову обтурацію нижнього дольового бронху справа, сегментарний ателектаз та субтотальна інфільтрація нижньої долі правої легені. У лівій плевральній порожнині виявлено рідину до 12,3 мм. Консолідація легеневої тканини у задньо-базальному відділі лівої легені. Емфізематозні зміни паренхіми обох легень. Органи середостіння: у проекції нижньої дольової гілки легеневої артерії на S9, 10 зліва визначається металеве стороннє тіло до 13,7 мм. Консолідований перелом ребер справа 2–4 по середньо-ключичній лінії, 9–10 по лопатковій лінії, зліва 4–7 по передній аксиллярній лінії, 6, 7, 9–11 по лопатковій лінії. Металеві сторонні тіла м'яких тканин у проекції правої підключичної ділянки, які розташовані паравазально. Дефект контрастування правої підключичної вени на рівні впадіння в брахіоцефальну вену, діаметр судини до 2,9 мм протяжністю до 6,4 мм.

Дані МСКТ підтвердили розвиток інфаркт-пневмонії у S8, S9 правої легені на фоні ознак ТЕЛА дрібних гілок (S8, S9 сегменти), знімки представлені на рис. 2. Також було виявлено міграцію осколків: раніше виявлений осколок у проекції нижньої часткової гілки правої легеневої артерії у ділянці розвилки S9, S10 не диференціювався, а локалізувався у проекції сегментарної артерії на рівні S6.

На тлі розвитку інфаркт-пневмонії було виявлено виражені системні запальні зміни: рівень СРБ становив 102 мг/л, прокальцитоніну – 1,8 нг/мл, кількість лейкоцитів –  $12,6 \times 10^9$ /л із паличкоядерним зсувом вліво до 16%.

З урахуванням виявлених змін хворому було призначено амікацин по 1 г один раз на день та меропенем по 1 г тричі на день парентерально.

Одночасно було проведено діагностичний пошук інших причин запального синдрому. Було двічі виконано Ехо-КГ в умовах ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України». Вегетації на аортальному клапані не виявлено, проте діагностовано мінімальну аортальну недостатність, функціонально двостулковий клапан, невелику мітральну недостатність, невелику тристулкову недостатність, скоротливість лівого шлуночка була задовільною, фракція викиду становила 55%. Зроблено діагностичний висновок – вроджений двостулковий аортальний клапан. Переконливих даних на користь інфекційного ендокартиту не виявлено.

Також були отримані негативні результати обстеження на ВІЛ, маркери хронічних вірусних гепатитів, RW.

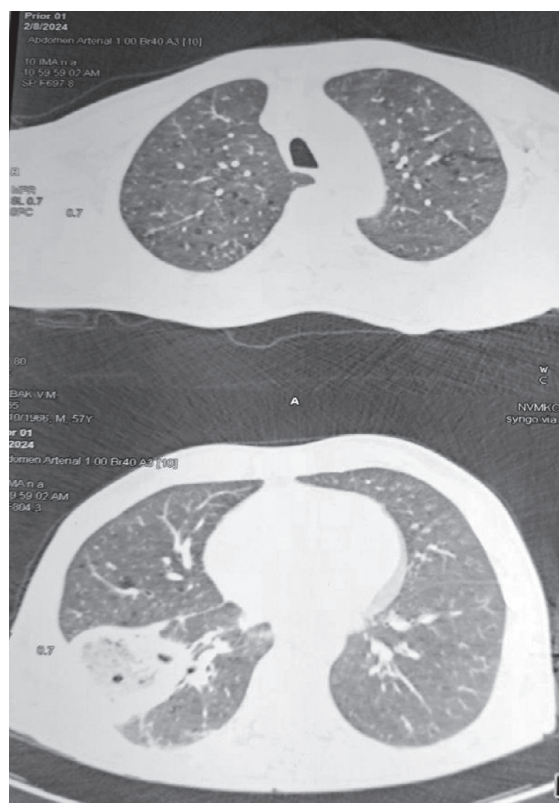


Незважаючи на інтенсивну антибактеріальну терапію (амікацин + меропенем впродовж 7 днів), стан хворого був стабільно середньої тяжкості з фебрильною лихоманкою, інтенсивним потовиділенням, вираженою загальною слабкістю. У зв'язку з цим було виконано контрольну МСКТ ОГК, де були виявлені ознаки деструкції легеневої тканини в S8, S9 праворуч з інфільтратом «за типом деструкції розміром 9,0×9,0 см». Рівень прокальцитоніну 17.01.2024 р. становив 5,2 нг/мл, загальна кількість лейкоцитів –  $17,7 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 46 мм/год. Бактеріологічне дослідження крові, проведене двічі, продемонструвало, що кров стерильна. Було проведено заміну антибактеріальної терапії з урахуванням бактеріологічного дослідження харкотиння та чутливості до антибіотиків (Klebsiella pneumoniae –  $10^8$  КУО/мл, штам чутливий до коломіцину), призначено коломіцин по 2 млн МО тричі на добу у комбінації із тайгецикліном по 50 мг двічі на добу впродовж 14 діб парентерально.

Протягом лікування нормалізувалася температура тіла, зникли ознаки запалення у крові (рівень прокальцитоніну знизився до 0,2 нг/мл, СРБ – до 10 мг/мл, загальна кількість лейкоцитів –  $7,6 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 44 мм/год). Однак на всіх контрольних МСКТ ОГП від 08.02.2024 р. та 19.02.2024 р. отримана стабільна КТ картина кавітаційного інфільтрату нижньої частки правої легені – у S8, S9 праворуч у паренхіми легені зберігався інфільтрат «за типом деструкції 9,0×9,0 см», який не змінював своєї форми на фоні лікування. На контрольній МСКТ ОГК від 20.02.2024 р. визначено, що дана рентгенологічна картина може відповідати сторонньому тілу, скоріше за все, гемостатичній губці (рис. 3).

Враховуючи високий ризик нагноення стороннього тіла, ерозивних кровотеч, пацієнту виконана повторна операція 04.03.2024 р. – торакотомія справа, вісцероліз, пневмотомія (абсцесотомія), видалення некротичних змінених тканин легені, санація та дренирування плевральної порожнини. За результатом ПГД № 6631-6640 від 13.03.2024 р. змінена ділянка відповідає картині абсцесу нижньої частки правої легені (гематома з нагноенням, некроз після ТЕЛА). Це підтвердило остаточний діагноз – тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії (10.01.2024 р.) з розвитком інфаркт-пневмонії S8, S9 правої легені, нозокоміальної пневмонії у правій легені, що ускладнена деструкцією легеневої тканини, з формуванням абсцес-гематоми.

Особливістю цього клінічного випадку було те, що на тлі інтенсивної антибактеріальної терапії послідовно призначали левофлоксацин, меропенем + амікацин, тайгециклін + коломіцин, виник гострий інтерстиціальний нефрит, ускладнений гострим пошкодженням нирок III ступеня. 09.01.2024 р. сироватковий рівень креатиніну становив 80,6 мкмоль/л, а 21.02.2024 р. – 473 мкмоль/л, 22.02.2024 р. – 377 мкмоль/л, 26.02.2024 р. – 274 мкмоль/л, 08.03.2024 р. – 146 мкмоль/л. Під час терапії пацієнт отримував ентеросорбент по 1 саше тричі на добу та пребіотик по 15 мл двічі на добу після сніданку та вечері.



**Рис. 3. КТ картина кавітаційного інфільтрату нижньої частки правої легені – у S8, S9 праворуч**

Після проведеного лікування хворий виписаний у задовільному стані та отримав відпустку за станом здоров'я (на підставі рішення ВЛК), продовжив службу у ЗСУ.

## ВИСНОВКИ

1. Тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії є тяжким ускладненням після вогнепального осколкового поранення органів грудної клітки, яке може виникати без супутнього тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок з найбільшою ймовірністю як результат розвитку шоку та міграції осколків по гілкам легеневої артерії, діагностика якого потребує проведення комплексу візуалізаційних методів обстеження (МСКТ із контрастуванням, ЕхоКГ, УЗД) та моніторингом їх даних у динаміці.

2. Розвиток інфаркт-пневмонії, нозокоміальної пневмонії на тлі множинних вогнепально-осколкових поранень може ускладнюватися деструкцією легеневої тканини з формуванням абсцес-гематоми, що потребує проведення мікробіологічних досліджень з метою виділення збудника та визначення чутливості до антибіотиків.

3. Комплексне лікування із застосуванням хірургічних методів та адекватної антибактеріальної терапії є основним методом лікування хронічної деструкції легеневої тканини з абсцедуванням. Водночас моніторингу потребують і інші органи та системи – зокрема функціональний стан нирок.



**Відомості про авторів**

**Селюк Мар'яна Миколаївна** – канд. мед. наук, доц., професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, м. Київ; тел.: (044) 280-00-34. *E-mail: mkurgan59@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8908-4252

**Бичкова Світлана Анатоліївна** – канд. мед. наук, доц., доцент кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, м. Київ; тел.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0002-6181-1275

**Козачок Микола Миколайович** – канд. мед. наук, доц., професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, м. Київ; тел.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0001-5401-9645

**Льовкін Ігор Миколайович** – канд. мед. наук, начальник, клініка кардіології, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; тел.: (044) 521-85-18

ORCID: 0000-0001-7726-394X

**Таранухін Сергій Сергійович** – начальник, клініка пульмонології (з палатами для хіміотерапії), Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; тел.: (044) 521-85-18

ORCID: 0009-0001-2997-2888

**Бондарчук Анна Олександрівна** – ст. ординатор, клініка кардіології, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; тел.: (044) 521-85-18

ORCID: 0009-0000-1682-5291

**Селюк Ольга Вікторівна** – канд. мед. наук, ст. викладач, кафедра загальної практики–сімейної медицини, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (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

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

ORCID: 0000-0002-6181-1275

**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

**Lyovkin Ihor M.** – MD, PhD, Head of the Cardiology Clinic, National Military Medical Clinical Center “The Main Military Clinical Hospital”, Kyiv; tel.: (044) 521-85-18

ORCID: 0000-0001-7726-394X

**Taranukhin Serhiy S.** – Head of the Pulmonology Clinic (with wards for chemotherapy), National Military Medical Clinical Center “The Main Military Clinical Hospital”, Kyiv; tel.: (044) 521-85-18

ORCID: 0009-0001-2997-2888

**Bondarchuk Anna O.** – MD, Senior Resident, Cardiology Clinic, National Military Medical Clinical Center “The Main Military Clinical Hospital”, Kyiv; tel.: (044) 521-85-18

ORCID: 0009-0000-1682-5291

**Seliuk Olha V.** – MD, PhD, 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**

- Zarutsky YAL, Bily VY, editors. Military-Polish Surgery. Kiev: Phoenix; 2018. 416 p.
- Os'odlo GV, editor. Military field therapy: handyman: view. 2nd. Kyiv: SPD Chalchinska N.V.; 2022. 112 p.
- Quinn J, Panasenko SI, Leshchenko Y, Gumeniuk K, Onderkova A, Stewart D, et al. Prehospital Lessons From the War in Ukraine: Damage Control Resuscitation and Surgery Experiences From Point of Injury to Role 2. *Mil Med.* 2024;189(1-2):17-29. doi: 10.1093/milmed/usad253.
- Asensio JA, Ogun OA, Mazzini FN, Perez-Alonso AJ, Garcia-Núñez LM, Petrone P. Predictors of outcome in 101 patients requiring emergent thoracotomy for penetrating pulmonary injuries. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(1):55-61. doi: 10.1007/s00068-017-0802-x.
- Sapa SA, Sydoruk DP, Shapkov VY, Aslanyan SA. Combined debridement in the treatment of purulent formations of gunshot wounds. Brief report on the first results of the study. *Modern Aspects Military Med.* 2023;30(2):84-7. doi: 10.32751/2310-4910-2023-2-08.
- Caputo N, Reilly J, Kanter M, West J. A retrospective analysis of the respiratory adjusted shock index to determine the presence of occult shock in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(4):674-8. doi: 10.1097/TA.0000000000001761.
- Boychak MP, Osodlo GV. Therapeutic aspects of the war in the East of Ukraine: monograph. Kyiv: Lyudmila; 2020. 296 p.
- Dyachenko W, Bychkova SA, Taranukhin SS, Parkhotik LI. Clinical observation of destructive pneumonia in military personnel during hostilities. *Modern Aspects Military Med.* 2023;30(1):114-23. doi: 10.32751/2310-4910-2023-30-1-11.
- Moore AJE, Wachsmann J, Chamrathy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):225-43. doi: 10.21037/cdt.2017.12.01.
- Ruggiero A, Screaton NJ. Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: state of the art. *Clin Radiol.* 2017;72(5):375-88. doi: 10.1016/j.crad.2017.02.011.
- Vyas V, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560551/>.
- Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1251-61. doi: 10.1111/jth.13694.
- Levi M, van Es N. Diagnostic Strategies for Suspected Pulmonary Embolism. *JAMA.* 2021;326(21):2135-6. doi: 10.1001/jama.2021.19282.
- Yamasaki H, Ujije H, Kato T, Hida Y, Kaga K, Wakasa S, Matsuno Y. Prediction of Pulmonary Embolism Following Resection of Pulmonary Infarction: A Case Series. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;27(6):371-9. doi: 10.5761/atcs.0a.20-00396.
- Seikovskiy OV, Bakhirov MM, Gurmak MM, Lukasevich MV, Gvozdyov BN. Treatment of acute nonspecific purulent-destructive pleuropulmonary diseases. *Ukr Pulmonol J.* 2019;(2):91-3.

*Стаття надійшла до редакції 09.04.2024. – Дата першого рішення 12.04.2024. – Стаття подана до друку 17.05.2024*

# Синдром Бадда-Кіарі як ускладнення пароксизмальної нічної гемоглобінурії (Клінічний випадок)

**В. В. Чернявський, О. А. Карнабеда, Л. Л. Павловський, Д. О. Ковтун**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Серед основних причин рецидивуючих тромбозів у пацієнтів молодого віку є пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ), ускладненням якої є синдром Бадда-Кіарі (БК), що характеризується тромбозом печінкових вен та/або нижньої порожнистої вени. Надзвичайно важливим завданням є виявлення ПНГ, адже її несвоєчасна діагностика призводить до рецидивуючих тромбозів, погіршення якості життя пацієнта та зростання смертності від ускладнень, які супроводжують ПНГ.

У статті проаналізовано клінічний випадок ПНГ у пацієнта молодого віку з рецидивуючим синдромом БК, який ілюструє актуальність та своєчасну діагностику цього захворювання. Внаслідок безуспішного фармакологічного лікування та прогресування печінкової недостатності хворому була виконана трансплантація печінки. Після оперативного втручання та стандартної посттрансплантаційної терапії стан пацієнта покращився, проте через деякий час у нього виник повторний тромбоз печінкових вен. Після консультації гематолога та при проведенні проточної цитометрії пацієнтові було встановлено діагноз ПНГ. Проте на тлі рецидивуючого тромбозу печінкових вен, імуносупресивної терапії та відсутності таргетного лікування ПНГ у пацієнта виникла поліорганна недостатність, що призвело до його смерті.

ПНГ належить до орфаних захворювань, що характеризується тяжким, хронічним, прогресуючим перебігом та супроводжуються формуванням дегенеративних змін в організмі, зниженням якості та скороченням тривалості життя хворих. Таргетна терапія дозволяє зменшити ризик розвитку тромбозів, переливань еритроцитарної маси та покращити якість життя пацієнтів з ПНГ.

**Ключові слова:** синдром Бадда-Кіарі, пароксизмальна нічна гемоглобінурія, екулізумаб, тромбоз.

## The Budd-Chiari syndrome as a complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Clinical case)

**V. V. Chernyavskiy, O. A. Karnabeda, L. L. Pavlovskiy, D. O. Kovtun**

Among the main causes of recurrent thrombosis in young patients there is paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), a complication of which is Budd-Chiari syndrome (BCS), characterized by thrombosis of the hepatic veins and/or inferior vena cava. Detection of PNH is an extremely important task, because its untimely diagnosis leads to recurrent thrombosis, deterioration of the patient's quality of life, and increased mortality from complications which accompany PNH.

The article analyzes a clinical case of PNH in a young patient with recurrent BCS, which illustrates the relevance and timely diagnosis of this disease. As a result of unsuccessful pharmacological treatment and progression of liver insufficiency, the patient had liver transplantation. After surgery and standard post-transplantation therapy the patient's condition improved, but after some time a recurrence of hepatic vein thrombosis was developed. After hematologist consultation and performing flow cytometry, the patient was diagnosed PNH. However, on the background of recurrent hepatic vein thrombosis, immunosuppressive therapy, and the lack of targeted treatment for PNH, multiple organ failure was developed, which led to the patient's death.

PNH is one of the orphan diseases, which is characterized by a severe, chronic, progressive course and accompanied by the formation of degenerative changes in the body, a decrease in the quality and shortening of the patient's life. Targeted therapy can reduce the risk of thrombosis, red blood cell transfusions and improve the quality of life of patients with PNH.

**Keywords:** Budd-Chiari syndrome, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab, thrombosis.

Тромбофілія – це генетично обумовлена або набута схильність до розвитку тромботичних подій. Виділяють вроджену тромбофілію, що пов'язана з дефіцитом певних антикоагулянтних факторів, та набуту, яка виникає на тлі вживання ліків (оральні контрацептиви та ін.), онкологічних захворювань, васкулітів, запалення тощо. [1]. Клінічна симптоматика тромбофілій залежить від локалізації судин, в яких виникає тромбоз. Наприклад, наслідком утворення тромбу на рівні печінкових вен та/або нижньої порожнистої вени печінки є розвиток синдрому Бадда-Кіарі (БК). Клінічно він проявляється больовим синдромом у правому підбер'ї, виникненням жовтяниці, розвитком асцитів, гепатоспленомегалії, порушенням функції нирок [2]. Серед набутих станів, що можуть при-

зводити до розвитку синдрому БК, є пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) [3].

ПНГ – це набуте клональне захворювання системи крові, що характеризується внутрішньосудинним гемолизом, дисфункцією кісткового мозку та підвищенням ризиком тромботичних ускладнень [4]. Поширеність цього захворювання за даними різних джерел становить 1–1,5 випадки на 1 млн населення [5, 6]. Проте в деяких країнах світу кількість випадків може бути значно більше. Найчастіше на ПНГ страждають жінки (54,9%) віком від 30 до 59 років [7–10]. У третини з них виникають тромбоемболічні ускладнення, зокрема синдром БК [5, 11].

Серед причин ПНГ є мутації гена в Х-хромосомі, який відповідає за кодування білка PIG-A у стовбурових клі-

тинах та їх попередників. Це впливає на зменшення або відсутність глікофосфатидилінозитолу (GPI) у білках CD55 і CD59, за допомогою якого вони прикріплюються до еритроцитів та інгібують систему комплементу. Таким чином це призводить до постійного або пароксизмального комплементного гемолізу еритроцитів [12–14].

До найбільш частих проявів ПНГ належать:

- анемічний синдром (спленомегалія, задишка, стенокардія, жовтушність шкіри),
- тромбози,
- гемоглобінурія,
- еректильна дисфункція,
- слабкість,
- розвиток хронічної хвороби нирок,
- легенева гіпертензія [4].

### Лабораторно-діагностичне обстеження пацієнтів на ПНГ [15].

Основна діагностика ПНГ базується на визначенні дефіциту GPI на клітинах периферичної крові за допомогою проточної цитометрії [16]. Проте всім пацієнтам з ПНГ рекомендовано загальний аналіз крові з визначенням ретикулоцитів, біохімічний аналіз крові з дослідженням маркерів гемолізу (лактатдегідрогеназа (ЛДГ), білірубін прямий та непрямий, гаптоглобін), також проводять пробу Кумбса, оцінюють рівень феритину та насичення трансферину залізом. Аспірація та біопсія кісткового мозку необхідні для патологічної характеристики ПНГ та для проведення диференційної діагностики з іншими захворюваннями. Тривалий час пацієнти з ПНГ можуть проходити лікування з приводу мієлодиспластичного синдрому або апластичної анемії [17]. Проте наявність гемолізу і метод проточної цитометрії допомагають встановити правильний діагноз.

Лабораторні зміни у пацієнтів з ПНГ представлені у табл. 1.

ПНГ слід диференціювати із вродженими та набутими гемолітичними анеміями (табл. 2).

Метою дослідження був аналіз клінічного випадку ПНГ як причини розвитку синдрому БК.

### Клінічний випадок

Пацієнт П., 27 років вперше звернувся до лікаря у листопаді 2022 р. зі скаргами на загальну слабкість, незду-

жання, збільшення живота. Результати загального аналізу крові продемонстрували наступне: еритроцити  $3,4 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін 106 г/л, гематокрит 33%, тромбоцити  $56 \cdot 10^9/л$ , ЛДГ 973 О/л, білірубін загальний 39,5 ммоль/л. У результаті проведення УЗД органів черевної порожнини з наступним КТ-дослідженням, було виявлено гепатомегалію з ознаками хронічного венозного застою та спленомегалію. Пацієнтові було встановлено діагноз синдрому БК. Через безуспішне фармакологічне лікування та прогресування печінкової недостатності хворому була виконана ортотопічна трансплантація лівої долі печінки від живого родинного донора – матері.

При гістологічному дослідженні печінки пацієнта були виявлені дифузні дисциркуляторні зміни, центро-венозна гіперемія, крововиливи, геморагічні інфаркти у III зоні. Також синусоїди були дилатовані, повнокровні. У часточках виявлено поодинокі фокальні некрози. Гепатоцити у часточках розташовані балково, з вираженими дистрофічними змінами та пікнотичними ядрами, перивенулярно у цитоплазмі гепатоцитів незначне скупчення цитоплазматичного пігменту золотаво-коричневого кольору. У просвіті лівої печінкової вени виявлено тромб з ознаками організації. Отже, при патоморфологічному дослідженні печінки у пацієнта було підтверджено тромбоз печінкових вен.

Пацієнт перебував під спостереженням та продовжував посттрансплантаційну стандартну терапію (такролімус, медрол, сульфаметоксазол-триметоприм, ацикловір, пантопрозол).

У травні 2023 р. у пацієнта розвивається рецидив тромбозу печінкових вен. Клінічна симптоматика була типова для синдрому БК (загальна слабкість, нездування, підвищення температури тіла до  $38^{\circ}C$ , жовтушність шкіри та слизових оболонок). У загальному аналізі крові було виявлено: еритроцити  $1,9 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобін 73 г/л, гематокрит 22,6%, тромбоцити  $78 \cdot 10^9/л$ , ЛДГ 1336 О/л, білірубін загальний 61 ммоль/л.

Пацієнт був проконсультований гематологом, йому рекомендовано проведення імуноцитологічного дослідження методом проточної цитометрії високої точності з використанням гейтуючих антитіл CD45, CD15, CD235, CD64 та GPI – пов'язаних антитіл CD58,

Таблиця 1

### Лабораторні зміни у пацієнтів на ПНГ

Загальний аналіз крові	Анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, ретикулоцитоз
Біохімічні ознаки гемолізу	Підвищений рівень ЛДГ, підвищений непрямий білірубін, низький гаптоглобін
Проточна цитометрія	Проточна цитометрія демонструє дефіцит GPI-AP на частині еритроцитів, гранулоцитів і моноцитів
Дефіцит заліза	Зниження насичення трансферину залізом, феритин може бути знижений або підвищений
Проба Кумбса	Негативний прямий антиглобулін

Таблиця 2

### Диференційна діагностика гемолітичних анемії

Захворювання	Проба Кумбса	Непрямий білірубін	Характерні особливості
ПНГ	-	↑	Відсутність CD55 і CD59 на проточній цитометрії
Спадковий сфероцитоз	-	↑	↓ флюоресценція еритроцитів на ЕМА (тест на зв'язування еозину-5'-малеїміду, є проточним цитометричним тестом)
Аутоімунна гемолітична анемія	+	↑	Позитивний прямий антиглобуліновий тест на IgG або C3d
Гостра гемолітична трансфузійна реакція	+	↑	Попередня трансфузія

Таблиця 3

Результати проточної цитометрії

Тип клітин	Дефіцит експресії	Результат, %	Чутливість методу (LLOQ*), %
Еритроцити	Тип I (норма)	76,53	>0,005
	Тип II (частковий дефіцит CD59)	4,7	
	Тип III (повний дефіцит CD59)	18,77	
	ПНГ-клон серед еритроцитів (II+III тип)	23,47	
Моноцити	Тип I (норма)	32,54	>0,02
	Тип II (частковий дефіцит CD14/CD157)	1,21	
	Тип III (частковий дефіцит CD14/CD157)	66,25	
	ПНГ-клон серед моноцитів (II+III тип)	67,46	
Гранулоцити	Тип I (норма)	25,83	>0,02
	Тип II (частковий дефіцит CD24/CD157)	0,43	
	Тип III (частковий дефіцит CD24/CD157)	3,74	
	ПНГ-клон серед нейтрофілів (II+III тип)	74,17	

CD59, CD14, CD24 та CD157. Результати проточної цитометрії наведені в табл. 3.

Дані проточної цитометрії демонструють відсутність експресії CD55 і CD59 та ПНГ – клон, виявлений серед моноцитів (67,46%), нейтрофілів (74,17%) та еритроцитів за антигеном CD59 (23,47%). На підставі проведеного дослідження були виключені вроджені тромбофілії та підтверджено діагноз ПНГ.

В основі патогенезу тромбозу при ПНГ є активація комплементу. Зокрема C5a, який є дуже потужним запальним та протромботичним білком. На тромбоцитах є C5a рецептори, що активуються C5a комплементом, який призводить до агрегації тромбоцитів і пошкодження ендотелію. Вироблення тромбіну в результаті активації комплементу також впливає на продукцію C5a та ще більшу активацію тромбоцитів [18].

Тромбоз у пацієнтів на ПНГ виникає більше ніж у 40% та є основною причиною летальності, особливо при розвитку синдрому Бадда-Кіарі та тромбозу церебральних вен. Артеріальні події також трапляються у шість разів частіше

у хворих на ПНГ, ніж у загальній популяції, та зустрічається у більш молодому віці. За даними статистичних досліджень доведено, що тривалість життя пацієнтів без таргетного лікування ПНГ значно знижена [19, 20].

На сьогодні у країнах Європи та США зареєстровано три препарати для лікування ПНГ, зокрема екулізумаб та його похідна равулізумаб, а також пегцетакоплан [21, 22]. Перші два препарати інгібують комплемент C5. Було показано, що вони покращують якість життя, зменшують кількість переливань крові та ризик тромбозу [23, 24]. Більшість пацієнтів стають незалежними від трансфузії при терапії інгібіторами C5 [25, 26]. Пегцетакоплан – новий таргетний препарат, який є проксимальним інгібітором комплементу C3 та націлений як на внутрішньосудинний, так і на позасудинний гемоліз.

За даними сучасної літератури, сьогодні продовжується розроблення нових препаратів для лікування ПНГ. На жаль, в Україні досі незареєстровані ці препарати для лікування ПНГ. За відсутності таргетного лікування другою лінією терапії ПНГ є трансплантація кісткового мозку. Призначення імуносупресивної терапії є вимушеним кроком при неефективності трансплантації кісткового мозку. У разі розвитку гострого тромбозу та синдрому БК застосовують гепарин або низькомолекулярні гепарини. Проте попри застосування антикоагулянтів частота повторних тромбозів залишається високою. За наявності в анамнезі епізодів тромбозів антикоагулятна терапія в якості вторинної профілактики буде вже недостатня [27, 28]. Тому застосування екулізумабу є найбільш пріоритетною стратегією лікування як ПНГ, так і синдрому БК [4, 11, 29, 30].

Враховуючи це, пацієнт П. не зміг отримати таргетного лікування на тлі рецидивуючих тромботичних подій, включаючи синдром БК. У результаті цього на тлі поліорганної недостатності пацієнт помер.

**ВИСНОВКИ**

1. Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) належить до орфанних захворювань, що характеризується тяжким, хронічним, прогресуючим перебігом та супроводжуються формуванням дегенеративних змін в організмі, зниженням якості та скороченням тривалості життя хворих.
2. Пацієнти молодого віку з рецидивуючими тромбозами потребують проведення комплексного лабораторно-інструментального дослідження для виключення причини тромбозу, включаючи ПНГ.
3. Таргетна терапія дозволяє зменшити ризик тромбозів, переливань еритроцитарної маси та покращити якість життя пацієнтів з ПНГ.

**Відомості про авторів**

**Чернявський Володимир Володимирович** – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: vvch1979@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5831-8810

**Карнабеда Оксана Андріївна** – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: oksanakarnabeo@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-4696-0301

**Павловський Леонід Леонідович** – д-р філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: Leonyu09@i.ua*

ORCID: 0000-0001-7121-5867

**Ковтун Дар'я Олександрівна** – студентка 5-го курсу, член наукового студентського гуртка, кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ



## Information about authors

**Chernyavskiy Volodymyr V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: vvch1979@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5831-8810

**Karnabeda Oksana A.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: oksanakarnabeo@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-4696-0301

**Pavlovskiy Leonid L.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: Leonya09@i.ua*

ORCID: 0000-0001-7121-5867

**Kovtun Daria O.** – Student of the 5th Course, Member of the Scientific Student Group of the Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University

## ПОСИЛАННЯ

- Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(3):147-58. doi: 10.1080/17474086.2019.1583555.
- Hitawala AA, Gupta V. Budd-Chiari Syndrome [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644367/>.
- Clinical Practice Guidelines. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64:179-202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
- Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28.
- Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI, Jain D, Weitz JI. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol.* 2018;101(1):3-11. doi: 10.1111/ejh.13059.
- Yu F, Du Y, Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol.* 2016;103(6):649-54. doi: 10.1007/s12185-016-1995-1.
- Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med.* 1991;325(14):991-6. doi: 10.1056/NEJM199110033251403.
- Naithani R, Mahapatra M, Dutta P, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in childhood and adolescence--a retrospective analysis of 18 cases. *Indian J Pediatr.* 2008;75(6):575-8. doi: 10.1007/s12098-008-0111-9.
- Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, Small TN, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(3):525-9. doi: 10.1002/pbc.23410.
- van den Heuvel-Eibrink MM, Bredius RG, te Winkel ML, Tamminga R, de Kraker J, Schouten-van Meeteren AY, et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *Br J Haematol.* 2005;128(4):571-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05337.x.
- Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood.* 2013;121(25):4985-96. doi: 10.1182/blood-2012-09-311381.
- Kim H, Kim IS, Cho SH, Lee HJ, Chang CL, Yoon KT. The first case of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and Budd-Chiari syndrome treated with complement inhibitor eculizumab in Korea. *Blood Res.* 2017;52(2):145-8. doi: 10.5045/br.2017.52.2.145.
- Meyers G, Weitz I, Lamy T, Jean-Yves Cahn, Kroon H-A, Severino Beth, et al. Disease-related symptoms reported across a broad population of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Blood* 2007;110(11):3683. doi: 10.1182/blood.V110.11.3683.3683.
- Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM Jr, Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2010;149(3):414-25. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08096.x.
- Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):208-16. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.208.
- Brando B, Gatti A, Preijers F. Flow Cytometric Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pearls and Pitfalls - A Critical Review Article. *EJIFCC.* 2019;30(4):355-70.
- Pu JJ, Mukhina G, Wang H, Savage WJ, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia. *Eur J Haematol.* 2011;87(1):37-45. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01615.x.
- Helley D, de Latour RP, Porcher R, Rodrigues CA, Galy-Fauroux I, Mathéron J, et al. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Haematol.* 2010;95(4):574-81. doi: 10.3324/haematol.2009.016121.
- Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Röth A, Kulasekararaj A, et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern Med J.* 2016;46(9):1044-53. doi: 10.1111/imj.13160.
- Sørensen AL, Lund Hansen D, Frederiksen H. Early Mortality in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Cureus.* 2023;15(10):e47225. doi: 10.7759/cureus.47225.
- de Latour RP Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood.* 2008;112:3099-106. doi: 10.1182/blood-2008-01-133918.
- Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLC, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(3):341-8. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.006.
- Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Ristano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110(12):4123-8. doi: 10.1182/blood-2007-06-095646.
- Kelly RJ, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117:6786-92. doi: 10.1182/blood-2011-02-333997.
- Weitz IC, Razavi P, Rochanda L, Zwicker J, Furie B, Manly D, et al. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. *Thromb Res.* 2012;130(3):361-8. doi: 10.1016/j.thromres.2012.04.001.
- Gembillo G, Siligato R, Cernaro V, Santoro D. Complement Inhibition Therapy and Dialytic Strategies in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Nephrologist's Opinion. *J Clin Med.* 2020;9(5):1261. doi: 10.3390/jcm9051261.
- Emadi A, Brodsky RA. Successful discontinuation of anticoagulation following eculizumab administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2009;84(10):699-701. doi: 10.1002/ajh.21506.
- Araten DJ, Notaro R, Thaler HT, Kernan N, Boulard F, Castro-Malaspina H, et al. Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literature. *Haematologica.* 2012;97(3):344-52. doi: 10.3324/haematol.2011.049767.
- Singer AL, Locke JE, Stewart ZA, Lonze BE, Hamilton JP, Scudiere JR, et al. Successful liver transplantation for Budd-Chiari syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with the anti-complement antibody eculizumab. *Liver Transpl.* 2009;15(5):540-3. doi: 10.1002/lt.21714.
- Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol.* 2009;51(4):696-706. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.019.

Стаття надійшла до редакції 29.02.2024. – Дата першого рішення 08.03.2024. – Стаття подана до друку 10.04.2024

# Патологічна турбулентність серцевого ритму та активація антиноцицептивної системи як предиктори ускладненого перебігу безбольової ішемії міокарда у пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом за даними тривалого спостереження

Т. В. Мергель<sup>1</sup>, І. В. Сарапук<sup>1</sup>, У. В. Юсипчук<sup>1</sup>, М. О. Вацеба<sup>1</sup>, Н. М. Галюк<sup>1</sup>, О. Р. Сарапук<sup>1</sup>, О. С. Комісарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

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

На сьогодні залишаються невирішеними питання оцінки перебігу безбольової ішемії міокарда (БІМ) після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) з урахуванням факторів ризику (ФР), оцінки патологічної турбулентності серцевого ритму, стану активації антиноцицептивної системи організму, що зумовлює необхідність поглибленого вивчення цієї патології, а також нових диференційованих підходів до лікування та реабілітації сучасної категорії пацієнтів.

**Мета дослідження:** аналіз особливостей перебігу БІМ у хворих на постінфарктний кардіосклероз залежно від ФР. Виявлення взаємозалежності між ступенем активації симпатoadреналової системи та особливостями перебігу БІМ у хворих на постінфарктний кардіосклероз, а також прогностичного значення для оцінки тяжкості перебігу захворювання.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на базі Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру (Україна). Обстежено 154 хворих на безбольову форму ІХС, яка виникла в осіб із постінфарктним кардіосклерозом. Діагностичними критеріями були верифіковані за допомогою ХМ ЕКГ та проби з дозованим фізичним навантаженням епізоди БІМ.

**Результати.** Виявлення під час холтеровського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) у пацієнтів з БІМ епізодів значної девіації сегмента ST не означає, що відсутність больових відчуттів за наявної еферентної ноцицептивної стимуляції є ознакою відсутності ішемії та не свідчить про більш легкий перебіг БІМ порівняно з клінічно маніфестними формами ІХС.

Середнє значення концентрації  $\beta$ -ендорфінів у хворих із порушенням ліпідного обміну становило  $4,01 \pm 0,02$  нг/мл, за наявності цукрового діабету цей показник дорівнював  $4,68 \pm 0,03$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), а в осіб із супутньою артеріальною гіпертензією він становив  $4,91 \pm 0,02$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). У досліджуваних осіб за наявності двох і більше ФР аналогічний показник був найвищим та становив  $5,73 \pm 0,03$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). Коефіцієнт точково-бісеральної кореляції дорівнював  $0,61$  ( $p < 0,05$ ), що свідчить про достатньо високу ймовірність впливу процесів активації антиноцицептивної системи на ризик виникнення інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії.

**Висновки.** Доведено, що наявність постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2-го типу, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії слід розцінювати як чинники, що підвищують ризик ускладнень ІХС у хворих із безбольовою ішемією міокарда. При безбольовій формі ІХС спостерігається вірогідне збільшення вмісту у крові  $\beta$ -ендорфінів, що свідчить про наявність вираженої аферентної ноцицептивної стимуляції, інтенсивність якої залежить від ступеня міокардальної ішемії. Доведено, що підвищення рівня  $\beta$ -ендорфінів пов'язане зі зростанням ризику ускладненого перебігу ІХС у пацієнтів із БІМ.

Наявність у пацієнтів з БІМ міокардальної ішемії, патологічної турбулентності серцевого ритму, активації антиноцицептивної системи є вкрай важливими для розуміння основних ланок перебігу БІМ та дають можливість обґрунтувати підхід до терапії таких хворих на диференційованому системному алгоритмі, який враховує невідповідність між клінічними проявами захворювання та його реальним впливом на коронарну перфузію та стан судинної стінки.

**Ключові слова:** безбольова форма ішемічної хвороби серця, фактори ризику, турбулентність серцевого ритму,  $\beta$ -ендорфіни.

## Pathological turbulence of the heart rhythm and activation of the antinociceptive system as predictors of the complicated course of silent myocardial ischemia in patients with post infarction cardiosclerosis according to the data of long-term observation

T. V. Merhel, I. V. Sarapuk, U. V. Yusyphchuk, M. O. Vatsaba, N. M. Haliuk, O. R. Sarapuk, O. S. Komissarova

To date, the issues of evaluating the course of silent myocardial ischemia (SMI) after a myocardial infarction (MI) taking into account risk factors (RF), evaluating the pathological turbulence of the heart rhythm, the state of activation of the body's antinociceptive system, which necessitates an in-depth study of this pathology, remain unresolved, as well as new differentiated approaches to the treatment and rehabilitation of the modern category of patients.

**The objective:** to analyze the features of the SMI course in patients with post-infarction cardiosclerosis depending on the RF. Identification of the interdependence between the degree of activation of the sympathoadrenal system and the features of the SMI course in patients with post-infarction cardiosclerosis, as well as the prognostic value for assessing the severity of the course of the disease.

**Materials and methods.** The research was performed on the basis of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Center (Ukraine). 154 patients with a silent form of coronary artery disease, which occurred in people with post-infarction cardiosclerosis, were examined. The diagnostic criteria were: episodes of SMI verified with the help of HM ECG and a test with dosed physical load.

**Results.** Significant deviation of the ST segment which was detected during Holter monitoring of the ECG (HM ECG) in patients with SMI episodes does not mean that the absence of pain sensations in the presence of efferent nociceptive stimulation is a sign of the absence of ischemia and does not indicate an easier course of SMI compared to clinically manifest forms of CHD. The average concentration of  $\beta$ -endorphins in patients with lipid metabolism disorders was  $4.01 \pm 0.02$  ng/ml, in the presence of diabetes mellitus this indicator was equal to  $4.68 \pm 0.03$  ng/ml ( $p < 0.01$ ), and in persons with concomitant arterial hypertension it was  $4.91 \pm 0.02$  ng/ml ( $p < 0.05$ ). In subjects with two or more RFs, the similar indicator was the highest and amounted to  $5.73 \pm 0.03$  ng/ml ( $p < 0.01$ ). The point-biserial correlation coefficient was equal to 0.61 ( $p < 0.05$ ), which indicates a sufficiently high probability of the influence of the processes of activation of the antinociceptive system on the risk of myocardial infarction and unstable angina.

**Conclusions.** It has been proven that the presence of postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and arterial hypertension should be considered as factors that increase the risk of complications of coronary artery disease in patients with SMI. In the painless form of CHD, there is a probable increase in  $\beta$ -endorphins in the blood, which indicates the presence of pronounced afferent nociceptive stimulation, the intensity of which depends on the degree of myocardial ischemia. It has been proven that an increase of  $\beta$ -endorphins levels is associated with an increase in the risk of a complicated course of coronary heart disease in patients with silent myocardial ischemia.

The presence in patients with SMI of myocardial ischemia, pathological turbulence of the heart rhythm, and activation of the antinociceptive system are extremely important for understanding the main links of the course of SMI and make it possible to base the approach to the therapy of such patients on a differentiated system algorithm that takes into account the discrepancy between the clinical manifestations of the disease and its real impact on coronary perfusion and the condition of the vascular wall.

**Keywords:** *silent coronary heart disease, risk factors, cardiac rhythm turbulence,  $\beta$ -endorphins.*

Протягом багатьох років поспіль ішемічна хвороба серця (ІХС) є лідером у структурі захворюваності та смертності у світі. Світова глобалізація призвела до стрімкого розповсюдження хвороб цивілізації, тому пацієнти з ІХС мають багато коморбідних станів, які значно погіршують прогноз, тривалість та якість їхнього життя.

Згідно із сучасними даними, безбольова ішемія міокарда (БІМ) – поширене явище, що зустрічається у 2–57% усього населення, а серед практично здорових осіб, які мають чинники ризику ІХС, – у 15–20% випадків [14]. Різними методами БІМ діагностують у 40–60% хворих із стабільною стенокардією та у 60–80% – з нестабільною [3, 26]. Швидкоминуча БІМ спостерігається у 65% пацієнтів із застійною серцевою недостатністю (СН), найчастіше ішемічного генезу [5, 24]. БІМ виявляють в осіб з різними порушеннями ритму серця (передусім шлуночковими) [13], особливо часто – у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) [9]. Наявність цукрового діабету, надмірної маси тіла, гормональних дисфункцій, АГ та інших патологічних станів створює додаткові умови для виникнення ускладнень [1, 4, 10, 16, 21, 25, 27].

БІМ («тиха», «німа», silent ischemia) – особлива форма ІХС, яка характеризується атеросклеротичним ураженням коронарних артерій та виникненням ішемії міокарда, за якої інтенсивність еферентної ноцицептивної стимуляції не досягає рівня, достатнього для виникнення відчуття болю [7].

Фундаментальне значення у патогенезі розвитку ішемії серцевого м'яза, опосередковане атеросклеротичними процесами та спазмом коронарних артерій, відіграє активація симпатоадреналової системи. Водночас наявна ішемія стимулює еферентну ноцицептивну активність, що призводить до збільшення концентрації основного компоненту антиноцицептивної системи –  $\beta$ -ендорфінів. Сьогодні вважається, що патогенетичні механізми больової і безбольової ішемії міокарда однакові, а єдиною

відмінністю між ними є наявність чи відсутність больових відчуттів [2, 15].

У патогенезі БІМ відзначають менший ступінь вираженості атеросклеротичних та ішемічних змін порівняно зі стабільною стенокардією напруги. Антиноцицептивна система знижує збудливість ноцицепторів та пригнічує больову аферентацію в організмі через складні нейрофізіологічні і нейрохімічні механізми. При виникненні альгезуючих процесів активуються нейронні та ендокринні системи в комплексі з опіатними та неопіатними структурами організму. Нейрогуморальні антиноцицептивні механізми реалізуються при взаємодії ендорфінів, енкефалінів, кортиколіберинів, адренорикотропного гормону. Антиноцицептивна система перебуває в постійному базовому тонусі й активується при сильних больових подразненнях специфічних і неспецифічних ноцицепторів для пригнічення збудження в центральних синапсах і блокування ноцицептивних нервових імпульсів [26].

Прямої клінічної прояви БІМ не виявлено, тому для її діагностики слід застосовувати різноманітні інструментальні методи обстеження. Електрокардіографічне дослідження залишається основним найбільш поширеним і доступним методом діагностики БІМ. Найбільш інформативним і доступним неінвазивним методом діагностики БІМ є холтеровське моніторування ЕКГ. Саме застосування в клінічній практиці ХМ ЕКГ дало змогу задокументувати особливий вид безсимптомної ішемії міокарда, значно розширити уявлення про особливості перебігу ІХС, обґрунтувати необхідність діагностичних і терапевтичних заходів [15].

Відомо, що від 70% до 80% транзиторних епізодів ішемії не супроводжуються ангінозним болем за грудниною або будь-якими іншими симптомами. Відсутність болю при безбольовій формі ІХС підвищує захворюваність і смертність, оскільки пацієнти невчасно звертаються по ме-

дичну допомогу. Наявність БІМ протягом тривалого часу є причиною локального або дифузного ураження серцевого м'яза, порушень кінетики лівого шлуночка (ЛШ) і призводить до прогресування серцевої недостатності [11, 17]. Це вважають підставою для того, щоб хворі на БІМ належали до групи пацієнтів з несприятливим перебігом ІХС. Саме тому такі пацієнти потребують ретельного діагностичного та терапевтичного підходу, оскільки вони мають більший шанс розвитку нових коронарних подій.

Турбулентність серцевого ритму (ТСР) – вагомий предиктор серцевої смерті, значущість якого у прогнозуванні фатальних серцево-судинних подій обумовлюється повноцінністю функціонування фізіологічного механізму відновлення тиску в аорті після короткочасного порушення гемодинаміки, яке настає після шлуночкової екстрасистоли (ШЕ) [23]. Відновлення гемодинамічних показників досягається підвищенням частоти серцевих скорочень і вкороченням інтервалів RR після екстрасистоли. Здатність серцевого м'яза до такої фізіологічної реакції є важливим маркером його функціонального стану й одним з основних показників прогнозу розвитку у хворого з термінальною серцевою недостатністю та настання серцевої смерті. Саме фактор ішемії міокарда є визначальним у виникненні ШЕ та патологічної ТСР, яку відзначають у пацієнтів з наявною БІМ.

**Мета дослідження:** вивчення та встановлення особливостей перебігу БІМ у пацієнтів із постінфарктним кардіосклерозом залежно від факторів ризику. Виявлення взаємозалежності між ступенем активації симпатoadренальної системи та особливостями перебігу БІМ у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом, а також прогностичного значення для оцінювання тяжкості перебігу захворювання.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 154 хворих на безболъову форму ІХС.

*Критерій включення у дослідження:*

- перенесений не раніше ніж за 12 міс до початку дослідження ІМ.

*Критерії виключення з дослідження:*

- хворі з гострими та хронічними запальними захворюваннями серцево-судинної системи (ендокардит, міокардит, перикардит), нестабільною стенокардією,
- пацієнти у перші 12 міс після перенесеного ІМ,
- з клінічними ознаками СН ІА–ІІІ стадії за класифікацією М. Д. Стражеска та В. Х. Василенка, що відповідає ІІ–ІV функціональному класу згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA),
- із тяжкими порушенням серцевого ритму та провідності.

Діагностичними критеріями були верифіковані за допомогою ХМ ЕКГ та проби з дозованим фізичним навантаженням епізоди БІМ.

Діагностику хворих об'єктивізували відповідно до існуючих стандартів ведення осіб з ІХС, які ґрунтуються на уніфікованому клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим із ІХС, затвердженому наказом МОЗ України від 23.12.2021 р. № 2857, а також рекомендаціями робочої групи з вивчення хронічних форм ІХС Українського товариства кардіологів.

Діагноз БІМ встановлювали за даними ХМ ЕКГ, користуючись правилом «тръох одиниць», визначенням робочою групою Національного інституту здоров'я: девіація сегмента ST з амплітудою 1 мм і більше, тривалістю не менше 0,08 с від точки j, впродовж 1 хв і більше, з інтервалом між епізодами не менше 1 хв. Діагностика епізодів ішемії міокарда за результатами ХМ ЕКГ можлива тільки за наявності нормального синусового ритму і відсутності вихідних змін графіки кінцевої частини шлуночкових комплексів [14].

Відповідно до мети та поставлених завдань була розроблена структура дослідження і розподіл обстежених хворих за групами.

Усі хворі на БІМ були рандомізовані на п'ять груп, залежно від наявності ФР:

I група – хворі на безболъову форму ІХС із відсутністю ФР (n=11) – контрольна група;

II група – хворі на безболъову форму ІХС із порушенням ліпідного обміну (n=34);

III група – хворі на безболъову форму ІХС із супутньою АГ (n=38);

IV група – хворі на безболъову форму ІХС із супутнім ЦД (n=29);

V група – хворі на безболъову форму ІХС за наявності двох і більше ФР (n=42).

Досліджувані групи були однорідні за віком, статтю, тяжкістю захворювання, тривалістю постінфарктного періоду, інтенсивністю клінічних проявів, що стало основою для проведення рандомізації.

Реєстрацію ЕКГ проводили на електрокардіографі Cardiofax (Electrokardiograph, ECG 8820G, Німеччина) до початку ВЕМ-проби, під час та після неї у 12 загальноприйнятих відведеннях із записом не менш 4 серцевих комплексів PQRST, при швидкості руху плівки 50 мм/с. За даними ЕКГ оцінювали наявність відхилення сегмента ST від ізолінії, його величину та форму, полярність та амплітуду зубця T, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, а також наявність порушень ритму та провідності серця.

Під час проходження проб із фізичним навантаженнями маркером БІМ вважали депресію сегмента ST. Велоергометрію проводили з метою верифікації діагнозу БІМ, визначення змін толерантності до фізичного навантаження після проведеного лікування на велоергометрі Corival (Нідерланди) моделі ВЕО-2 із реєстрацією ЕКГ у 12 загальноприйнятих відведеннях на апараті «Heart Screen 112 D». Обстеження проводили вранці через 1,5–2 год після легкого сніданку за температури повітря 18–20 °С за східцеподібною методикою. Толерантність до фізичного навантаження оцінювали за величиною порогової потужності.

Холтерівське (амбулаторне, добове) моніторування ЕКГ було наступним етапом обстеження хворих. ХМ ЕКГ проводили за допомогою системи «Кардіолаб» виробництва фірми «ХАІ-МЕДИКА» (м. Харків, Україна) за допомогою рекордера з подальшим аналізом на дешифраторі в автоматичному, напівавтоматичному та візуальному режимах. Використовували модифіковані біполярні відведення V<sub>1</sub> і V<sub>5</sub> чи V<sub>6</sub> залежно від електрокардіографічних змін при ВЕМ.

Хворі протягом усього періоду дослідження вели детальний щоденник за уніфікованою схемою, в який вносили інформацію про суб'єктивні відчуття, що ви-



никали у зв'язку з виконанням навантажень. Пацієнтам проводили чіткий інструктаж щодо ретельної реєстрації в щоденнику нападів стенокардії, оскільки незафіксовані напади можуть неправильно трактуватися як епізоди БІМ. Під час аналізу даних ХМ ЕКГ оцінювали та порівнювали показники денного та нічного періодів доби:

- середню частоту серцевих скорочень (ЧСС),
- фактор, що провокує ішемію,
- кількість епізодів ішемії та час їх виникнення протягом доби,
- середню амплітуду депресії/елевації сегмента *ST* (мм),
- середню частоту ішемічного епізоду,
- середню тривалість одного епізоду ішемії (хв),
- сумарну тривалість ішемії за добу (хв/добу).

Критеріями ішемії міокарда вважали зміни на ЕКГ у вигляді дислокації сегмента *ST* щодо ізолінії. Виділяли такі ознаки ішемічної депресії сегмента *ST*:

- горизонтальний чи косонизхідний характер девіації сегмента *ST*,
- зміщення сегмента *ST* нижче ізолінії не менше ніж на 0,1 мВ у точці, що знаходиться на 80 мс від точки J,
- тривалість епізоду депресії сегмента *ST* не менше 1 хв,
- часовий інтервал між двома подібними епізодами не менше 1 хв.

Серед додаткових показників характеристики тяжкості стану хворого оцінювали максимальне значення амплітуди девіації сегмента *ST*. Крім того, відзначали появу під час ішемії міокарда супутніх порушень ритму, що важливо не тільки для діагностики БІМ, а й дозволяє диференціювати аритмогенне зміщення сегмента *ST*. Обраховували загальну кількість суправентрикулярних та вентрикулярних екстрасистол, визначали клас вентрикулярних екстрасистол за В. Lown. Аналіз параметрів ТСР проводили за критеріями, запропонованими G. Schmidt та співавторами [23] із визначенням показників «початку» ТСР і «нахилу» ТСР.

Визначення показників *HRTO* (%) та *HRTS* (мс/RR) проводили наступним чином: показник *HRTO* – відношення між сумою значень перших двох синусових інтервалів RR, які настають після екстрасистоли, та двох синусових інтервалів RR, що передують екстрасистолі, до суми двох синусових інтервалів RR до екстрасистоли:

$$HRTO (\%) = ((RR_1 + RR_2) - (RR_3 + RR_2)) / (RR_3 + RR_2),$$

де  $RR_1, RR_2$  – інтервали, що настають після компенсаторної паузи, а  $RR_3, RR_2$  – інтервали, які передують ШЕ.

Визначення рівня  $\beta$ -ендорфінів сироватки крові проводили методом імуноферментного аналізу на аналізаторі «Stat Fax 303 Plus» (США) з використанням наборів реагентів «IL-1 $\beta$  ELISA» (DIACLONE, Франція). Величину  $\beta$ -ендорфінів визначали в нг/мл.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-8 і пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Середню арифметичну величину  $M$ , середнє квадратичне відхилення  $\delta$ , середню помилку середньої арифметичної  $m$ , число варіанта ( $n$ ), вірогідність різниці

двох середніх арифметичних «р», величини  $p < 0,05$  оцінено достовірними. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона ( $r_{xy}$ ). У ході дослідження також обчислювали відношення шансів (Odds ratio, OR), 95% довірчий інтервал, позитивну та негативну прогностичні цінності,  $\chi^2$ -критерій.

Визначення OR проводили за допомогою таблиці 2×2, де «a» і «c» – числа негативних наслідків лікування в основній і контрольній групах, а «b» і «d» – числа позитивних наслідків лікування в цих групах. За таких умов  $OR = a \times c / b \times d$ . 95% довірчий інтервал – DI або CI (Cumulative incidence) визначено за формулою  $1,96 \times m^2$ , «р» – за значенням  $\chi^2$ -критерія.

Для порівняння вірогідності між групами дослідження щодо виникнення клінічних симптомів та фізикальних змін використовували точний критерій Фішера.

З метою встановлення кореляційних взаємозв'язків між кількісними та якісними показниками під час дослідження застосовували точково-бісеріальний кореляційний аналіз.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано скарги, анамнестичні дані, медичну документацію хворих на безбольову форму ІХС, включених у дослідження. Зафіксовано певну закономірність переважання чоловіків середнього віку серед хворих на безбольову форму ІХС із перенесеним ІМ. Середній вік пацієнтів становив  $53,5 \pm 2,82$  року: чоловіків –  $51,2 \pm 1,2$  року, жінок –  $56,9 \pm 1,5$  року. Найчисельнішою була вікова група хворих віком 30–44 і 45–59 років, тобто 37,0% і 42,9% обстежених відповідно.

Аналіз (за даними анамнезу і попередньої медичної документації) перебігу безбольової форми ІХС підтвердив, що у доволі значного відсотка хворих (86,4%) відзначено перенесений у минулому клінічно маніфестний ІМ проти 13,6% пацієнтів, в яких верифіковано асимптомний перебіг ІМ.

У дослідженні проаналізовано частоту виникнення безбольової форми ішемії міокарда з урахуванням наявності факторів ризику (ФР). Встановлено, що в осіб із дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом та наявністю двох і більше ФР частіше спостерігали формування асимптомних варіантів ІМ порівняно з хворими без ФР. Водночас необхідно зазначити, що частота виникнення шлуночкової тахікардії (ШТ), синкопальних станів не залежала від наявності ФР. Отримані результати можуть бути пояснені різним ступенем чутливості окремих осіб до еферентної ноцицептивної стимуляції, яка частково визначається індивідуальними особливостями пацієнта та способом його життя.

Взаємопов'язаність факторів ризику ІХС та ймовірність формування безсимптомного ІМ свідчать про значний вплив зовнішніх чинників на чутливість до міокардіальної ішемії. Вагомим аспектом дослідження було вивчення особливостей способу життя хворих, що збільшують ризик дисліпідемії або порушень вуглеводного обміну. Встановлено, що ЦД частіше спостерігається в осіб із гіподинамією та надлишковою масою тіла. Отже, у дослідженні доведено важливість впливу модифікованих факторів ризику на характе-

ристку клінічної картини та на окремі патогенетичні аспекти у хворих з ІХС.

Проведено клініко-інструментальний аналіз у хворих на БІМ із постінфаркним кардіосклерозом. Оцінка отриманих даних ЕКГ-дослідження у 12 стандартних відведеннях продемонструвала, що у хворих на БІМ порівняно з досліджуваними контрольної групи частіше виявляли порушення ритму за типом суправентрикулярної та вентрикулярної екстрасистоїї, а також синусову тахікардію. Проаналізовано особливості перебігу безболівої форми ІХС у хворих із постінфаркним кардіосклерозом, залежно від ФР. При виконанні ЕКГ в осіб із дисліпідемією частіше, ніж у хворих без ФР, виявляли вогнищеві рубцеві зміни (76,5% проти 9,1%;  $p < 0,001$ ), у досліджуваних із ЦД II типу – шлуночкову екстрасистолю (48,3% проти 9,1%;  $p < 0,05$ ), а у хворих за наявності двох та більше ФР – гіпертрофію ЛШ (73,8% проти 9,1%;  $p < 0,001$ ) та вогнищевий кардіосклероз (88,1% проти 18,2%;  $p < 0,001$ ).

Результати стандартної ЕКГ обумовили необхідність проведення ХМ ЕКГ. При аналізі показників холтерівського моніторингу ЕКГ встановлено, що для хворих на БІМ із такими ФР, як АГ, ЦД та дисліпідемія, характерні вищі середньодобові значення кількості ішемічних епізодів за добу, сумарної добової тривалості депресії сегмента ST, сумарної амплітуди депресії ST, середньої тривалості одного ішемічного епізоду в порівнянні з особами без факторів ризику ( $p < 0,05$ ). При аналізі динаміки показників середнього значення максимальної депресії сегмента ST, середньої глибини депресії сегмента ST, середнього показника ЧСС під час депресії сегмента ST, ЧСС при максимальній глибині зміщення ST не виявлено вірогідних відмінностей у різних групах досліджуваних хворих ( $p > 0,05$ ). Отримані результати засвідчили, що такі фактори ризику, як АГ, ЦД 2-го типу, дисліпідемія здатні негативно впливати

на стан міокардіальної перфузії та провокувати ішемізацію серцевого м'язу у хворих на БІМ. Це проявляється більш інтенсивними проявами ішемічних змін, виявлених при холтерівському моніторингу ЕКГ.

Результати дослідження дозволяють розглядати БІМ як захворювання, яке призводить до зменшення електричної стабільності міокарда. Описані процеси супроводжуються вираженими явищами міокардіальної ішемії. Отже, за відсутності клінічно-маніфестних симптомів, БІМ, тим не менше, характеризується комплексом клініко-патогенетичних ознак, притаманних для інших форм ІХС. Вивчення БІМ, дослідження особливостей її перебігу дозволяє певною мірою заперечувати помилкове твердження про легший розвиток даного захворювання порівняно з ішемічною патологією, яка характеризується вираженою ангіальною симптоматикою.

Проведена оцінка результатів ХМ ЕКГ довела, що наявність таких факторів ризику, як АГ, порушення вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на БІМ із перенесеним ІМ в анамнезі, асоційована з вірогідним зниженням електричної стабільності кардіоміоцитів та здатна індукувати порушення ритму за типом суправентрикулярної та вентрикулярної екстрасистоїї.

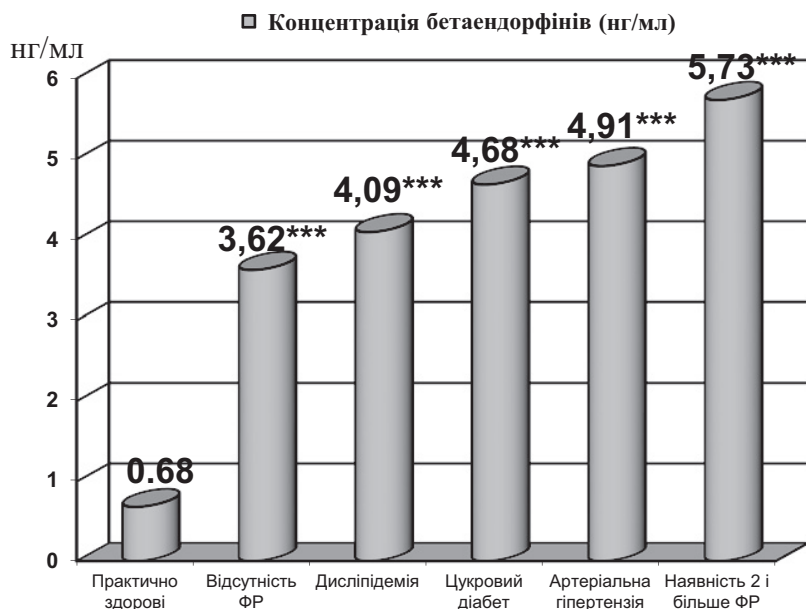
Наявність БІМ підвищує ризик розвитку різних порушень серцевого ритму, яке обумовлене електричною нестабільністю ішемізованого міокарда, що суттєво погіршує прогноз даних хворих. Встановлено, що БІМ та синдром патологічної ТСР є прогностично несприятливими критеріями перебігу ІХС.

Серед порушень ритму найчастіше виявляли суправентрикулярну екстрасистолю – у 83 (53,9%) пацієнтів на безболівову форму ІХС та шлуночкову екстрасистолю – у 50 (32,5%) досліджуваних хворих на БІМ. Пароксизм суправентрикулярної тахікардії діагностовано у 8 (5,2%) осіб, пароксизм ШТ – у 6 (3,9%) хворих на БІМ. Результати ХМ ЕКГ з метою верифікації по-

#### Показники холтерівського моніторингу ЕКГ у хворих на безболівову форму ішемічної хвороби серця, асб. число (%)

Показник	Відсутність факторів ризику, n=11	Цукровий діабет, n=29	Артеріальна гіпертензія, n=38	Дисліпідемія, n=34	Наявність двох і більше факторів ризику, n=42
Порушення ритму:					
- суправентрикулярна екстрасистолю	4(36,4%) $p > 0,05$	15 (51,7%) $p > 0,05$	24(63,2%) $p > 0,05$	17(50,0%) $p > 0,05$	23(54,8%) $p < 0,05$
-шлуночкова екстрасистолю (клас за В. Lown):	1(9,1%)	9(31,0%) $p > 0,05$	13(34,2%) $p > 0,05$	8(23,5%) $p > 0,05$	19(45,3%) $p < 0,05$
I	-	7(24,1%)	10(26,3%)	5(14,7%)	11(26,2%)
II	1(9,1%)	-	-	2(5,9%)	6(14,3%)
III	-	2(6,9%)	2(5,3%)	1(2,9%)	1(2,4%)
IV	-	-	1(2,6%)	-	1(2,4%)
V	-	-	-	-	-
Пароксизм суправентрикулярної тахікардії	1(9,1%)	2(6,9%) $p > 0,05$	-	3(8,7%) $p > 0,05$	2(4,8%) $p > 0,05$
Пароксизм ШТ	1(9,1%) $p > 0,05$	2(6,9%) $p > 0,05$	2(2,6%) $p > 0,05$	-	1(2,4%) $p > 0,05$
Патологічні значення НRTO	1(9,1%)	4(13,8%) $p > 0,05$	6(15,8%) $p > 0,05$	4(11,8%) $p > 0,05$	18(42,9%) $p < 0,001$
Патологічні значення НRTS	1(9,1%)	2(6,9%) $p > 0,05$	3(7,9%) $p > 0,05$	3(8,7%) $p > 0,05$	7(16,7%) $p > 0,05$

Примітка: p – Вірогідність різниці показників порівняно із хворими на безболівову форму ІХС без факторів ризику.



**Рис. 1. Концентрація  $\beta$ -ендорфінів у хворих із безбольовою формою ІХС залежно від наявності факторів ризику**

Примітка. Вірогідність різниці порівняно з практично здоровими –\*\*\* $p < 0,001$ .

рушення ритму та аналізу ТСР у хворих на безбольову форму ІХС із постінфарктним кардіосклерозом представлені в таблиці.

Як видно з даних таблиці, у хворих на безбольову форму ІХС за наявності двох і більше ФР притаманні найвищі середні значення виникнення як шлуночкової (45,3%), так і суправентрикулярної екстрасистолії (54,8%). Аналіз поширеності ШТ та інших шлуночкових порушень ритму не виявив вірогідних відмінностей між групами дослідження ( $p > 0,05$ ).

Проведена оцінка результатів ХМ ЕКГ продемонструвала, що наявність таких факторів ризику, як АГ, порушення вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на БІМ із перенесеним ІМ в анамнезі, асоційована з вірогідним зниженням електричної стабільності кардіоміоцитів та здатна індукувати порушення ритму за типом суправентрикулярної та вентрикулярної екстрасистолії та виникнення патологічної турбулентності серцевого ритму.

У дослідженні вивчено показники активації антиноцицептивної системи організму. З цією метою проаналізовано середнє значення рівня  $\beta$ -ендорфінів. Встановлено, що у хворих на БІМ за відсутності больових відчуттів та клінічної маніфестації захворювання концентрація  $\beta$ -ендорфінів була значно вищою порівняно з контрольною групою, що доводить існування у хворих на БІМ вираженої аферентної ноцицептивної стимуляції (рис. 1).

Установлено, що середнє значення концентрації  $\beta$ -ендорфінів у хворих із порушенням ліпідного обміну становило  $4,01 \pm 0,02$  нг/мл, за наявності ЦД цей показник дорівнював  $4,68 \pm 0,03$  нг/мл ( $p < 0,01$ ), а в осіб із супутньою АГ він становив  $4,91 \pm 0,02$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). У досліджуваних осіб за наявності двох і більше ФР аналогічний показник був найвищим та становив  $5,73 \pm 0,03$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Відзначено вірогідність середніх значень у хворих основної групи з різними ФР порівняно з гру-

пою практично здорових, у якій середній рівень  $\beta$ -ендорфінів становив  $0,68 \pm 0,01$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Обчислено відношення шансів розвитку ГКС, ШЕ, ШТ та систолічної дисфункції (СД) лівого шлуночка у хворих із безбольовою формою ІХС. Термін спостереження становив 24 міс (рис. 2).

У ході аналізу шансів виникнення ШТ не встановлено вірогідної відмінності між групами дослідження. Відношення шансів дорівнювало 0,87 при довірчому інтервалі (СІ=0,13–5,72). Проте у пацієнтів за наявності двох та більше ФР вірогідно зростали шанси виникнення ГКС – OR=3,48 (СІ=1,05–11,51) та шлуночкової екстрасистолії – OR=2,15 (СІ=1,04–4,44).

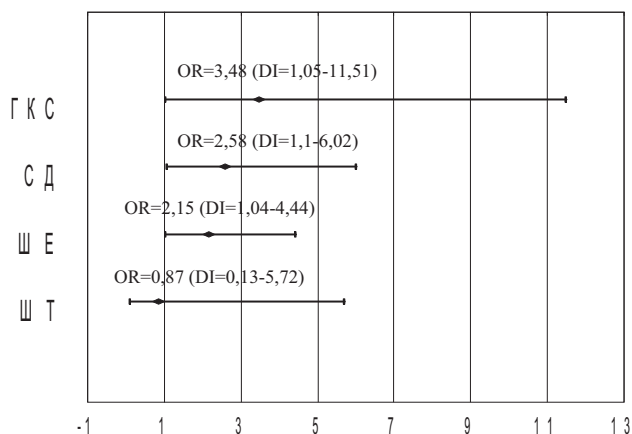
Зафіксовано статистично вірогідне збільшення шансів формування систолічної дисфункції ЛШ (OR=2,58; СІ=1,1–6,02).

Проаналізовано взаємозв'язки між ступенем активації антиноцицептивної системи та частотою виникнення неста-

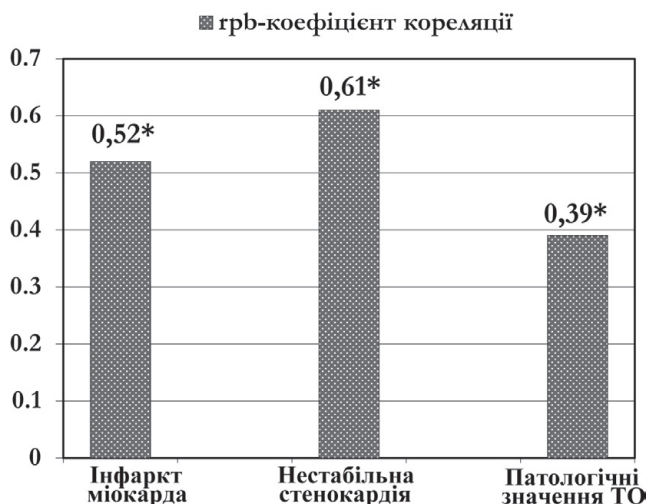
більної стенокардії, ІМ, патологічного значення НРТО у хворих на БІМ. З цією метою проведено точково-бісеріальний кореляційний аналіз між концентрацією  $\beta$ -ендорфінів у плазмі крові та ризиком виникнення досліджуваних подій, який дає змогу встановити кореляційну взаємодію між кількісними та якісними показниками (рис. 3).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем  $\beta$ -ендорфінів та виникненням ІМ.

Коефіцієнт точково-бісеріальної кореляції (г $r_b$ ) становив 0,52 ( $p < 0,05$ ). Під час аналізу кореляційної взаємозалежності між концентрацією  $\beta$ -ендорфінів у плазмі крові досліджуваних хворих та ризиком виникнення нестабільної стенокардії виявлено статистично вірогідну кореляцію середньої сили. Коефіцієнт точково-бісе-



**Рис. 2. Шанси виникнення досліджуваних серцево-судинних подій у хворих на безбольову форму ІХС за наявності двох та більше ФР порівняно із хворими без ФР**



**Рис. 3. Точково-бісеріальна кореляція між концентрацією β-ендорфінів та ризиком виникнення ГКС, патологічної турбулентності серцевого ритму**

ральної кореляції дорівнював 0,61 ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про достатньо високу ймовірність впливу процесів активації антиноцицептивної системи на ризик виникнення інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії. Кореляція патологічного значення ТСР із цим показником є слабкою, проте вірогідною –  $rpb = 0,39$  ( $p < 0,05$ ).

### ВИСНОВКИ

1. Наявність постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2-го типу, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії слід розцінювати як чинники, що підвищують ризик ускладнень ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих із безбольовою ішемією міокарда (БІМ).

2. При безбольовій формі ІХС фіксують вірогідне збільшення вмісту у крові β-ендорфінів. Це свідчить

про наявність у пацієнтів вираженої аферентної ноцицептивної стимуляції, інтенсивність якої залежить від ступеня міокардіальної ішемії. Доведено, що підвищення рівня β-ендорфінів пов'язане зі зростанням ризику ускладненого перебігу ІХС у хворих із БІМ. Виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між концентрацією β-ендорфінів у плазмі крові досліджуваних хворих і ризиком виникнення нестабільної стенокардії ( $rpb = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ) та інфаркту міокарда ( $rpb = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ). Кореляція патологічного значення турбулентності серцевого ритму з цим показником є слабкою, проте вірогідною ( $rpb = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

3. Проведене дослідження клініко-функціональної характеристики БІМ дозволило довести, що БІМ – це захворювання, яке призводить до комплексних патологічних змін в організмі з ураженням не лише серцевого м'яза, але й судинної системи загалом. Підтверджено факт наявності у пацієнтів з БІМ міокардіальної ішемії, патологічної турбулентності серцевого ритму, активації антиноцицептивної системи. Отримані дані є вкрай важливими для розуміння основних ланок перебігу БІМ та дають можливість ґрунтувати підхід до терапії таких хворих на диференційованому системному алгоритмі, що враховує невідповідність між клінічними проявами захворювання та його реальним впливом на коронарну перфузію та стан судинної стінки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Проведене дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету на тему: «Клініко-патогенетичні особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця при поєднанні їх із супутніми захворюваннями внутрішніх органів та системи крові» (Номер державної реєстрації 012U003864). Автори є співвиконавцями фрагмента даного дослідження на тему: «Клініко-патогенетичні особливості перебігу та лікування безбольової ішемії міокарда».

### Відомості про авторів

**Мергель Тетяна Василівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 284-09-35. *E-mail: t.merhel@gmail.com*

ORSID: 0000-0002-8017-3475

**Сарапук Ігор Володимирович** – канд. мед. наук, доц., кафедра пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М. М. Бережницького, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 815-70-25. *E-mail: rivo@tvnet.if.ua*

ORSID: 0000-0001-8250-5843

**Юсипчук Уляна Василівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (066) 381-65-38. *E-mail: ulyana.yu@ukr.net*

ORSID: 0000-0002-7881-0252

**Вацеба Мар'яна Остапівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 698-38-79. *E-mail: maryanadoc@gmail.com*

ORSID: 0000-0001-7070-1740

**Галюк Надія Михайлівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 819-76-84. *E-mail: haliuknadia@gmail.com*

ORSID: 0000-0003-2026-0937

**Сарапук Оксана Романівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (050) 733-27-65. *E-mail: oksanaa19940@gmail.com*

ORSID: 0000-0002-9156-8261

**Комісарова Ольга Сергіївна** – канд. мед. наук, доц., кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 213-17-15. *E-mail: o.komis@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-7513-2217



## Information about the authors

**Merhel Tetyana V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 284-09-35. *E-mail: t.merhel@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-8017-3475

**Sarapuk Ihor V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine Named after Professor M.M. Berezhnyskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 815-70-25. *E-mail: rivo@tvnet.if.ua*  
ORCID: 0000-0001-8250-5843

**Yusypchuk Ulyana V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (066) 381-65-38. *E-mail: ulyana.yu@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-7881-0252

**Vatseba Maryana O.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 698-38-79. *E-mail: maryanadoc@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7070-1740

**Haliuk Nadiya M.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 819-76-84. *E-mail: haliuknadiya@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-2026-0937

**Sarapuk Oksana R.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (050) 733-27-65. *E-mail: oksanaa19940@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9156-8261

**Komissarova Olha S.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kiev; tel.: (097) 213-17-15. *E-mail: o.komis@ukr.net*  
ORCID: 0000-0001-7513-2217

## ПОСИЛАННЯ

- Al-Humaidi G, Sarikaya I, Elgazzar AH, Owunwanne A. Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J Saudi Heart Assoc.* 2018;30(1):3-8. doi: 10.1016/J.JSHA.2017.04.006.
- Anderson KL, Shah NA, Gallegos M, Chiang IH. Asymptomatic ST elevation myocardial infarction. *Heart & Lung.* 2018;47(4):363-5. doi: 10.1016/J.HRTLNG.2018.04.012.
- Beska B, Chan D, Gu S, Qiu W, Mossop H, Neely D, et al. The association between vitamin D status and clinical events in high-risk older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing invasive management. *PLoS One.* 2019;14(6):e0217476. doi: 10.1371/journal.pone.0217476.
- Bosone D, Fogari R, Ramusino MC, Ghiotto N, Guaschino E, Zoppi A, et al. Ambulatory 24-h ECG monitoring and cardiovascular autonomic assessment for the screening of silent myocardial ischemia in elderly type 2 diabetic hypertensive patients. *Heart Vessels.* 2017;32(5):507-13. doi: 10.1007/s00380-016-0898-7.
- Choi KH, Lee JM, Park I, Kim J, Rhee TM, Hwang D, et al. Comparison of long-term clinical outcomes between revascularization versus medical treatment in patients with silent myocardial ischemia. *Int J Cardiol.* 2019;277:47-53. doi: 10.1016/J.IJCARD.2018.08.006.
- Chatterjee S, Fanaroff AC, Parzynski C, Curtis J, Kolansky DM, Maddox TM, et al. Comparison of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in Contemporary U.S. Practice With ISCHEMIA Trial Population. *Cardiovascular Interventions.* 2021;14(21):2344-9. doi: 10.1016/J.JCIN.2021.08.047.
- Cohn PF. Silent ischemia: a timely aspect in coronary artery disease. *Herz.* 1987;12(5):314-7.
- Doi S, Suzuki M, Funamizu T, Takamisawa I, Tobaru T, Daida H, et al. Clinical features of potential after-effects of percutaneous coronary intervention in the treatment of silent myocardial ischemia. *Heart Vessels.* 2019;34(12):1917-24. doi: 10.1007/s00380-019-01444-8.
- Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2018;137(5):480-7. doi: 10.1161/circulationaha.117.031907.
- Fokoua-Maxime CD, Lontchi-Yimagou E, Cheuffa-Karel TE, Tchato-Yann TL, Pierre-Choukem S. Prevalence of asymptomatic or "silent" myocardial ischemia in diabetic patients: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(6). doi: 10.1371/journal.pone.0252511.
- Hausenloy DJ, Chilian W, Crea F, Davidson SM, Ferdinandy P, Garcia-Cardo D, et al. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2019;115(7):1143-55. doi: 10.1093/cvr/cvy286.
- Indolfi C, Polimeni A, Mongiardo A, De Rosa S, Spaccarotella C. Old unsolved problems: when and how to treat silent ischaemia. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22:82-5. doi: 10.1093/eurheartj/suaa141.
- Kovalchuk VI, Svechnikova OS, Bulavin LA. Multyfraktalnyy analiz kardiologichnykh riadiv ta predyktory raptovoi sertsevoi smerti. *Ukr J Physic.* 2021;66(10):879. doi: 10.15407/ujpe66.10.879.
- Kumar A, Avishay DM, Jones CR, Shaikh JD, Kaur R, Aljadah M, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(1):147. doi: 10.31083/j.rcm.2021.01.207.
- Li F, Li D, Yu J, Jia Y, Liu Y, Liu Y, et al. Silent Myocardial Infarction and Long-Term Risk of Frailty: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Clin Interv Aging.* 2021;16:1139. doi: 10.2147/CIAS315837.
- Makrilakis K, Liatis S. Cardiovascular Screening for the Asymptomatic Patient with Diabetes: More Cons Than Pros. *J Diabetes Res.* 2017;2017:8927473. doi: 10.1155/2017/8927473.
- Marijon E, Garcia R, Narayanan K, Karam N, Jouven X. Fighting against sudden cardiac death: need for a paradigm shift – Adding near-term prevention and pre-emptive action to long-term prevention. *Eur Heart J.* 2022;43(15):1457. doi: 10.1093/eurheartj/ehab903.
- Mikhovich MV, Kovalchuk RA, Bahan UR, Svitlyk HV, Bablyak SD. Painless myocardial ischemia in patients with acute coronary syndrome due to the severity of cardiac diabetes. *Current problems of such medicine: Bull Ukr Med Dental Ac.* 2023;23(2.1):35-41. doi: 10.31718/2077-1096.23.2.1.35.
- Nicholls SJ, Nelson AJ. HDL and cardiovascular disease. *Pathol.* 2019;51(2):142-7. doi: 10.1016/J.PATHOL.2018.10.017.
- Prasad DS, Kabir Z, Revathi Devi K, Peter PS, Das BC. Prevalence and Risk factors for Silent Myocardial ischemia (PRISM): A clinico observational study in patients of type 2 diabetes. *Indian Heart J.* 2019;71(5):400-5. doi: 10.1016/j.ihj.2019.12.002.
- Prokhorova OO, Brynza MS. Silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus: a clinical case. *Emerg Med (N Y).* 2021;17(4):39-42. doi: 10.22141/2224-0586.17.4.2021.237725.
- Rendina D, Ippolito R, De Filippo G, Muscariello R, De Palma D, De Bonis S, et al. Risk factors for silent myocardial ischemia in patients with well-controlled essential hypertension. *Intern Emerg Med.* 2017;12(2):171-9. doi: 10.1007/s11739-016-1527-2.
- Schaeffer BN, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, Akbulak RO, Moser J, Jularic M, et al. Heart rate turbulence and deceleration capacity for risk prediction of serious arrhythmic events in Marfan syndrome. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(12):1054-63. doi: 10.1007/s00392-015-0873-9.
- Scheen AJ. From atherosclerosis to atherothrombosis: from a silent chronic pathology to an acute critical event. *Rev Med Liege.* 2018;73(5-6):224-8.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes.* 2018;9(1):1. doi: 10.4239/WJD.V9.I1.1.
- Valensi P, Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction. *Herz.* 2019;44(3):210-7. doi: 10.1007/s00059-019-4798-3.
- Viviana IV, Marushchak MI. Clinical and laboratory characteristics of the comorbid course of type 2 diabetes with excess body weight/obesity and arterial hypertension. *Med Clin Chemistry.* 2021;(3):26-35. doi: 10.11603/moch.2410-681X.2021.i3.12578.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2024. – Дата першого рішення 14.02.2024. – Стаття подана до друку 21.03.2024

# Профілактичні медичні обстеження функцій зору у дітей як запорука збереження офтальмологічного здоров'я

Л. І. Денисюк<sup>1</sup>, Н. В. Медведовська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока»

<sup>2</sup> Національна академія медичних наук України, м. Київ

**Мета дослідження:** ретроспективне вивчення динаміки поширеності офтальмологічної патології та результативності профілактичних діагностичних обстежень функцій зору у дітей різних вікових груп.

**Матеріали та методи.** Для проведення дослідження використовували дані за звітними формами 12, 14, 19 та 31-здоров з офіційної статистичної звітності Центру медичної статистики МОЗ України. Побудова динамічних рядів для ретроспективного аналізу та з'ясування наявності сформованих тенденцій охоплювала 15-річний період дослідження з 2003 до 2017 р. Під час дослідження використовували такі методи, як медико-статистичний, контент аналізу, системного підходу та системного аналізу.

**Результати.** За результатами проведеного дослідження було з'ясовано, що поширеність хвороб ока та його додаткового апарату зростають з віком дитини, маючи найменше значення у віковій групі дітей 0–6 років ( $3,0 \pm 0,685\%$ ) та найбільше – у віковій групі підлітків 15–17 років ( $8,0 \pm 0,651\%$ ). Порівняння значень поширеності аномалій рефракції, зокрема міопії, серед дітей дошкільного віку за підсумками 2017 р. свідчить про зростання показника з віком дітей практично у 10 разів ( $p < 0,0001$ ).

Ретроспективний аналіз динаміки формування показників частоти виявлення порушення функцій зору у дітей різного віку виявили тенденцію до зростання значень показника у віковій групі дітей 7-ми років та суттєве зростання у віковій групі старших підлітків (15–17 років) з 69,5 випадків на 1000 обстежених дітей цього віку у 2003 р. до 86,77 аналогічних випадків у 2017 р.

**Висновки.** Зростаюча поширеність діагностованих розладів функцій зору серед дітей, які розпочали навчання у віці 7-ми років та учнів 9–10 класів, обґрунтовує доцільність уважного ставлення до профілактичних діагностичних офтальмологічних обстежень та заходів первинної профілактики серед цих вікових груп. Первинна профілактика, включаючи нівелювання керованих факторів ризику розвитку порушень зорових функцій серед дитячого населення, є необхідним завданням, реалізація якого потребує об'єднаних зусиль усіх дорослих, які перебувають поряд із дітьми, батьків, освітян, медиків усіх ланок (первинної та спеціалізованої офтальмологічної) медичної допомоги.

**Ключові слова:** профілактичні обстеження, організація медичної допомоги, збереження офтальмологічного здоров'я, діти різного віку.

## Preventive medical examinations of children's vision functions as a guarantee of maintaining ophthalmological health

L. I. Denysiuk, N. V. Medvedovska

**The objective:** retrospective study of the dynamics of the prevalence of ophthalmic pathology and the effectiveness of preventive diagnostic examinations of visual functions in children of different age groups.

**Materials and methods.** To conduct the study we used data from reporting forms 12, 14, 19 and 31-health from the official statistical reporting of the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Construction of dynamic series for retrospective analysis and finding out the presence of established trends covered a 15-year research period from 2003 to 2017. During the research, such methods as medical-statistical one, content analysis, system approach and system analysis were used.

**Results.** According to the results of the study, it was found that the prevalence of eye diseases and its accessory apparatus increases with the age of the child, having the lowest value in the age group of children 0–6 years old ( $3.0 \pm 0.685\%$ ) and the highest rate was in the age group of adolescents 15–17 years ( $8.0 \pm 0.651\%$ ). A comparison of the prevalence refractive errors values, in particular myopia, among preschool children according to the results of 2017 shows an increased indicator with the age of children by almost 10 times ( $p < 0.0001$ ).

A retrospective analysis of the formation of indicators dynamics of the visual impairment in children frequency detection in different ages revealed a tendency towards an increase in the values of the indicator in the age group of 7-year-old children and a significant increase in the age group of older adolescents (15–17 years) from 69.5 cases per 1000 examined children of this age in 2003 to 86.77 similar cases in 2017.

**Conclusions.** The increasing prevalence of diagnosed disorders of visual functions among children who started school at the age of 7 years and school adolescents of 9-10 classes the expediency of paying attention to preventive diagnostic

ophthalmological examinations and primary prevention measures among these age groups. Primary prevention, including the elimination of controlled risk factors for the development of visual impairments among the children's population, is a necessary task, the implementation of which requires the combined efforts of all adults who are close to children, parents, teachers, doctors of all levels (primary and specialized ophthalmic) medical care.

**Keywords:** preventive examinations, organization of medical care, preservation of ophthalmological health, children of different ages.

За даними ВООЗ, офтальмологічна патологія є досить поширеною в різних країнах. Проблеми із зором мають більше 300 млн людей у світі, з них майже половина (43,0%) має встановлений діагноз офтальмологічного захворювання, зумовлений аномалією рефракції, переважно міопією. Зростає актуальність проблеми, коли ми характеризуємо стан здоров'я дітей шкільного віку, у кожного третього з яких, за даними різних науковців, до моменту завершення школи вже є як мінімум якийсь одне хронічне захворювання, і нерідко це діагностовані нозології за класом хвороб ока та його придаткового апарату. Зростає кількість факторів ризику, комбінований вплив яких пов'язаний із зміною специфіки і тривалості зорового навантаження, особливо під час онлайн навчання та спілкування, стає підґрунтям для формування порушень зорових функцій, виникнення хвороб ока та його придаткового апарату. Під час надання медичної допомоги слід враховувати всі ці фактори, зосереджуючи увагу насамперед на збереженні здоров'я здорових людей, починаючи з дитячого віку [1, 9, 11, 13–25].

Водночас слід пам'ятати, що якість зору нерозривно пов'язана з якістю життя, здатністю до швидкої орієнтації у просторі, активної соціалізації [2, 5, 6]. Профілактичний компонент надання первинної медичної допомоги залишається в пріоритеті роботи лікаря загальної практики (ЛЗП) та медичних сестер сімейного лікаря. Перелік компетенцій ЛЗП включає перелік офтальмологічних профілактичних діагностичних обстежень (візометрію, огляд у боковому світлі, визначення кольоросприйняття, огляд очного дна, тощо), проведення яких є необхідним у дітей різного віку. Знання про вікові особливості та можливі відхилення у формуванні зорових функцій у дітей до 1-го року, у віці 4–7 років, у підлітковому віці є надзвичайно важливими, оскільки під час зростання дитини не припиняється ріст і розвиток зорового аналізатора [4, 7, 12]. Тому вчасне виявлення відхилень від вікової норми може значно спростити медичне втручання дитячого офтальмолога та дозволяє зберегти зорові функції дитини і в подальшому [3, 8, 10, 19–21].

Саме ефективна взаємодія всіх ланок надання медичної допомоги (первинної та спеціалізованої офтальмологічної) в інтересах збереження здорового зору з дитинства на сьогодні має перспективи для розвитку.

**Мета дослідження:** ретроспективне вивчення динаміки поширеності офтальмологічної патології та результативності профілактичних діагностичних обстежень функцій зору у дітей різних вікових груп.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами для проведення дослідження слугували дані офіційної статистичної звітності Центру медичної статистики МОЗ України за звітними формами 12, 14, 19 та 31-здоров, з яких здійснювалося вкопювання необхідної статичної інформації для ретроспек-

тивного аналізу та з'ясування наявності сформованих тенденцій за період 2003–2017 рр.

Застосовували такі методи для проведення дослідження:

- медико-статистичний (аналіз динамічних рядів, розрахунок коефіцієнту кореляції Пірсона, коефіцієнту детермінації, похибки апроксимації);
- контент аналізу;
- системного підходу та системного аналізу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження медико-статистичної звітної документації МОЗ України у поєднанні з ретроспективним аналізом та побудовою трендів за п'ятнадцятирічний період (з 2003 до 2017 рр.) виявив наявність сильного прямого кореляційного зв'язку формування показника поширеності хвороб ока та його придаткового апарату серед всього населення (0–100 років) та вікової групи дитячого населення (0–17 років), що підтверджується значенням коефіцієнту кореляції Пірсона 0,940 при коефіцієнті детермінації  $r^2=0,884$  (дисперсія 88,4%, похибка апроксимації 1,1%;  $p<0,000001$ ). Наявність такого зв'язку підтверджує взаємний вплив формування значень показників у наведених вікових групах у динаміці.

При незначному зменшенні у цілому (на  $3,23\pm 1,80\%$ ) показників поширеності хвороб ока та його придаткового апарату серед дитячого населення з 96,16 у 2003 р. до 93,05 на 1000 дитячого населення у 2017 р. були виявлені закономірності збільшення показників поширеності хвороб ока із зростанням віку обстежуваних дітей. Так, питома вага поширеності хвороб ока серед дітей 0–6 років у 2017 р. становила  $3,0\pm 0,685\%$ , у віковій групі дітей 7–14 років –  $6,0\pm 0,655\%$ , а серед дітей 15–17 років –  $8,0\pm 0,651\%$ .

Динаміка поширеності хвороб ока та його придаткового апарату серед дітей 0–6 років характеризувалася зменшенням значень показника з 61,5 у 2003 р. до 49,65 на 1000 дітей відповідного віку у 2017 р. Розміри такого зменшення у відсотках становили  $19,27\pm 5,03\%$ . Водночас у структурі поширеності хвороб ока та його придаткового апарату у віковій групі дітей 0–6 років найбільша питома вага традиційно належала запальним захворюванням передньої поверхні ока, кон'юнктивітам ( $42,93\pm 6,31\%$  у 2003 р. та  $44,3\pm 7,05\%$  у 2017 р.). Питома вага коосокості у структурі поширеності хвороб ока та його придаткового апарату серед дітей 0–6 років не перевищувала 10,0% ( $8,94\pm 3,64\%$  у 2003 р. та  $7,63\pm 3,77\%$  у 2017 р.). Не дивлячись на помірне зростання питомих ваг аномалій рефракції, зокрема міопії, в загальній структурі поширеності хвороб ока та його придаткового апарату серед дітей 0–6 років, її питома вага також не перевищувала значення 10,0%, становлячи  $5,53\pm 2,91\%$  у 2003 р. та  $7,41\pm 3,72\%$  у 2017 р.

На противагу виявленим тенденціям зменшення поширеності хвороб ока та його придаткового апарату

серед дітей 0–6 років, у віковій групі молодших підлітків віком 7–14 років відбулося помірне зростання показника на  $3,37 \pm 1,75\%$  з 103,7 у 2003 р. до 107,19 на 1000 дітей відповідного віку у 2017 р. Структура поширеності хвороб ока та його придаткового апарату серед дітей віком 7–14 років суттєво відрізнялася від описаної вище вікової групи дітей 0–6 років значно меншими показниками питомої ваги запальних захворювань передньої поверхні ока, кон'юнктивітів, динаміка яких виявляла тенденції до зменшення (з  $15,14 \pm 3,52\%$  у 2003 р. до  $14,13 \pm 3,36\%$  у 2017 р.). І навпаки, із значущою різницею зростала в динаміці питома вага аномалій рефракції (зокрема міопії) серед вікової групи дітей 7–14 років (з  $24,2 \pm 4,21\%$  у 2003 р. до  $33,18 \pm 4,55\%$  у 2017 р.). Отже, було виявлено, що практично третина дітей віком 7–14 років із хворобами ока та його придаткового апарату має діагностовану міопічну рефракцію.

Порівняння значень поширеності аномалій рефракції, зокрема міопії, серед дітей дошкільного віку 3,68 на 1000 дітей 0–6 років із значеннями аналогічного показника у віковій групі дітей 7–14 років 35,57 на 1000 дітей відповідного віку за підсумками 2017 р. свідчить про зростання показника із віком дітей практично в 10 разів ( $p < 0,0001$ ).

Оскільки вікова група дітей 7–14 років інтенсивно залучається до навчання у школі/ліцеї, виявлені тенденції спонукають до аналізу результатів проведених за цей самий часовий проміжок профілактичних обстежень дітей вищезазначених вікових груп.

Результати аналізу динаміки показників частоти виявлення зниження гостроти зору у дітей під час планових профілактичних оглядів наведено у таблиці.

#### Динаміка показників виявлення зниження гостроти зору у дітей (на 1000 дітей)

Рік	Вік дітей, обстежених під час профілактичних оглядів				
	діти дошкільного віку	діти, які почали навчання з 6 років	діти, які почали навчання з 7 років	школярі 2–8 класів	школярі 9–11 класів
2003	21,3	49,9	61,6	69,1	69,5
2004	20,2	48,7	62,1	70,2	68,4
2005	19,3	49,4	62,5	72,3	69
2006	19,1	48,6	60,6	71,9	69,4
2007	18,8	49,5	64,3	73,6	72,5
2008	17,44	48,26	61	73,74	72,89
2009	16,59	48,56	62,29	75,54	76,39
2010	16,46	49,9	65,62	76,14	80,58
2011	15,48	48,12	62,18	73,84	78,7
2012	15,16	46,37	63,07	72,38	78,17
2013	14,77	44,96	60,4	70,59	77,52
2014	13,36	45,24	61,6	69,27	82,25
2015	13,38	44,32	60,81	68,84	84,44
2016	13,33	44,21	60,86	67,7	85,21
2017	13,46	46,17	62,75	66,1	86,77

Частота виявлення порушень зору під час профілактичних оглядів зростає з віком дітей. Так, наприклад, за підсумками 2017 р. її значення серед дітей становило 13,46 випадків на 1000 обстежених дітей. Серед дітей, які навчалися в школі/ліцеї з шести років, показник становив 46,17, із семи років – 62,75, серед школярів 2–8 класів – 66,1, серед старших підлітків /школярів 9–10 класів – 86,77 на 1000 обстежених дітей відповідного віку (див. таблицю).

Крім того, ретроспективний аналіз динаміки формування показників частоти виявлення порушення функцій зору у дітей різного віку виявили тенденції до зростання значень показника у віковій групі дітей 7-ми років та суттєве зростання у віковій групі старших підлітків (15–17 років) з 69,5 випадків на 1000 обстежених дітей цього віку у 2003 р. до 86,77 аналогічних випадків у 2017 р.

Зростаючі тенденції поширеності хвороб ока та його придаткового апарату серед дітей, особливо підліткового віку, разом із сформованими тенденціями до зростання виявлення порушень функцій зору серед дітей, які розпочали навчання у віці 7-ми років, та особливо в учнів 9–10 класів, спонукають до пошуку шляхів попередження подальшого розвитку таких негативних тенденцій, а також до об'єднання зусиль медиків різних ланок охорони здоров'я, які взаємодіють з дітьми, щодо виявлення ранніх ознак та своєчасної діагностики, корекції порушень функцій зору, що є надзвичайно важливим.

Відомо, що в дитинстві надмірне зорове навантаження, пов'язане з початком і завершенням навчального процесу для здобуття середньої освіти, стає надважким викликом для функціонування несформованого дитячого зорового аналізатора. Це спонукає до продовження роботи з посилення профілактичної складової та дотримання визначеної регулярності профілактичних діагностичних офтальмологічних обстежень дітей, особливо молодшого та старшого підліткового віку.

#### ВИСНОВКИ

Ефективна взаємодія та наступність у наданні медичної допомоги, об'єднання зусиль із превенції порушень функцій зору у дітей на сьогодні повинна мати перспективи для розвитку та науково обґрунтованого впровадження. Саме такого підходу потребує ситуація виявлених за результатами ретроспективного медико-статистичного дослідження тенденцій динаміки поширеності хвороб ока та придаткового апарату серед різних вікових груп дитячого населення. Зростаюча поширеність діагностованих розладів функцій зору серед дітей, які розпочали навчання у віці 7-ми років та учнів 9–10 класів, обґрунтовує доцільність уважного ставлення до профілактичних діагностичних офтальмологічних обстежень та заходів первинної профілактики серед цих вікових груп.

Первинна профілактика, включаючи нівелювання керованих факторів ризику розвитку порушень зорових функцій серед дитячого населення є необхідним завданням, реалізація якого потребує об'єднаних зусиль усіх дорослих, які перебувають поряд із дітьми, батьків, освітян, медиків усіх ланок (первинної та спеціалізованої офтальмологічної) медичної допомоги.



## Відомості про авторів

**Денисюк Любов Ігорівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра офтальмології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, директор, Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрочірургії ока», м. Київ. *E-mail: eye\_ec@health.kiev.ua*

ORCID: 0000-0001-7073-7364

**Медведовська Наталія Володимирівна** – д-р мед. наук, проф., начальник, науково-координаційне управління Президії НАМН України, м. Київ; тел.: (044) 484-60-98. *E-mail: sci\_coord@amnu.gov.ua*

ORCID: 0000-0003-3061-6079

## Information about the authors

**Denysiuk Liubov I.** – MD, PhD, Associate Professor, Ophthalmology Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Director of the Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital “Eye Microsurgery Center”, *E-mail: eye\_ec@health.kiev.ua*

ORCID: 0000-0001-7073-7364

**Medvedovska Natalia V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Scientific Coordination Department of Presidium, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 044-489-60-98. *E-mail: sci\_coord@amnu.gov.ua*

ORCID 0000-0003-3061-6079

## ПОСИЛАННЯ

- Burton MJ, Ramke J, Marques AP, Bourne RRA, Congdon N, Jones I, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health.* 2021;9(4):e489-551. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5.
- Chen M, Wu A, Zhang L, Wang W, Chen X, Yu X, et al. The increasing prevalence of myopia and high myopia among high school students in Fenghua city, eastern China: a 15-year population-based survey. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):159. doi: 10.1186/s12886-018-0829-8.
- Delgado-Floody P, Caamaño-Navarrete F, Guzmán-Guzmán IP, Jerez-Mayorga D, Martínez-Salazar C, Álvarez C. Food habits and screen time play a major role in the low health related to quality of life of ethnic ascendant schoolchildren. *Nutrients.* 2020;12(11):3489. doi: 10.3390/nu12113489.
- Glewwe P, West KL, Lee J. The Impact of Providing Vision Screening and Free Eyeglasses on Academic Outcomes: Evidence from a Randomized Trial in Title I Elementary Schools in Florida. *J Policy Anal Manage.* 2018;37(2):265-300. doi: 10.1002/pam.
- Grzybowski A, Nowak MS. The review of refractive studies of nonadults in Poland. *Acta Ophthalmologica.* 2018;96(6):e755-6. doi: 10.1111/aos.13666.
- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology.* 2016;123(5):1036-42. doi: 10.1016/j.opthta.2016.01.006
- Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina.* 2017;37(12):2347-51. doi: 10.1097/IAE.0000000000001489.
- Jiang X, Tarczy-Hornoch K, Cotter SA, Matsumura S, Mitchell P, Rose KA, et al. Association of Parental Myopia With Higher Risk of Myopia Among Multiethnic Children Before School Age. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):50-09. doi: 10.1001/jamaophth.2020.0412.
- Kancierz P, Przewlocka K. Results of refractive error screening of Polish schoolchildren aged 6 to 14 years. *Przeegl Lek.* 2019;76:468-71.
- Keel S, Evans JR, Block S, Bourne R, Calonge M, Cheng CY, et al. Strengthening the integration of eye care into the health system: methodology for the development of the WHO package of eye care interventions. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;11(5):e000533. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000533.
- Landis EG, Yang V, Brown DM, Pardue MT, Read SA. Dim Light Exposure and Myopia in Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(12):4804-11. doi: 10.1167/iovs.18-24415.
- Mendoza-Castejón D, Clemente-Suárez VJ. Psychophysiological stress markers and behavioural differences between rural and city primary school students. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(9):3157. doi: 10.3390/ijerph17093157.
- National Eye Health Coordinator Manual. International Agency for the Prevention of Blindness. VISION 2020: The Right to Sight. Working together to eliminate avoidable blindness [Internet]. England & Wales; 2011. 48 p. Available from: <http://iapbwestern-pacific.org/download/tools-for-eye-health-professionals/nehcoordinator-manual.pdf>.
- Ramke J, Faal H, Burton M. Take part in the Grand Challenges in Global Eye Health study. *Community Eye Health.* 2019;32(106):36.
- Sawa S, Sekine M, Yamada M, Fukazawa Y, Hiraku Y. Social and family factors as determinants of exercise habits in Japanese elementary school children: A cross-sectional study from the Super Shokuiku School Project. *Environ Health Prev Med.* 2020;25(1):54. doi: 10.1186/s12199-020-00892-3.
- Ovenseri-Ogbomo G, Osuagwu UL, Ekpenyong BN, Agho K, Ekure E, Ndep AO, et al. Systematic review and meta-analysis of myopia prevalence in African school children. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263335. doi: 10.1371/journal.pone.0263335.
- Tideman JW, Polling JR, Hofman A, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Klaver CC. Environmental factors explain socioeconomic prevalence differences in myopia in 6-year-old children. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(2):243-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310292.
- WHO Recommendations On Child Health. (Guidelines Approved by the WHO Guidelines Review Committee). *Am J Public Health.* 2017;95:208-16.
- World Health Organization. World report on vision [Internet]. Geneva: WHO; 2019. 180 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570>.
- Wintergerst MWM, Jansen LG, Holz FG, Finger RP. Smartphone-based fundus imaging-where are we now? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;9:308-14. doi: 10.1097/APO.0000000000000303.
- Wolf C, Wolf S, Weiss M, Nino G. Children's Environmental Health in the Digital Era: Understanding Early Screen Exposure as a Preventable Risk Factor for Obesity and Sleep Disorders. *Children (Basel).* 2018;5(2):31. doi: 10.3390/children5020031.
- World Health Assembly. Integrated people-centred eye care, including preventable vision impairment and blindness: WHA 73.4. Geneva: World Health Assembly; Aug 3, 2020. 3 p.
- World Health Organization. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world [Internet]. Geneva: WHO; 2018. 104 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514187>
- World Health Organization. Guidelines on physical activity and sedentary behavior [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 104 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>.
- Yoshizaki M, Ramke J, Zhang JH, Aghaji A, Furtado JM, Burn H, et al. How can we improve the quality of cataract services for all? A global scoping review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2021;49(7):672-85. doi: 10.1111/ceo.13976.

Стаття надійшла до редакції 27.02.2024. – Дата першого рішення 04.03.2024. – Стаття подана до друку 03.04.2024

# Особливості ведення синдрому закрепу у пацієнтів похилого і старечого віку у загальнолікарській практиці (Огляд літератури)

О. І. Криський, Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Причиною закрепів в осіб літнього віку найчастіше бувають розлади травного тракту (ТТ) і рідше – вживання лікарських засобів, які впливають на нього. Однією з причин, що викликають проблеми випорожнення кишечника, є порушення харчування. Відомо, що люди похилого віку менше їдять. У раціоні скорочується обсяг харчових волокон і кількість спожитої води. Це призводить до зменшення рідини в калових масах, які стають більш твердими. Значне зниження рухової активності особи, зокрема як через соматичні захворювання, так і через порушення психіки, зумовлює розвиток патології.

Зазвичай таким хворим призначають серцеві глікозиди, снодійні, анагетика, антидепресанти. Необхідно враховувати особливості психіки людей похилого і старечого віку. Негативний вплив на людину у цьому віці справляють самотність та соціальна ізоляція у поєднанні з депресивним станом чи егоцентризмом, а також погана пам'ять. Слід врахувати, що нерідко пацієнти похилого і старечого віку мають свою систему поглядів на лікування і це може утруднювати їхнє взаєморозуміння з лікарем.

Пацієнти похилого віку внаслідок біологічних, медичних та соціальних викликів перебувають в одній з найбільш вразливих груп населення. Разом з тим, вони є основними споживачами лікарських засобів. Тому дуже важливо, щоб призначене лікування з приводу закрепу було найбільш раціональним і безпечним, враховувало побічні ефекти медикаментозної терапії основного і супутніх захворювань.

Дотримання вказаних вимог гарантує безпечне використання медикаментозних засобів, запобігає розвитку побічних ефектів, сприяє продовженню активного та здорового способу життя геронтологічних і гериатричних пацієнтів.

**Ключові слова:** закреп, захворювання травного тракту, похилий і старечий вік.

## Features of constipation syndrome management in elderly and senile patients in general medical practice (Literature review)

О. І. Kryskiv, L. S. Babinets, I. M. Halabitska

Constipation in old age patients is most often caused by disorders of the digestive tract (DT) and, less often, by the use of medications that affect it. One of the reasons that cause problems with bowel movements is a nutritional disorder. It is known that people in old age eat less. The amount of dietary fiber and the amount of water consumed in the diet are reduced. This leads to a decrease in liquid in the stool masses, which become harder. A significant decrease in motor activity of a person, in particular due to both somatic diseases and mental disorders, causes the development of pathology.

Usually, such patients are prescribed cardiac glycosides, sleeping pills, analgesics, and antidepressants. It is necessary to take into account the peculiarities of the psyche of the elderly and senile persons. Loneliness and social isolation combined with depression or egocentrism, as well as poor memory, have a negative impact on a person at this age. It should be taken into account that often elderly and senile patients have their own system of views on treatment and this can make it difficult for them to understand each other with the doctor.

Due to biological, medical and social challenges, elderly patients are one of the most vulnerable population groups. At the same time, they are the main consumers of medicines. Therefore, it is very important that the prescribed treatment for constipation is the most rational and safe, taking into account the side effects of drug therapy of the main and concomitant diseases.

Compliance with the specified requirements guarantees the safe use of medicinal products, prevents the development of their side effects, and contributes to the continuation of an active and healthy lifestyle of gerontological and geriatric patients.

**Keywords:** constipation, gastrointestinal tract diseases, old age and senile age.

Проблема ефективної курації синдрому закрепу набуває особливої актуальності у веденні пацієнтів похилого і старечого віку, хоча є постійним важливим запитом загальнолікарської практики [1–5].

Хвороби травного тракту (ТТ) в гериатрії є своєрідним прогресуючим запальним процесом оболонки шлунка і/або кишки [3–5].

Вікові зміни в кишках характеризуються збільшенням загальної довжини, особливо товстої кишки, та зменшенням функціональності слизової оболонки, що призводить до зниження ефективності перетравлення їжі та всмоктування вуглеводів, білків і жирів. Крім того, змінюється склад мікрофлори кишечника: кількість молочнокислих бактерій зменшується, тоді як кількість

бактерій гнильної групи значно збільшується. Це спричиняє зростання рівня ендотоксинів і приєднання патологічних процесів у кишечнику. Окрім того, у похилому і старечому віці часто виникає вісцероптоз. Його появі сприяє фізіологічне ослаблення скелетних м'язів, м'язів живота, зв'язок. Клінічно вісцероптоз проявляється болем у спині, відчуттям важкості в черевній порожнині, частими закрепам, нудотою зранку. Біль у животі виникає під час фізичного навантаження і зникає у спокої в горизонтальному положенні. У разі вісцероптозу порушення моторної функції шлунка та кишечника може виникнути кишкова колька [6–8].

У деяких пацієнтів із закрепамі діагностують хронічний коліт (ХК). У більшості випадків ХК починається у середньому віці, перебігає із незначними симптомами або людина не звертає на них увагу. Він часто поєднується із хронічним гастритом, захворюваннями печінки, жовчного міхура, підшлункової залози. ХК має зв'язок із порушенням моторики кишки, її атонією або аномаліями. Довготривалі закрепи з часом можуть спричинити запальний процес у слизовій оболонці товстої кишки, переважно в її дистальних відділах (наприклад, сигмоїдит або проктит), що проявляється болем та дискомфортом у лівій половині живота, а також відчуттям здуття [9–11].

ХК спричинює виникнення дивертикулітів товстої кишки. Діагноз дивертикуліту підтверджується рентгенологічним дослідженням, ректороманоскопією. Для гострого дивертикуліту характерні біль у лівій здухвинній ділянці, підвищення температури тіла, симптоми подразнення очеревини, кровотечі з прямої кишки, закрепи і проноси.

Ускладнення можуть включати перфорацію стінки кишки з розвитком перитоніту, значну крововтрату, а також порушення прохідності кишечника, такі, як набряк стінки або стеноз. Це часто потребує негайного хірургічного втручання [12–17].

Затримка процесу дефекації в осіб похилого віку може бути викликана різними факторами, що спричиняють «старечий закрепи», а саме:

- обмежена фізична активність,
- прогресування наявних захворювань, що характерні для похилого віку (атеросклероз, паркінсонізм, депресія, спінальні розлади),
- властивості, пов'язані з віком (наприклад, гіпоксія, сповільнення репаративних процесів, дегенерація нервових вузлів, що відповідають за моторику ТТ, зниження синтезу регуляторних гастроінтестинальних пептидів, дисбіоз),
- часте вживання медикаментів, що можуть призводити до затримки дефекації [18–20].

Причиною закрепів в осіб літнього віку найчастіше бувають розлади ТТ, іноді – вживання лікарських засобів, які впливають на ТТ. Проблеми випорожнення кишечника можуть виникати внаслідок порушення харчування. Люди похилого віку починають менше їсти. В раціоні скорочується обсяг харчових волокон і кількість спожитої води. Це призводить до зменшення рідини в калових масах, вони стають більш твердими. Розвиток патології можливий через значне зниження рухової активності особи, через соматичні захворювання та порушення психіки [18–20].

Причиною проблем випорожнення можуть стати вікові зміни: зменшення кількості нейронів у міжм'язових сплетеннях, зміна якості шлунково-кишкових пептидів, патологічні зміни сфінктера прямої кишки, порушення перистальтики кишечника й уповільнення процесу транзиту калових мас більш ніж на 68 год. Серед інших причин виникнення закрепів у похилому і старечому віці є шкідлива звичка змолочу стримувати поклик до випорожнення кишечника. Ця звичка призводить до розтягування прямої кишки і позбавляє її здатності подавати сигнали до дефекації. Розвиваються так звані «звичні закрепи» [21–23].

Аліментарні закрепи розвиваються через неправильне харчування, коли не вживається достатньо клітковини з рослинних продуктів, а також через використання продуктів, які хімічно очищені та повністю розчинні у воді, що може призвести до порушень у роботі ТТ [22–24].

Неврогенні закрепи виникають у зв'язку з порушенням нервового контролю над моторикою кишечника. Поява таких закрепів може бути спричинена психоемоційним напруженням, тривалою психічною депресією та частим вживанням сильних лаксативів або клізм. Гіперкінетичні закрепи є наслідком підвищеної подразливості кишечника внаслідок дії стимулюючих неврогенних впливів в емоційно вразливих осіб (синдром подразненого кишечника) [24–27].

Рефлекторні закрепи виникають внаслідок захворювань різних частин систем травлення та сечостатевої системи. Рефлекторні впливи з уражених органів (вісцеро-вісцеральні рефлекси) можуть спричинити розлади моторики товстої кишки, викликати парези або спазми м'язів кишечника, а також порушувати координацію його рухів [26–29].

Закрепи, які виникають разом з органічними захворюваннями центральної нервової системи (такими, як порушення мозкового кровообігу, пухлини головного і спинного мозку, розсіяний склероз, больовий аміотрофічний склероз, мієліт, менінгіт та інші), зумовлені порушенням нервового контролю над моторною функцією кишечника і самим процесом дефекації, а також такими факторами, як гіподинамія та інші [29–32].

Психогенні закрепи можуть виникати внаслідок пригнічення потягу до дефекації (звичні закрепи), негативних умов для випорожнення кишечника, спричинених стресом при потребі у дефекації в незвичному середовищі та інших негативних емоціях [29–32].

Гіподинамічні закрепи часто мають тенденцію до саморозвитку. Вони виникають у пацієнтів, які тривалий період перебувають на ліжковому режимі, а також у людей, які страждають на різноманітні хронічні захворювання, що супроводжуються виснаженням, особливо в похилому і старечому віці [29–33].

Механічні закрепи виникають за наявності пухлин кишечника, запальних і рубцевих звужень товстої кишки, дивертикуліту, виразкового коліту, хвороби Крона, ілеоцекального туберкульозу, лімфогранулематозу, а також через наявність калових камінців тощо. Закрепи при вроджених аномаліях розвитку товстої кишки (хвороба Гіршпрунга, ідіопатичний мегаколон, рухлива сліпа і сигмоподібна кишки, конституційний спланхоптоз) виникають через дефект вегетативних гангліїв та втрату

рідини в подовженій і розширеній кишці, що призводить до послаблення пропульсивної активності кишечника [29–33].

Спостерігаються так звані ендокринні закрепи при різних ендокринних захворюваннях:

- при гіпотиреозі вони виникають внаслідок уповільненого транзиту вмісту через кишечник;
- при гіперкальціємії – через гіпотонус кишки;
- при гіпокальціємії – через її гіпертонус;
- при цукровому діабеті – через дегенерацію нервових сплетінь та дегідратацію організму через поліурію;
- при феохромоцитомі, глюкагономі, клімаксі, пухлинах наднирників порушення кишкової моторики зумовлені гормональною дисфункцією [29–33].

Закрепи, що виникають внаслідок порушень водно-електролітного балансу, можуть бути через втрату рідини організмом після проносів, при збільшеній пітливості у хворих з підвищеною температурою тіла, при форсованому виділенні сечі, дефіциті калію, серцевій недостатності, захворюваннях нирок, асциті різної природи, холестазі та муковісцидозі [29–33].

Клінічна картина закрепів є досить різноманітною і значною мірою залежить від причини їх виникнення та особливостей патогенезу основного захворювання. Це слід враховувати при проведенні диференційної діагностики. Щоб правильно встановити діагноз і об'єктивно оцінити загальний стан хворого, лікар повинен виконати комплексне обстеження і правильно оцінити результати:

Перед сімейним лікарем часто постає питання налагодження взаєморозуміння між ним і пацієнтом, а також щодо інформування пацієнта про причину додаткової консультації чи виконання колоноскопії у доступній переконливій формі, коли це особливо потрібно:

- пацієнти віком старше 50 років, яким ніколи не проводили скринінг колоректального раку;
- перед хірургічним втручанням через наявність закрепів;
- при зміні форми калу;
- якщо під час дефекації фіксують кров, а також при позитивній реакції калу на приховану кров;
- у разі залізодефіцитної анемії (для чоловіків – одразу, для жінок – якщо курс добавок заліза нічого не змінив);
- при симптомах обструкції під час дефекації;
- за появи закрепів без причини, коли в анамнезі їх не було;
- ректальні кровотечі;
- пролапс прямої кишки;
- раптова втрата маси тіла [33–35].

Лікування закрепу визначається його типом та факторами, які його спричинили. У випадку органічних закрепів ефективність нормалізації калу переважно залежить від результатів лікування основного захворювання. Терапевтичні стратегії для функціональних закрепів включають наступні підходи [33–35].

При плануванні дієтотерапії важливо враховувати інформацію про несприйняття пацієнтом деяких харчових продуктів, проте слід уникати радикальних обмежень у харчуванні. Для людей похилого віку дієта може бути менш ефективною, ніж для молодших осіб, але дотри-

мання режиму харчування має важливе значення, особливо при схильності до закрепів. У разі проблем із випорожненням кишечника рекомендується вживати овочі та фрукти у свіжому вигляді, крім манної і рисової круп. Також рекомендовані каші, супи на основі круп, нежирні види риби і птиці, низькожирні кисломолочні продукти. У напоях допускається мінеральна вода та свіжовичавлені соки з фруктів.

Під час складання раціону для людей похилого віку необхідно адаптувати хімічний склад та фізико-хімічні властивості харчових продуктів до фізіологічних особливостей цієї вікової групи. За статистичними даними, близько 75% людей похилого віку мають різні порушення у харчуванні: близько 20% переїдають, а 60% харчуються нерационально. Серед останніх переважають чоловіки, які віддають перевагу м'ясу та борошняним продуктам з високим вмістом тваринного жиру, солодошам і випічкам, при цьому недостатньо вживають молочні продукти, рибу, овочі та фрукти.

Отже, харчування людей похилого і старечого віку повинно бути не тільки насиченим, але й збалансованим, з особливим урахуванням їхніх вікових особливостей. Відомі основні принципи побудови раціонального харчування [33–35].

Лікування лежачих хворих із закрепами вимагає уваги. Якщо рухові функції пацієнта практично відсутні, неможливо обійтися без застосування клізми для відновлення нормальної роботи кишечника. Закрепи у лежачих хворих є поширеним явищем, яке негативно впливає на їхнє здоров'я. Пропагандуються відсутність рухової активності. Допомогу у вирішенні цих проблем повинні надавати і родичі. Рідні мають забезпечити хворому максимально комфортні умови, належний догляд, правильне харчування та адекватне лікування [36–39].

Більшість препаратів для лікування проносу рекомендується використовувати лише короткочасно, оскільки при тривалому застосуванні можуть виникати негативні ефекти, такі, як алергічні реакції (висипання, синдром Стівенса–Джонсона), медикаментозний діарея, порушення функції тонкої кишки (синдром мальабсорбції, синдром ексудативної ентеропатії), меланоз товстої кишки (особливо при тривалому вживанні антрахінових препаратів), кишкова непрохідність (при вживанні клітковини), рак різних частин ТТ (при великій кількості внутрішньо вживаної вазелінової олії), хронічний гепатит, цироз печінки, подразнення анальних тріщин і пухлин прямої кишки, загострення запальних захворювань та геморою при використанні гліцеринових свічок [39–41].

Для зменшення спазмів кишечника, болю в животі та кишкової кольки, які часто виникають у випадку синдрому подразненої товстої кишки, може бути корисним використання блокатора кальцієвих каналів з прямою м'якотропною спазмолітичною дією, такого як діцетела. Цей препарат призначається при гіперкінетичних закрепах у дозі 0,05 г під час прийому їжі 3–4 рази на день. Клінічний ефект від використання цього засобу може спостерігатися вже на другий або третій день лікування. У випадку метеоризму рекомендується вживати настій ромашки аптечної, траву кропу городнього та стебла золототисячника [39–41].



Якщо після тривалого (протягом 1,5–2 років) систематичного консервативного лікування відсутній ефект, і, крім того, спостерігаються ознаки інтоксикації (хоча такі випадки дуже рідко зустрічаються, переважно при агангліозі), може виникнути питання про необхідність проведення оперативного втручання.

Арсенал медикаментів для корекції закрепи великий і різноманітний. При виборі послаблюючого препарату для літньої людини необхідно врахувати певну специфіку старіючого організму.

Фармакотерапія у зазначених осіб відрізняється певними особливостями, зумовленими віковими морфологічними, метаболічними та функціональними змінами. Зміни, що відбуваються у ТТ з віком, можуть спричинити значні коливання в абсорбції лікарських засобів. Ці зміни включають гіпокінезію шлунка та кишечника, гіпо- та ахлоргідрію, атрофію ворсинок кишечника, зниження секреторної активності залоз шлунка, кишечника та підшлункової залози, а також зменшення мезентеріального кровотоку. Усе це в поєднанні з наявністю запальних захворювань слизової оболонки ТТ та супутніми захворюваннями може призвести до зниження поглинання лікарських препаратів у крові та, відповідно, до зменшення терапевтичного ефекту [39–41].

Крім того, термін, протягом якого лікарські засоби перебувають у шлунку, може посилити їхню подразнювальну дію на слизову оболонку, що часто супроводжується виникненням диспептичних реакцій та болем в епігастральній ділянці. Це може навіть призвести до утворення виразок у шлунку та кишечника, а також спричинити виникнення кровотеч ТТ. Зниження швидкості перистальтики ТТ у пацієнтів літнього віку може також зумовлювати розвиток закрепів, що може призвести до підвищеного всмоктування лікарських речовин. Цей факт необхідно врахувати у разі призначення холінолітиків, трициклічних антидепресантів, протипаркінсонічних засобів та фенотіазинових нейролептиків, які також можуть сповільнювати моторику шлунка та кишечника.

Необхідно враховувати такі особливості захворювань пацієнтів похилого віку:

- більшість із них страждає від декількох хронічних захворювань, що іноді може сягати від 4 до 10, що ускладнює їх перебіг та робить проведення раціональної та безпечної фармакотерапії складнішим;
- характеризуються переважанням хронічних захворювань;
- мають тенденцію до атипового перебігу хвороби;
- гострі захворювання часто проходять з відносно тривалим перебігом;
- організм відзначається ареактивністю з імунною недостатністю;
- найчастіше спостерігається патологія серцево-судинної системи [39–43].

Слід обережно призначати такі лікарські препарати, як серцеві глікозиди, снодійні, аналгетики, антидепресанти. Призначаючи лікування, необхідно враховувати особливості психіки осіб похилого і старечого віку. Негативний вплив на людину у цьому віці справляють самотність та соціальна ізоляція у поєднанні з депресивним станом чи егоцентризмом, а також погана пам'ять. Слід врахувати, що часто пацієнти похилого і старечого віку мають свою систему поглядів на лікування і це може утруднювати їхнє взаєморозуміння з лікарем [43–45].

Отже, люди старшого віку у зв'язку з біологічними, медичними та соціальними викликами становлять одну з найбільш вразливих категорій населення. Водночас вони є основними споживачами лікарських засобів. Тому дуже важливо, щоб призначене лікування з приводу закрепи було найбільш раціональним і безпечним, враховувало побічні ефекти медикаментозної терапії основного і супутніх захворювань. Дотримання зазначених вимог гарантує безпечне використання медикаментозних засобів, запобігає розвитку їхніх побічних ефектів, сприяє продовженню активного та здорового способу життя геріатричних і геріатричних пацієнтів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### Відомості про авторів

**Криськів Ольга Іванівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 851-17-86. *E-mail:* kryskiv@tdmu.edu.ua  
ORCID: 0000-0001-7327-5951

**Бабінець Лілія Степанівна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 352-07-43. *E-mail:* lilyababinets@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0560-1943

**Галабіцька Ірина Михайлівна** – канд. мед. наук, асистент, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (097) 798-28-93. *E-mail:* irynkagal@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9028-7230

### Information about authors

**Kryskiv Olha I.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Treatment and Family Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; tel. (067) 851-17-86. *E-mail:* kryskiv@tdmu.edu.ua  
ORCID: 0000-0001-7327-5951

**Babinets Liliia S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 352-07-43. *E-mail:* lilyababinets@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0560-1943

**Halabitska Iryna M.** – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; tel.: (097) 798-28-93. *E-mail:* irynkagal@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9028-7230

## ПОСИЛАННЯ

1. Aziz I, Whitehead WE, Palsson OS, Törnblom H, Simrén M. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(1):39-46. doi: 10.1080/17474124.2020.1708718.
2. Forootan M, Bagheri N, Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(20):e10631. doi: 10.1097/MD.00000000000010631.
3. Black CJ, Ford AC. Chronic idiopathic constipation in adults: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Med J Aust.* 2018;209(2):86-91. doi: 10.5694/mja18.00241.
4. Babinets LS, Halabitska IM, Borovyk IO, Redkva OV, Sasyk HM. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiad Lek.* 2020;73(10):2238-40.
5. Barbara G, Barbaro MR, Marasco G, Cremon C. Chronic constipation: from pathophysiology to management. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2023;69(2):277-90. doi: 10.23736/S2724-5985.22.03335-6.
5. Sinclair M. The use of abdominal massage to treat chronic constipation. *J Bodyw Mov Ther.* 2011;15(4):436-45. doi: 10.1016/j.jbmt.2010.07.007.
6. Prichard DO, Bharucha AE. Recent advances in understanding and managing chronic constipation. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1640. doi: 10.12688/f1000research.15900.1.
7. Wong MYW, Hebbard G, Gibson PR, Burgell RE. Chronic constipation and abdominal pain: Independent or closely interrelated symptoms? *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(8):1294-301. doi: 10.1111/jgh.14970.
8. Babinets LS, Halabitska IM. Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor.* 2020;69(1):7-10.
10. Bharucha AE. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(4):709-31. doi: 10.1016/j.bpg.2007.07.001.
11. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1360-8. doi: 10.1056/NEJMra020995.
12. Hayat U, Dugum M, Garg S. Chronic constipation: Update on management. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(5):397-408. doi: 10.3949/cjcm.84a.15141.
13. Babinets LS, Halabitska IM, Kotsaba YY, Borovyk IO, Migenko BO, Ryabokon SS, et al. The effect of the proteolysis' system activity for the trophological status of patients with osteoarthritis and excretory insufficiency of pancreas. *Wiad Lek.* 2018;71(2 pt 1):273-6.
14. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, López-Colombo A, Amieva-Balmori M, Carmona Sánchez R, Charúa Guindic L, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2018;83(2):168-89. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.12.005.
15. Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HO, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiad Lek.* 2019;72(4):595-9.
16. Naseer M, Poola S, Uraz S, Tahan V. Therapeutic Effects of Probiotics on Constipation: A Schematic Review. *Curr Clin Pharmacol.* 2020;15(3):207-15. doi: 10.2174/1574884715666200212125035.
17. Benninga MA, Scott SM. Chronic constipation. Preface. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(1):1-2. doi: 10.1016/j.bpg.2011.01.002.
18. Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):18-26. doi: 10.1038/ajg.2011.349.
19. Leung L, Riutta T, Kotecha J, Rosser W. Chronic constipation: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2011;24(4):436-51. doi: 10.3122/jabfm.2011.04.100272.
20. Babinets LS, Migenko BO, Borovyk IO, Halabitska IM, Lobanets NV, Onyskiv OO. The role of cytokin imbalance in the development of man infertility. *Wiad Lek.* 2020;73(3):525-8.
21. Andromanos NP, Pinis SI, Kostakis AI. Chronic severe constipation: current pathophysiological aspects, new diagnostic approaches, and therapeutic options. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(3):204-14. doi: 10.1097/MEG.0000000000000288.
22. Bassotti G, Gambaccini D, Bellini M. Velusetrag for the treatment of chronic constipation. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(8):985-90. doi: 10.1080/13543784.2016.1195369.
23. Kurniawan I, Simadibrata M. Management of chronic constipation in the elderly. *Acta Med Indones.* 2011;43(3):195-205.
24. McCormick D. Managing costs and care for chronic idiopathic constipation. *Am J Manag Care.* 2019;25(4):63-9.
25. Loening-Baucke V. Chronic constipation in children. *Gastroenterol.* 1993;105(5):1557-64. doi: 10.1016/0016-5085(93)90166-a.
26. Redkva OV, Babinets LS, Halabitska IM. Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Wiad Lek.* 2021;74(10):2557-9.
27. Ortega MV, Kim Y, Hung K, James K, Savitt L, Von Bargen E, et al. Women with chronic constipation have more bothersome urogenital symptoms. *Tech Coloproctol.* 2022;26(1):29-34. doi: 10.1007/s10151-021-02518-4.
28. Johnson DA. Treating chronic constipation: How should we interpret the recommendations? *Clin Drug Investig.* 2006;26(10):547-57. doi: 10.2165/00044011-200626100-00001.
29. Cook IJ, Talley NJ, Benninga MA, Rao SS, Scott SM. Chronic constipation: overview and challenges. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(2):1-8. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01399.x
30. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterol.* 2013;144(1):218-38. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.028.
31. Quigley EM, Neshatian L. Advancing treatment options for chronic idiopathic constipation. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(4):501-11. doi: 10.1517/14656566.2016.1127356.
32. Candelli M, Nista EC, Zocco MA, Gasbarrini A. Idiopathic chronic constipation: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Hepatogastroenterol.* 2001;48(40):1050-7.
33. Masaoka T. Current Management of Chronic Constipation in Japan. *Keio J Med.* 2023;72(4):95-101. doi: 10.2302/kjm.2022-0036-IR.
34. Jamshed N, Lee ZE, Olden KW. Diagnostic approach to chronic constipation in adults. *Am Fam Physician.* 2011;84(3):299-306.
35. Halabitska IM, Babinets LS. Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Family Med Primary Care Rev.* 2021;23(4):422-8. doi: 10.5114/fmpcr.2021.108207.
36. van Dijk M, Benninga MA, Grootenhuys MA, Nieuwenhuizen AM, Last BF. Chronic childhood constipation: a review of the literature and the introduction of a protocolized behavioral intervention program. *Patient Educ Couns.* 2007;67(1-2):63-77. doi: 10.1016/j.pec.2007.02.002.
37. Wald A. Chronic constipation: advances in management. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(1):4-10. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00835.x.
38. Veilo P, Bassotti G. Chronic idiopathic constipation: pathophysiology and treatment. *J Clin Gastroenterol.* 1996;22(3):190-6. doi: 10.1097/00004836-199604000-00008.
39. Storr M, Storr M. Chronic constipation: current management and challenges. *Can J Gastroenterol.* 2011;25 Suppl B(Suppl B):5-6.
40. Marshall JB. Chronic constipation in adults. How far should evaluation and treatment go? *Postgrad Med.* 1990;88(3):49-63. doi: 10.1080/00325481.1990.11704724.
41. Bosshard W, Dreher R, Schnegg JF, Büla CJ. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging.* 2004;21(14):911-30. doi: 10.2165/00002512-200421140-00002.
42. Shevchuk LO, Kravets NY, Grod IM. The effect of stress on the hematological indicators of rats *Rattus Norvegicus* F. Domesticus in the conditions of the biological experiment. *Med Perspektivi.* 2021;26(1):69-77. doi: 10.26641/2307-0404.2021.1.227735.
43. Bellini M, Gambaccini D, Usai-Satta P, De Bortoli N, Bertani L, Marchi S, et al. Irritable bowel syndrome and chronic constipation: Fact and fiction. *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11362-70. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11362.
44. Wu JCY, Chan AOO, Cheung TK, Kwan ACP, Leung VKS, Sze WC, et al. Consensus statements on diagnosis and management of chronic idiopathic constipation in adults in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2019;25(2):142-8. doi: 10.12809/hkmj187692.
45. Camilleri M, Brandler J. Refractory Constipation: How to Evaluate and Treat. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(3):623-42. doi: 10.1016/j.gtc.2020.05.002.

*Стаття надійшла до редакції 08.03.2024. – Дата першого рішення 13.03.2024. – Стаття подана до друку 12.04.2024*

# Взаємозв'язок між гастроентерологічними, шкірними та алергічними захворюваннями: міфи, злоупивання, реальність (Огляд літератури)

**В. В. Чернявський, Л. Л. Павловський, А. В. Неверовський, В. В. Тіщенко, Л. С. Гвоздецька**  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Щодня людина контактує зі шкідливими чинниками зовнішнього та внутрішнього середовища. Це створює колосальний вплив на бар'єрний захист нашого організму, в основі якого лежить шкірний покрив, слизова оболонка і травний тракт (ТТ). Саме вони найперше контактують з механічними, хімічними та біологічними факторами. Їх цілісний та тісний взаємозв'язок є фундаментом підтримки гомеостазу в нашому організмі. Порушення їх інтегрального захисту може викликати низку захворювань як з боку шкіри й слизової оболонки, так і ТТ. Крім того, це є причиною численних помилок у практиці лікаря, які насамперед впливають на фізичний та психологічний стан пацієнта. Ідея написання статті виникла внаслідок численних дискусій співавторів, які є практикуючими гастроентерологами і науковцями. Багато гастроентерологів стикаються з нерациональним направленням дерматологом чи алергологом пацієнта з будь-якими шкірними симптомами чи алергією на консультацію до гастроентеролога. Слід уникати направлень без попереднього діагнозу чи, принаймні, відсилань пацієнта до гастроентеролога без конкретної підозри щодо певного захворювання ТТ. Супровід на кшталт «це у Вас печінка», «лікуйте свій жовчний», «проблему треба шукати всередині, йдіть до гастроентеролога» – не приймається. Іншою помилкою є повне ігнорування гастроентерологом такого направлення. Фраза «шукайте іншого дерматолога» – теж не вихід.

Метою цієї статті є покращення підходів серед лікарів всіх спеціальностей, передусім лікарів-дерматологів, алергологів та гастроентерологів у веденні пацієнтів зі шкірним синдромом чи алергією.

**Ключові слова:** шкіра, травний тракт, алергічні захворювання.

## The relationship between gastroenterological, skin and allergic diseases: myths, abuses, reality (Literature review)

**V. V. Chernyavskiy, L. L. Pavlovskiy, A. V. Neverovskiy, V. V. Tishchenko, L. S. Gvosdetska**

Every day, a person comes into contact with harmful factors of the external and internal environment. This creates a colossal impact on the barrier protection of our body, which is based on the skin, mucous membrane and gastrointestinal tract (GIT). They are the first to come into contact with mechanical, chemical and biological factors. Their integral and close relationship is the foundation for maintaining homeostasis in our body. Disorders of their integral protection can cause a number of diseases both on the part of the skin and mucous membrane, and GIT. In addition, it is the cause of numerous errors in the doctor's practice, which primarily affect the physical and psychological state of the patient.

The idea of writing the article came from numerous discussions of the co-authors, who are practicing gastroenterologists and scientists. Many gastroenterologists are faced with the irrational referral of a patient by a dermatologist or allergist with any skin symptoms or allergies to consult a gastroenterologist. Referrals without a prior diagnosis, or at least referring a patient to a gastroenterologist without a specific suspicion of a specific GIT disease, should be avoided. Support such as "it's your liver", "treat your gallbladder", "the problem should be looked for internally, go to a gastroenterologist" is not accepted. Another mistake is the complete ignoring of such a referral by a gastroenterologist. The phrase "find another dermatologist" is also not an option.

The purpose of this article is to improve the approaches among doctors of all specialties, primarily dermatologists, allergists, and gastroenterologists, in the management of patients with skin syndrome or allergies.

**Keywords:** skin, digestive tract, allergic diseases.

У практиці кожного лікаря-гастроентеролога трапляються випадки захворювань, в основі яких є шкірний синдром. Іноді навіть деякі з них дебютують лише з нього. Його розпізнавання дає можливість на ранніх етапах діагностувати той чи інший патологічний стан, що призвів до цього. Етіологічно більшість цих захворювань поділяються на запальні, генетичні, інфекційні та паранеопластичні. Нижче будуть наведе-

ні приклади таких захворювань та їхні специфічні шкірні прояви.

До запальних захворювань травного тракту (ТТ), які часто асоціюються із шкірними симптомами, належать виразковий коліт і хвороба Крона. При цих захворюваннях крім ТТ до процесу часто залучається шкіра та слизова оболонка ротової порожнини. Одним з яскравих прикладів є афтозний стоматит або

орофарингіальні виразки, які характерні для обох захворювань, але здебільшого трапляються при хворобі Крона [1–3]. Крім того, при виразковому коліті та хворобі Крона виникають реактивні імунологічні ураження шкіри та підшкірної клітковини у вигляді нодозної еритеми, гангренозної піодерми, бульозного епідермолізу, гострого нейтрофільного дерматозу або кишково-асоційованого артритичного дерматозу. До більш рідкісних варіантів шкірних проявів при запальні захворювання кишечника (ЗЗК) належать псоріаз, вторинний амліодоз та вітіліго, причому зв'язок встановлено здебільшого асоціативний, а не причинно-наслідковий [2].

Важливе значення також мають шкірні маніфестації при лікуванні ЗЗК системними кортикостероїдами (акне) та блокаторами фактора некрозу пухлини (псоріаз) [4]. Слід зазначити, що хвороба Крона тонкої кишки асоційована з порушенням абсорбції заліза і цинку. Дефіцит цих та інших мікроелементів також може призводити до змін на шкірі пацієнтів. Крім того, термінальний ілеїт при хворобі Крона призводить до порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот та їх дефіциту, що спричинює появу ксеродерми та неспецифічної екземи [5].

До захворювань зі шкірними маніфестаціями також належить глютеніа ентеропатія або ціліакія, класичним шкірним синдромом якої є так званий герпетичний дерматит або дерматит Дюринга [6, 7]. В його основі лежить відкладення імуноглобулінів класу А в дермі з наступною активацією системи комплементу. Однак ціліакія потенційно може призводити також до інших шкірних симптомів, а саме: висип по типу кропив'янки, atopічний дерматит, псоріаз, хронічний виразковий стоматит та ін. Крім цього, при непереносимості глютену та інших ентеропатіях (алергія на пшеницю, глютеніа чутливість без ціліакії), які супроводжуються синдромом мальабсорбції, може виникати дефіцит жирі-, водорозчинних вітамінів або мікроелементів, що призводить до змін на шкірі, відповідно до дефіциту того чи іншого вітаміну чи мікроелементу [6].

До інфекційних захворювань ТТ, які призводять до змін або висипів на шкірі, належить вірусний гепатит В та С [8]. Зміни, які виникають на фоні інфікування вірусами В і С мають кілька механізмів. По-перше, це прямий вплив вірусних частинок на кератиноцити та епідермальні лімфоцити, по-друге, це аутоімунний механізм і по-третє, це типовий шкірний синдром у випадку цирозу печінки. Найчастіше вірусні гепатити С та В проявляються кріоглобулінемією, плоским лишаєм, дерматоміозитом [9, 10]. Однак для вірусного гепатиту С властиві свої специфічні шкірні маркери, а саме: тромбоцитопенічна пурпура, порфірія cutanea tarda, некролітична акральна еритема та синдром Шегрена [11–14].

Окрім вірусних гепатитів існує ціла низка захворювань печінки, які асоційовані зі шкірними симптомами. Передусім це холестатичні варіанти гепатитів, первинний біліарний холангіт та первинний склерозуючий холангіт. В основі цих захворювань є синдром холестазу з розвитком холемії, що проявляється жовтяницею,

свербежем, ксантомами або ксанталезмами. Типовими змінами на шкірі маніфестується і гемохроматоз, а саме: гіперпігментацією шкіри («бронзова шкіра»), іхтіозом, койлоніхіями. Основною причиною шкірних змін при гемохроматозі є відкладення заліза у шкірі та стимуляція меланоцитів з продукцією меланіну [15].

Хвороба Вільсона, яка характеризується накопиченням міді в організмі через дефіцит церулоплазміну також має свої шкірні ознаки. Найчастіше це блакитна пігментація нігтьового ложа. Результатом більшості хронічних захворювань печінки є розвиток фіброзу та цирозу печінки. До шкірних симптомів при цирозі печінки належать жовтяниця, свербіж, екскоріації, телеангіоектазії, пальмарна еритема, сухість шкіри та зміни нігтів. Також патогномонічною ознакою алкогольного цирозу печінки є контрактура Дюпюїтрена, яку фіксують у 72% пацієнтів [15].

Іноді симптоми з боку ТТ та шкірні маніфестації можуть бути частиною генетичних синдромів та вроджених неопластичних процесів [16]. До них належать: сімейний аденоматозний поліпоз, синдром Пейтца-Єгерса, синдром Лінча або вроджений неполіпозний колоректальний рак, синдром Ковдена, синдром Кронкайта-Канада, ювенільний поліпозний синдром та синдром Банаян-Райлі-Рувалкаба [17, 18]. Усі ці синдроми успадковуються за аутосомно-домінантним типом і характеризуються високим ризиком колоректального раку та позакишковими симптомами шкірного характеру. Їхня рання та своєчасна діагностика дозволяє зменшити ризик розвитку раку товстого кишечника як у пацієнта, так і у його родичів [19, 20].

Шкірні симптоми також можуть бути в основі так званого паранеопластичного синдрому, який супроводжує різні варіанти раку ТТ [23, 24]. Наприклад аденокарцинома ТТ може проявлятися чорним акантозом або гіперпігментацією шкіри з гіперкератичними бляшками. Найчастіше вони проявляються в аксілярних або пахових ділянках, на складках шії, грудної залози та в перианальній ділянці. Також до паранеопластичних проявів належить себорейний кератоз та некролітична мігруюча еритема, яка є проявом глюкоганоми – пухлини з альфа клітин підшлункової залози. Епізоди почервоніння шкіри («припливи») також входять у так званий карциноїдний синдром, спричинений пухлинами, які секретують біологічно активні речовини: серотонін, гістамін, калікреїн та ін. Хвороба Паджета, яка уражає не тільки грудні залози, є в основі внутрішньоепітеліальної аденокарциноми генітально-анальної ділянки з наявністю сухих бляшок. Крім цього, одним із найчастіших проявів паранеопластичного синдрому є розвиток дерматоміозиту. У 15–50% пацієнтів із дерматоміозитом є злоякісні пухлини ТТ, яєчників, грудної залози, легень та неходжкінська лімфома. Класичними шкірними симптомами дерматоміозиту є геліотропна еритема з періоорбітальним набряком, симптом Готрона або папули Готрона [26, 27].

Усі перераховані вище захворювання виявляють первинно за комплексом специфічних ознак і скарг саме гастроентерологічного напрямку, окрім герпетичного дерматиту, який часто стає дебютом виявлення ціліакії у дорослих.



Попри те, що низка захворювань ТТ мають чіткий взаємозв'язок із різними шкірними проявами, зробити висновок щодо протилежного зв'язку набагато важче. Ембріологічно розвиток шкіри бере початок із взаємодії епітелію ектодерми та мезодерми. Меланоцити походять із нервового гребня. Водночас органи ТТ походять з ендодерми. Це частково пояснює, чому первинні шкірні захворювання нечасто мають шлунково-кишкові прояви [28]. Нижче будуть наведені первинні захворювання шкіри та її придатків, які мають прояви з боку ТТ.

Найчастіше атопічний дерматит асоціюється з надмірною інфільтрацією еозинофілів у власній пластинці стравоходу, шлунка, тонкого та товстого кишечника, наявністю еозинофільного езофагіту або гастроентероколіту. Майже 50% пацієнтів з атопічним дерматитом мають еозинофільний езофагіт [29]. Крім цього, існує взаємозв'язок між еозинофільним езофагітом та з іншими атопічними захворюваннями, такими, як алергічний ринокон'юктивіт, бронхіальна астма, харчова алергія та ін. [30].

Ураження стравоходу відбувається і при плоскому лишайі. Попри те, що це відбувається вкрай рідко, проте тривалий час це захворювання може бути не діагностоване. Зазвичай до групи ризику входять жінки та пацієнти похилого віку. Серед проявів ураження стравоходу плоским лишаем є клінічні симптоми дисфагії, одинопфагії та ендоскопічні ознаки ерозій та стриктур [31–34].

До потенційних захворювань шкіри з екстрадермальними проявами належить псоріаз. Пацієнти, які страждають псоріазом, найчастіше мають підвищення активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ). Однак ці явища виникають не від прямого впливу самого захворювання на печінку, а опосередковано через додаткові механізми [35]. Зазвичай пацієнти із псоріазом мають високі ризики розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, медикаментозно-індукованого гепатиту, алкогольного гепатиту, нейтрофільного холангіту [36]. Одним із механізмів, що пояснює опосередкований вплив псоріазу на печінку, є продукція цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-17, TNF- $\alpha$ ) шкірними лімфоцитами або кератиноцитами. У результаті цього відбувається клітинне запалення з наступними метаболічними змінами у печінці та інсулінорезистентністю [37].

До шлункових проявів також може призводити хронічна спонтанна кропив'янка або ангіонабряк. В основі симптомів з боку ТТ при цих захворюваннях лежить вроджений дефіцит комплементу C<sub>1</sub>, що призводить до блювання, діареї та болю в животі, який може навіть симулювати ознаки гострого живота. Крім того, схожі симптоми можуть виникати і при набутій формі ангіонабряку в результаті вживання таких медикаментів, як НПЗП [38–43].

Ураження гепатобіліарної системи при первинних захворюваннях шкіри відбувається вкрай рідко. Прямий зв'язок між шкірою і печінкою наявний при вродженому неонатальному іхтіозі. Щодо інших захворювань, то існує лише односторонній зв'язок між печінкою та шкірою [44–46].

Неопластичні захворювання шкіри також мають свої екстрадермальні прояви. Серед найчастіших пухлин шкіри, які метастазують в органи ТТ, є меланома

шкіри. Рідше дають метастази в органи ТТ плоскоклітинна карцинома, ангіосаркома та дерматофібросаркома [47–49].

До захворювань придатків шкіри, які мають зв'язок з ТТ, належить акне інверсе – або термінальний волосяний фолікуліт – захворювання, яке характеризується глибоким запаленням волосяного фолікула [50]. Існують дані щодо взаємозв'язку акне із хворобою Крона. Тому у пацієнтів з акне та шлунково-кишковими симптомами можлива наявність хвороби Крона [51, 52].

### Алергічні захворювання і травний тракт

У цьому відношенні ситуація не менш проблемна. Одне з хибних уявлень, яке досі існує у вітчизняній алергології та гастроентерології, стосується наявності незрозумілих прямого чи непрямого взаємозв'язку між алергологічними та гастроінтестинальними захворюваннями. Звісно, що їжа та її компоненти (як і будь-які інші «чужорідні» речовини для організму людини, наприклад пилок рослин, отрута бджіл тощо) можуть бути причиною виникнення алергії [53]. Тому міжнародними алергологічними асоціаціями виділяється окрема категорія харчової алергії, яка визначається як реакція на певні компоненти продуктів харчування внаслідок імунологічних механізмів [53–55]. І останнє є принциповим у розумінні даної проблеми та відповідно у встановленні діагнозу харчової алергії [54–56]. На сьогодні рекомендовано виділяти три її види:

- ІgE-опосередкований,
- не ІgE-опосередкований,
- змішаний [54].

Перший – ІgE-опосередкований – пов'язаний з I типом реакції гіперчутливості, є найчастішим і визначається двома основними характеристиками [54]:

1. Виникнення типових симптомів протягом 2 год після споживання продукту, що може повторюватись при наступних його споживаннях. Найчастішими є симптоми з боку шкіри (кропив'янка, свербіж, ангіонабряк, еритема). З боку ТТ може виникати оральний/фарингеальний свербіж та набряки, нудота, блювання, біль у животі, діарея. Також можуть виникати характерні респіраторні, офтальмологічні, кардіоваскулярні (особливо гіпотензія та шок) та неврологічні симптоми.

2. Докази ІgE-сенсibiliзації та/або відповіді ефektorних клітин на конкретний алерген.

Не ІgE-опосередкована харчова алергія переважно пов'язана з III та IV типами реакцій гіперчутливості. Прикладами такої алергії є контактний дерматит при контакті шкіри з продуктами харчування, індукований харчовими білками синдром ентоколіту (Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)), алергічний проктит та проктоколіт (Food protein-induced allergic proctitis and proctocolitis) та ентеропатія (Food protein-induced enteropathy), синдром Гейнера [57]. Останні чотири переважно виникають в дитячому віці та спричинені білком коров'ячого молока або сої. Окремо у даному контексті розглядається целіакія, яка спричинена імуноопосередкованою реакцією на глютен, однак це захворювання також вважають аутоімунним [58].

Змішана харчова алергія у своєму виникненні і розвитку має IgE-опосередковані та клітинні механізми. Прикладами є atopічна екзема, бронхіальна астма, еозинофільний езофагіт та еозинофільний гастрит/ентерит [54].

Отже, незаперечним є факт, що їжа та наявні в ній білки можуть зумовлювати різні типи реакцій гіперчутливості з відповідними клінічними проявами, що в більшості випадків має бути доведено алергологічними дослідженнями (наприклад, наявність IgE-сенситизації до конкретного алергену). Проте це зовсім не означає, що у пацієнтів з харчовою алергією є якесь захворювання ТТ, яке хибно розглядається як підґрунтя чи, що помилково, причини алергії, позаяк харчова алергія виникає на конкретний харчовий продукт, який містить алерген, що контактує з імунною системою людини, а не через уявні чи реальні захворювання ТТ.

Проте чому і досі наявна хибна практика скеровування пацієнтів з ймовірною харчовою алергією до гастроентеролога – залишається незрозумілим. Результати проведених міжнародних досліджень з визначенням зв'язку між алергією та гастроінтестинальними нозологіями свідчать, наприклад, що інфекція *Helicobacter pylori* не відіграє жодної ролі у розвитку харчової алергії [59]. Розповсюдженість харчової алергії серед пацієнтів із синдромом подразненої кишки [60] та запальними захворюваннями кишки [61, 62] є аналогічною з такою серед загальної популяції. І жодних інших підтверджень будь-якої асоціації між алергією та захворюваннями ТТ серед літературних даних немає.

Підтверджено, що більшість «негативних» реакцій на їжу не є імуніопосередкованими, тому вони і не є варіантом харчової алергії, а проявом непереносимості, наприклад, непереносимість FODMAP, лактози, фруктози через дефіцит кишкових дисахаридаз, вісцеральну гіперчутливість тощо. Ефект зазвичай дозозалежний і практично однаковий після споживання певних продуктів, що в більшості випадків проявляється такими симптомами ТТ, як здуття, метеоризм, кольки/біль у животі, діарея тощо. Іноді можуть виникати і шкірні прояви у вигляді почервоніння, свербіжу навколо рота після споживання великої кількості продуктів, що є гістаміно-лібераторами (наприклад, ягоди, шоколад, банани, томати тощо) [53, 60]. Найчастіше такі «непереносимості» спостерігаються при функціональних захворюваннях ТТ [53, 60].

Окремо слід зазначити доволі поширену практику призначення пацієнтам аналізу на визначення IgG до різних продуктів. На жаль, цей тест ніколи не був підтверджений та валідований в якості діагностичного якісними рандомізованими клінічними дослідженнями. Більш того, утворення IgG є нормальною відповіддю нашої імунної системи на їжу і абсолютно не свідчить про алергію чи непереносимість. Тому на сьогодні цей аналіз не рекомендований до застосування провідними міжнародними асоціаціями [63, 64]. До того ж, його виконання може негативно впливати на пацієнтів, зважаючи на високу вартість, а також спровоковані його результатами страх та тривогу перед вживанням

їжі, що може навіть призводити до розвитку розладів харчової поведінки.

Підсумовуючи усе вищезазначене, можна із впевненістю стверджувати, що захворювання ТТ не є причиною, тригером чи підґрунтям будь-яких алергічних захворювань. Білкові складові їжі можуть бути причиною імуніозалежних реакцій, що визначається як харчова алергія та вимагає відповідного ретельного алергологічного обстеження та лікування. Отже, скерування до спеціалістів гастроентерологічного профілю не є доцільним і може розглядатись лише при виключенні/відсутності ймовірності імуніопосередкованої природи гастроінтестинальних симптомів у пацієнта.

На жаль, хибна практика окремих лікарів провести пацієнтів по колу недоцільних обстежень та непотрібних консультацій підривають довіру пацієнтів до всіх лікарів. Серед міфів, які досі циркулюють у практиці більшості лікарів, є «панацейні» властивості дуоденального зондування у лікування будь-яких шкірних висипів. Крім того, фрази, які необережно чи свідомо кидають лікарі на кшталт: «треба почистити печінку чи жовчний міхур», пропийте «гепатопротектори», «жовчогінні», плюс недоброчесна інформація з інтернету, із соцмереж та від блогерів виховують фрустрованих і безграмотних з медичної точки зору пацієнтів. Для подолання цієї проблеми необхідний індивідуальний підхід до розуміння всіх тонкощів патогенезу певного захворювання та його лікування, а також дотримуватися тільки рекомендацій доказової медицини.

Для лікарів терапевтичної спеціальності хотіли б порекомендувати:

- Прийняти пацієнта, якого «відправили» (якщо не сказати грубіше) до вас, зупинити «походи пацієнта по колу».
- Навіть якщо таке направлення вважаєте недостатньо обґрунтованим чи немає супровідного діагнозу – необхідно обстежити цього пацієнта відповідно до наявних шлунково-кишкових симптомів і правил вікового скринінгу.
- Пролікувати виявлені захворювання (з урахуванням шкірних чи алергічних симптомів, чи безвідносно до них).
- За необхідності відправити на експертний рівень дерматологічної чи алергологічної допомоги у той заклад чи до того спеціаліста, в якому впевнені. Обов'язково з попереднім діагнозом.

Слід зазначити, що з 2019 р., коли нами на широкій загал лікарів була опублікована робота «Критична оцінка ролі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в розвитку симптомів з боку верхніх дихальних шляхів» [65], ми побачили її результат у зменшенні необґрунтованих направлень від оториноларингологів чи пульмонологів з помилковими діагнозами чи необґрунтованими підозрами. Сподіваємось на подібний ефект даної публікації, який приведе до раціоналізації і покращення колегіальної взаємодії, а також піде на користь нашим спільним пацієнтам.

*Конфлікту інтересів немає.*

## Відомості про авторів

**Чернявський Володимир Володимирович** – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: vvch1979@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5831-8810

**Павловський Леонід Леонідович** – д-р філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 216-02-71. *E-mail: Leonya09@i.ua*

ORCID: 0000-0001-7121-5867

**Неверовський Артем Валерійович** – д-р філософії, асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: artemneverovskiy@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2618-6347

**Тіщенко Вікторія Вікторівна** – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: vtishchenko1973@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4157-4428

**Гвоздецька Леся Сергіївна** – канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: lesyag@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-3973-762X

## Information about the authors

**Chernyavskiy Volodymyr V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: vvch1979@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5831-8810

**Pavlovskiy Leonid L.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 216-02-71. *E-mail: Leonya09@i.ua*

ORCID: 0000-0001-7121-5867

**Neverovskiy Artem V.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: artemneverovskiy@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2618-6347

**Tishchenko Victoria V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: vtishchenko1973@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4157-4428

**Gvodetska Lesya S.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: lesyag@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-3973-762X

## ПОСИЛАННЯ

- Greuter T, Navarini A, Vavricka S. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):413-27. doi: 10.1007/s12016-017-8617-4.
- Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol.* 2012;3:13. doi: 10.3389/fphys.2012.00013.
- Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, Della VF, Carinci F, Lucchese A, et al. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(3):77. doi: 10.3390/diagnostics9030077.
- Segaert S, Hermans C. Clinical signs, pathophysiology and management of cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor agents. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18:771-87. doi: 10.1007/s40257-017-0296-7.
- Mnif L, Amouri A, Tahri N. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Tunis Med.* 2010;88:420-3.
- Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, Gómez de Castro C, de Dios A, Palacios L, et al. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. *Nutr.* 2018;10(7):800. doi: 10.3390/nu10070800.
- Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44:728-31. doi: 10.1111/ced.13992.
- Cozzani E, Herzum A, Burlando M, Parodi A. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV Ital J Dermatol Venereol. 2021;156(1):5-12. doi: 10.23736/S2784-8671.19.06488-5.
- Han J, Wang S, Kwong TNY, Liu J. Dermatomyositis as an extrahepatic manifestation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *Med (Baltimore).* 2018;97(33):e11586. doi: 10.1097/MD.00000000000011586.
- Georgescu SR, Tampa M, Mitran MI, Mitran CI, Sarbu MI, Nicolae I, et al. Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1045-51. doi: 10.3892/etm.2018.6987.
- Inamadur AC, Shivanna R, Ankad BS. Necrolytic acral erythema: current insights. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:275-81. doi: 10.2147/CCID.S189175.
- Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV extrahepatic manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(2):172-82. doi: 10.14218/JCTH.2018.00049.
- Utomo SW, Putri JF. Infections as risk factor of Sjögren's syndrome. *Rheumatol.* 2020;12:257-66. doi: 10.2147/OARRR.S276727.
- Inamadur AC, Shivanna R, Ankad BS. Necrolytic acral erythema: current insights. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:275-81. doi: 10.2147/CCID.S189175.
- Sunil Dogra, Rashmi Jindal. Cutaneous Manifestations of Common Liver Diseases. *J Clin Exp Hepatol.* 2011;1(3):177-84. doi: 10.1016/S0973-6883(11)60235-1.
- Rahvar M, Kerstetter J. Cutaneous manifestation of gastrointestinal disease. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):44-54. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.059.
- Ghevariya V, Singhal S, Anand S. The skin: a mirror to the gut. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:889-913. doi: 10.1007/s00384-012-1637-x.
- Genetics of colorectal cancer. Major genetic syndromes [Internet]. National Cancer Institute; 2014. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/colorectal/HealthProfessional/page3#top>.
- Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(2):189.e1-21. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.037.
- Thrash B, Patel M, Shah K, Boland R, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease; Part II. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:211.e1-33. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.059.
- Gloster Jr HM, Gebauer LE, Mistur RL. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. In: *Absolute dermatology review: mastering clinical conditions on the dermatology recertification exam.* Springer International Publishing Switzerland; 2016, p. 171-9.
- Jose Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):9-22. doi: 10.1590/s0365-05962013000100001.
- Silva JA, Mesquita KC, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol.* 2013;88(1):9-22. doi: 10.1590/s0365-05962013000100001.
- Caccavale S, Brancaccio G, Agozzino M, Vitiello P, Alfano R, Argenziano G. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(3):191-7. doi: 10.5826/dpc.0803a09.
- Li AW, Yin ES, Stahl M, Kim TK, Panse G, Zeidan AM, et al. The skin as a window to the blood: Cutaneous manifestations of myeloid malignancies. *Blood Rev.* 2017;31(6):370-88. doi: 10.1016/j.blre.2017.07.003.
- Didona D, Fania L, Didona B, Emiring R, Hertl M, Di Zenzo G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic



- Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2178. doi: 10.3390/ijms21062178.
27. de Souza PK, Amorim RO, Sousa LS, Batista MD. Dermatological manifestations of hematologic neoplasms. Part II: nonspecific skin lesions/paraneoplastic diseases. *An Bras Dermatol.* 2023;98(2):141-58. doi: 10.1016/j.abd.2022.08.005.
28. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. Embryology, Gastrointestinal [Internet]. In: StatPearls; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537172/>.
29. Chehade M, Jones SM, Pesek RD, Burks AW, Vickery BP, Wood RA, et al. Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1534-44.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.038.
30. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):582-90.e2. doi: 10.1016/j.ana.2017.02.006.
31. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):175-83. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.029.
32. Franco DL, Islam SF, Lam-Himlin DM, Fleischer DE, Pasha SF. Presentation, Diagnosis, and Management of Esophageal Lichen Planus: A Series of Six Cases. *Case Rep Gastroenterol.* 2015;9(2):253-60. doi: 10.1159/000437292.
33. Ravi K, Codipilly DC, Sunjaya D, Fang H, Arora AS, Katzka DA. Esophageal Lichen Planus Is Associated With a Significant Increase in Risk of Squamous Cell Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1902-03.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.018.
34. Rao B, Gulati A, Jobe B, Thakkar S. Esophageal Lichen Planus: Understanding a Potentially Severe Stricture Disease. *Case Rep Gastrointest Med.* 2017;2017:5480562. doi: 10.1155/2017/5480562.
35. Tula E, Ergun T, Seckin D, Ozgen Z, Avsar E. Psoriasis and the liver: problems, causes and course. *Australas J Dermatol.* 2017;58(3):194-9. doi: 10.1111/ajd.12460.
36. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, Shin DB, Takeshita J, Chiesa Fuxench ZC, et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):760-7. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.024.
37. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):217. doi: 10.3390/ijms17020217.
38. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, Schwartz LB, Saini SS. Chronic Idiopathic Urticaria: Systemic Complaints and Their Relationship with Disease and Immune Measures. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1314-1318. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.037.
39. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:619-27. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00492.x.
40. Bova M, De Feo G, Parente R, De Pasquale T, Gravante C, Pucci S, et al. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(3):126-35. doi: 10.1159/000486312.
41. Davin L, Marechal P, Lancellotti P, Martinez C, Pierard L, Radermecker R. Angioedema: a rare and sometimes delayed side effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Acta Cardiol.* 2019;74(4):277-81. doi: 10.1080/00015385.2018.1507477.
42. Marcelino-Rodriguez I, Callero A, Mendoza-Alvarez A, Perez-Rodriguez E, Barrios-Recio J, Garcia-Robaina JC, et al. Bradykinin-Mediated Angioedema: An Update of the Genetic Causes and the Impact of Genomics. *Front Genet.* 2019;10:900. doi: 10.3389/fgene.2019.00900.
43. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2019;59:8-13. doi: 10.1016/j.ejim.2018.09.004.
44. Uitto J, Youssefian L, Saeidian AH, Vahidnezhad H. Molecular Genetics of Keratinization Disorders - What's New About Ichthyosis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00095. doi: 10.2340/00015555-3431.
45. Engel B, Taubert R, Jaeckel E, Manns MP. The future of autoimmune liver diseases - Understanding pathogenesis and improving morbidity and mortality. *Liver Int.* 2020;40(1):149-53. doi: 10.1111/liv.14378.
46. Terziroli Beretta-Piccoli B, Invernizzi P, Gershwin ME, Mainetti C. Skin Manifestations Associated with Autoimmune Liver Diseases: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):394-412. doi: 10.1007/s12016-017-8649-9.
47. Haendchen BL, Kazuyoshi MM, Pires BC, Martins BDC, Lenz Tolentino LH, Scumparim RC, Shiguehisa Kawaguti F, Gusmon de Oliveira CC, Simas de Lima M, Naschold Geiger S, Ryoka Baba E, Sa-fatle-Ribeiro A, Ribeiro U Jr, Maluf-Filho et al. Clinical and endoscopic aspects of metastases to the gastrointestinal tract. *Endoscopy.* 2019;51(7):646-52. doi: 10.1055/a-0887-4401.
48. Fleetwood VA, Harris JC, Luu MB. Cutaneous angiosarcoma metastatic to small bowel with nodal involvement. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016;9(4):340-2.
49. Martínez SA, Sánchez Ceballos FL, Fernández Aceñero MJ, Rey Díaz-Rubio E. Metastasis of dermatofibrosarcoma diagnosed by capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111:71-2. doi: 10.17235/reed.2018.4900/2017.
50. Chen W, Plewig G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as «dissecting terminal hair folliculitis»? *Exp Dermatol.* 2017;26(6):544-7. doi: 10.1111/exd.13211.
51. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, Bachelez H, Gislasen GH, Thyssen JP, et al. Prevalence and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):1060-4. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.040.
52. Chen WT, Chi CC. Association of hidradenitis suppurativa with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1022-7. doi: 10.1001/jama.2019.0891.
53. Commins SP. Food intolerance and food allergy in adults: An overview [Internet]. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer; 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/101088#>!
54. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2023;78(12):3057-76. doi: 10.1111/all.15902.
55. Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, et al. Managing food allergy: GA<sup>2</sup>LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J.* 2022;15(9):100687. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100687.
56. Burks W. Diagnostic evaluation of IgE-mediated food allergy. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer; 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-ige-mediated-food-allergy>.
57. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(2):56. doi: 10.1186/s13223-018-0285-2.
58. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(1):59-76. doi: 10.14309/ajg.0000000000002075.
59. Ma ZF, Majid NA, Yamaoka Y, Lee YY. Food Allergy and Helicobacter pylori Infection: A Systematic Review. *Front Microbiol.* 2016;7:368. doi: 10.3389/fmicb.2016.00368.
60. Crowe SE. Food Allergy Vs Food Intolerance in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2019;15(1):38-40.
61. Wasielewska Z, Dolińska A, Wilczyńska D, Szafarska-Popławska A, Krogulska A. Prevalence of allergic diseases in children with inflammatory bowel disease. *Postępy Dermatol Alergol.* 2019;36(3):282-90. doi: 10.5114/ada.2018.81189.
62. Crealey M, Byrne A, Hussey S. Prevalence of IgE mediated food allergy in children with inflammatory bowel disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):205-09. doi:10.1111/pai.13343.
63. Bock SA. AAAAI support of the EAACI Position Paper on IgG4. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1410. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.013.
64. Carr S, Chan E, Lavine E, Moote W. CSACI Position statement on the testing of food-specific IgG. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2012;8(1):12. doi: 10.1186/1710-1492-8-12.
65. Chernyavskiy W, Baylo AE, Tyshchenko W. A critical assessment of the role of gastroesophageal reflux disease in the development of upper respiratory tract symptoms. *Health Ukr.* 2019;452(7):34-6.

Стаття надійшла до редакції 16.02.2024. – Дата першого рішення 22.02.2024. – Стаття подана до друку 29.03.2024



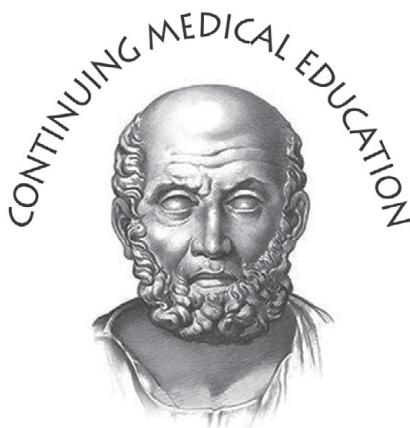


**ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ  
БЕЗПЕРЕРВНОЇ  
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ  
ЛІКАРІВ  
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



ГО «ВСЕУКРАЇНЬСЬКА 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)**

# Дослідження ефективності використання комбінованого засобу, що містить кверцетин, вітаміни С і D, цинк, у лікуванні і профілактиці гострих респіраторних вірусних інфекцій

О. М. Барна, Я. В. Корост

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності впливу комбінованого засобу, до складу якого входить аскорбінова кислота (вітамін С), вітамін D3 (холекальциферол), кверцетин, оксид цинку у лікуванні і профілактиці ускладнень гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) на амбулаторному рівні.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 5982 пацієнти (42,68% чоловіків та 57,32% жінок) віком від 18 років із симптомами ГРВІ. Дослідження проводили у два етапи: 1) встановлення діагнозу ГРВІ та призначення лікування, включаючи комбінований засіб; 2) заключна оцінка ефективності, безпеки та переносимості терапії.

Загальна тривалість участі у дослідженні для одного пацієнта становила не більше 1 міс. У комплексному лікуванні ГРВІ на амбулаторному рівні призначали відповідно до інструкції по 1, 2 або 3 таблетки на добу залежно від важкості перебігу захворювання. Тривалість лікування становила від 5 до 30 діб.

До складу 1 таблетки комбінованого засобу входить аскорбінова кислота (вітамін С) – 100 мг, аскорбат натрію – 450 мг (еквівалент аскорбінової кислоти – 400 мг), вітамін D3 (холекальциферол) – 1000 МО, кверцетин – 250 мг, оксид цинку (еквівалентно елементарному цинку) – 10 мг.

Оцінювання ефективності проводили за частотою виникнення бактеріальних ускладнень ГРВІ, які вимагали призначення антибіотикотерапії. Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ та їх тяжкості.

**Результати.** Основним показанням до застосування комбінованого засобу було ГРВІ (83% пацієнтів) без етіологічного уточнення, у 5% пацієнтів був діагностований COVID-19 і в 11% – грип. У 6% пацієнтів засіб призначали з профілактичною метою та при неінфекційних захворюваннях.

Клінічні прояви гострого бронхіту зафіксовано у 12% пацієнтів з ГРВІ, гострого синуситу – у 8% хворих. Бактеріальні ускладнення (пневмонія, отит, бактеріальний синусит та бронхіт), які вимагали призначення системних антибіотиків, виникли у 4,79% (95% ДІ: 4,27–5,35%) пацієнтів із ГРВІ, що приймали комбінований засіб.

Частота призначення системних антибіотиків збільшувалась пропорційно важкості захворювання та віку пацієнтів. Небажані несерйозні рідкісні побічні ефекти при застосуванні комбінованого засобу зареєстровано у 0,56% пацієнтів, які взяли участь у дослідженні.

**Висновки.** Комбінований засіб, до складу якого входить аскорбінова кислота (вітамін С), вітамін D3 (холекальциферол), кверцетин, оксид цинку, має гарну переносимість і може бути рекомендований для полегшення стану пацієнтів з ГРВІ, попередження ускладнень, скорочення термінів лікування та сприяння швидшому одужанню пацієнта.

**Ключові слова:** гострі респіраторні вірусні інфекції, кверцетин, вітамін С, вітамін D, цинк.

## Research on the effectiveness of using a combined medication containing quercetin, vitamins C and D, and zinc in the treatment and prevention of acute respiratory viral infections

О. М. Барна, Я. В. Корост

**The objective:** to evaluate the effectiveness of the combined medication, which includes ascorbic acid (vitamin C), vitamin D3 (cholecalciferol), quercetin, and zinc oxide in the treatment and prevention of complications of acute respiratory viral infections (ARVI) at the outpatient level.

**Materials and methods.** 5,982 patients (42.68% men and 57.32% women) aged 18 years and older with symptoms of ARVI participated in the study. The study was conducted in two stages: 1) diagnosis of ARVI and prescribing treatment, including a combined medication; 2) final assessment of the effectiveness, safety and tolerability of therapy.

The total duration of participation in the study for one patient was no more than 1 month. In the complex treatment of ARVI at the outpatient level, according to the instructions, 1, 2 or 3 tablets per day were prescribed, depending on the severity of the course of the disease. The duration of treatment was from 5 to 30 days.

1 tablet of the combined medication includes ascorbic acid (vitamin C) – 100 mg, sodium ascorbate – 450 mg (equivalent to ascorbic acid – 400 mg), vitamin D3 (cholecalciferol) – 1000 IU, quercetin – 250 mg, zinc oxide (equivalent to elemental zinc) – 10 mg.

Efficacy was evaluated based on the frequency of bacterial complications of ARVI, which required the antibiotic therapy. The safety of the therapy was assessed by the frequency of adverse outcomes and their severity.

**Results.** The main indication for the use of the combined medication was ARVI (83% of patients) without etiological clarification, 5% of patients were diagnosed with COVID-19 and 11% – influenza. In 6% of patients the drug was prescribed for prophylactic purposes and for non-infectious diseases.

Clinical manifestations of acute bronchitis were found in 12% of patients with ARVI, acute sinusitis – in 8% of patients. Bacterial complications (pneumonia, otitis, bacterial sinusitis, and bronchitis) in which there is a need to use systemic antibiotics occurred in 4.79% (95% CI: 4.27–5.35%) of ARVI patients which have received the combined medication.

The frequency of prescribing systemic antibiotics increased in proportion to the severity of the disease and the age of the patients. Adverse non-serious, rare side effects when using the combined medication were found in 0.56% of patients who participated in the study.

**Conclusions.** The combined medication, which includes ascorbic acid (vitamin C), vitamin D3 (cholecalciferol), quercetin, zinc oxide, has good tolerance and can be recommended to alleviate the condition of patients with ARVI, prevent complications, shorten the duration of treatment and promote faster recovery of the patient.

**Keywords:** acute respiratory viral infections, quercetin, vitamin C, vitamin D, zinc.

Незважаючи на прогрес у розумінні патології, удосконалення гігієни та технологію вакцинації, вірусні інфекції дихальних шляхів залишаються найпоширенішими захворюваннями в усьому світі. Дослідження Global Burden of Disease (GBD) оцінило, що у 2019 р. у всьому світі кількість випадків гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) досягла 17,2 млрд (95% довірчий інтервал: від 15,4 до 19,3), що становить 42,83% (40,01% до 45,77%) випадків з усіх причин у дослідженні Global Burden of Disease (GBD) 2019 [1].

Хоча ГРВІ часто є самообмеженими та не смертельними, симптоми можуть значно погіршити якість життя та продуктивність людини. У деяких випадках ГРВІ спричиняють серйозні ускладнення, такі, як пневмонія, середній отит, гломерулонефрит і міокардит тощо. За даними дослідження GBD, смертельні наслідки ГРВІ фіксували переважно у людей похилого віку та дітей віком до п'яти років [1].

Противірусні препарати поділяються на засоби прямої дії (ремантадин, озелтамівір, занамівір) та засоби опосередкованої дії (інтерферон та індуктори інтерферону). Основна перевага засобів прямої дії – їх висока ефективність у разі відповідності до збудника, тоді як засоби опосередкованої дії вирізняються універсальністю. Все більше наукових досліджень демонструють, що певні нутрієнти (мікроелементи, вітаміни) є критично важливими для імунітету. Серед мікронутрієнтів є ті, що діють як антиоксиданти, регулюють експресію генів або є структурними компонентами білків, ферментів тощо [2].

Віруси, які проникають у клітину-мішень, розвивають стратегії для захоплення метаболізму хазяїна в цитозолі та органелах, щоб реплікувати свій геном. Це послаблює захисні механізми хазяїна та призводить до погіршення його стану. В результаті може відбутися виснаження запасів поживних мікроелементів в організмі хазяїна та порушення окисно-відновного балансу.

Очікуваний результат противірусної імунної відповіді – це контроль і елімінація збудника. Проте на перебіг інфекції можуть вплинути різні фактори, такі, як механізми ухилення вірусів, стрес, забруднення навколишнього середовища, гормональний статус, супутні захворювання та харчування [3–8].

Справді, дисбаланс нутрієнтів пов'язаний із ризиком ускладнених інфекцій дихальних шляхів, про що свідчать дослідження, які стосуються вітамінів А, D, Е та С, кверцетину, а також мікроелементів цинку і магнію [9–15], а їхнє поповнення покращує ефективну функцію імунної системи.

Деякі мікроелементи справляють імуномодулюючий вплив на вроджений імунітет, посилюючи відпо-

відь через інтерферон типу I, який виступає першою лінією захисту від вірусів. Інші мікроелементи беруть участь у набутому імунітеті шляхом утворення антитіл. Мікроелементам приписують різні властивості, такі, як протизапальні, антиоксидантні та противірусні. Кверцетин, вітаміни С і D, а також цинк входять до сучасних протоколів профілактики та лікування, включаючи COVID-19 [16].

**Кверцетин** – природна флавоноїдна сполука, яка значно поширена в рослинному світі, виявляє різноманітну фармакологічну дію, а саме: антиоксидантну, противірусну, протизапальну, протиракову та антиейджинг дію [17]. Він також має протидіабетичну активність, здатність запобігати багатьом хронічним захворюванням, пригнічувати перекисне окислення ліпідів, агрегацію тромбоцитів, знижувати проникність капілярів і стимулювати мітохондріальний біогенез. Біологічну активність кверцетину оцінювали як *in vitro*, так і *in vivo* на різних клітинних лініях і моделях тварин, однак метаболічні механізми його дії в організмі людини залишаються недостатньо вивченими.

Найбагатшим природним джерелом кверцетину є цибуля, серед інших продуктів – спаржа, броколі, зелений перець, горошок, виноград, вишні, яблука, манго, цитрусові, гречка, сливи, помідори та чай. Споживання флавонолідів становить близько 20 мг/день, з яких кверцетин становить понад 50%, з добовим споживанням приблизно 10–16 мг/день [18].

Кверцетин вивчали на різних типах і моделях вірусної інфекції. Противірусна активність кверцетину опосередковується різними механізмами. Результати багатьох досліджень свідчать, що кверцетин має противірусні ефекти за рахунок інгібування полімераз, зворотної транскриптази, протеаз, пригнічення ДНК-гірази та зв'язування вірусних капсидних білків, тому здатен гальмувати розмноження вірусів грипу, парогрипу, респіраторно-синцитіального вірусу, коронавірусу, адено- та риновірусів [19, 20].

Кверцетин інгібує запальні реакції. У дослідженнях він не лише знижував інфільтрацію нейтрофілів, але й сприяв апоптозу активованих нейтрофілів та знижував рівень запальних цитокінів у плазмі. Крім того, кверцетин пригнічує вироблення компонентів запалення NLRP3 (кріопіріну) та про-IL-1, а також втручається у різні сигнальні шляхи, зокрема NF- $\kappa$ B, зменшуючи запалення [19–21].

Завдяки фенольній гідроксильній групі та наявності подвійного зв'язку, кверцетин має потенційну антиоксидантну дію. Він є потужним поглиначем активних форм кисню (АФК), захищаючи організм від окислювального стресу. Крім того, кверцетин підтримує окис-

лювальний баланс і регулює рівень глутатіону (GSH) в організмі. Дослідження на тваринних моделях і клітинах показали, що кверцетин індукує синтез GSH. Також повідомлялося про підвищену експресію супероксиддисмутази (SOD), каталази (CAT) і GSH при попередньому обробленні клітин кверцетином. Численні дослідження довели, що кверцетин безпосередньо взаємодіє з ДНК і ковалентно зв'язується з нею. Наразі невідомо, чи кверцетин відновлює ДНК, чи лише захищає її від окисного пошкодження [22–24].

Середня добова доза для лікування та профілактики вірусних захворювань становить 250–500 мг 2 рази на добу. За даними різних досліджень, доза перорального кверцетину до 1 г/добу не призводила до значних побічних ефектів [25].

Однак застосування кверцетину у фармацевтичній галузі обмежене через його погану розчинність, низьку біодоступність і нестабільність. Коли він утворює комплекси з іонами металів або комплексними іонами, його біодоступність і антиоксидантний ефект підвищуються і посилюються. Кверцетин діє як іонофор, який забезпечує надходження одного з важливих мікроелементів цинку в клітини через плазматичну мембрану. Відомо, що спільне уведення вітаміну С і кверцетину справляє синергетичну протівірусну дію завдяки перекриванню протівірусних та імуномодулюючих властивостей і здатності аскорбату взаємодіяти з кверцетином, підвищуючи його ефективність [22–25].

**Цинк** – один із найважливіших металів в організмі, оскільки взаємодіє з майже 10% людського протеому, головним чином з ферментами та факторами транскрипції. Він слугує активатором для понад 300 ферментів і бере участь у всіх біохімічних реакціях, що залежать від цих ферментів. Ці реакції включають ріст і розвиток організму, функціонування нервової та імунної систем, каталітичні функції, прискорення хімічних реакцій, модулювання нейронної комунікації, підтримку цілісності клітинної мембрани та тканинного балансу, синтез білка і ДНК, загоєння ран, передачу сигналів і поділ клітин.

Водночас цинк має антиоксидантні та протизапальні властивості, що запобігають пошкодженню клітин. Особливий інтерес викликає той факт, що цинк необхідний для підтримання здорового відчуття смаку та запаху. Цинк поглинається клітинами через Zrt/Irt-подібні білки (ZIP), і всередині клітин цей мінерал міститься в органелах та везикулах або пов'язаний з білками – металотіонеїнами (MT). Його концентрація регулюється ZIP-залежним поглинанням і вивільненням через транспортери цинку (ZnT). Дослідження, проведені майже двадцять років тому, продемонстрували, що дефіцит цинку впливає на розвиток імунної системи, спричинюючи атрофію тимуса у гризунів, оскільки цинк-залежний гормон тимулін, що виробляється епітеліальними клітинами тимуса, необхідний для належного розвитку Т-лімфоцитів [26, 27].

Крім того, що цинк є важливим кофактором для багатьох клітинних ферментів еукаріотів, виявлено, що він блокує РНК-залежну РНК-полімеразу (RdRp) кількох вірусів. Більш високі рівні внутрішньоклітинного цинку підвищують внутрішньоклітинний рН,

впливаючи на активність RdRp і знижуючи реплікацію вірусу. Дослідження *in vitro* показали, що іони цинку можуть інгібувати SARS-CoV RdRp (nsp12) на етапі зв'язування матриці та на етапі елонгації. Результати цього самого дослідження продемонстрували, що комбінація іонів цинку та іонофору цинку піритіону ефективно пригнічує реплікацію коронавірусу в культурах клітин. В іншому дослідженні як *in vitro*, так і *in vivo* експерименти показали, що іони цинку можуть блокувати реплікацію вірусу гепатиту Е шляхом пригнічення активності вірусного RdRp [26, 27].

Рекомендоване добове споживання цинку різниться в різних країнах. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує дієтичне споживання цинку людям віком від 19 до 65 років – 9,8 мг/день для жінок і 14 мг/день для чоловіків [30]. У США рекомендована добова норма цинку становить 8 мг для жінок та 11 мг для чоловіків [31]. Під час вагітності та лактації потреба у ньому дещо зростає. У Великій Британії стандартне споживання поживних речовин становить 4–7 мг/добу для жінок і 5,5–9,5 мг/добу для чоловіків (Food Standards Agency) [32]. У Німеччині рекомендовані значення споживання цинку коливаються від 7 мг/день до 16 мг/день для дорослих, включаючи вагітних і жінок, які годують грудьми, залежно від статі та споживання фітату з їжею [33]. Міністерство охорони здоров'я, праці та соціального забезпечення Японії рекомендує стандартне споживання цинку 10 мг на день для чоловіків і 8 мг на день для жінок [34]. В Україні згідно з рекомендаціями МОЗ «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» для дорослого населення середня добова потреба цинку становить 12–15 мг [28].

Цинк відіграє важливу роль у багатьох імунних процесах як каталізатор, структурний елемент і регуляторний іон [35]. Імунна система, яка є високопроліферативною, особливо чутлива до дефіциту цинку. Основний вплив цинку на імунну систему наступний:

- 1) цинк допомагає контролювати інфекції, спільноуючи імунну відповідь, таким чином запобігаючи запаленню, яке може бути шкідливим і навіть смертельним;
- 2) цинк необхідний для розвитку спеціалізованого типу імунних клітин і стимулює критичний імунний орган до регенерації після пошкодження;
- 3) цинк необхідний для функціонування імунних клітин і клітинної сигналізації.

Дефіцит цинку може призвести до послаблення імунної відповіді, зниження літичної активності, порушення сигнальних механізмів, змін у продукції цитокінів та зменшення проліферації. Наприклад, цинк є критично важливим для нормального розвитку та функціонування клітин, які забезпечують вроджений імунітет, таких, як нейтрофіли та природні клітини-кілери. Він також необхідний для синтезу ДНК, транскрипції РНК, клітинного ділення та активації клітин. При недостатньому рівні цинку збільшується апоптоз клітин. Дефіцит цинку у людини супроводжується зниженням загальної маси лімфоїдної тканини, кількості лейкоцитів, абсолютної та відносної кількості лімфоцитів і функціональними порушеннями останніх. Таким чином, люди



з недостатнім рівнем цинку стають більш вразливими до інфекційних захворювань.

Встановлено, що призначення препаратів цинку людям похилого віку знижує частоту інфекцій, мінімізує окислювальний стрес і знижує вироблення запальних цитокінів [36]. Додавання цинку сприяє зниженню рівня ІЛ-6 і збільшенню рівня ІЛ-2. Експериментальні дослідження на моделях дефіциту цинку у людини продемонстрували зниження активності тимуліну у клітинах Th1, зменшення експресії генів ІЛ-2 та ІFN-гамма, а також пригнічення активності природних клітин-кілерів (NK) і цитотоксичних Т-клітин [37]. Зазначене вище підкреслює важливу роль цинку в регулюванні експресії інтерлейкінів та імунної функції. Проте конкретні механізми та їхні взаємозв'язки є складними і можуть відрізнятися залежно від контексту та умов.

Деякі дослідники, включаючи Ліуса Полінга півстоліття тому, припустили, що **вітамін С** у високих дозах має пряму віруліцидну дію [38]. Це припущення ґрунтувалося на дослідженнях *in vitro*, де надвисокі дози вітаміну С за наявності вільної міді та/або заліза мають віруліцидну дію, ймовірно, через утворення перекису водню та інших видів радикалів. Крім того, низький рН міг сприяти протівірусним ефектам вітаміну С *in vitro*. Однак дуже мало ймовірно, що вітамін С безпосередньо віруліцидний *in vivo*. На сьогодні загально визнано, що, незважаючи на те, що вітамін С є потужним антиоксидантом, у високих фармакологічних концентраціях він парадоксальним чином може проявляти прооксидантну дію (утворення активних форм кисню) шляхом відновлення перехідного металу [39].

Експериментальна модель продемонструвала, що вітамін С знижує вірусне навантаження на клітини, інфіковані вірусом Епштейна–Барр (EBV) [40]. Це свідчить про те, що має бути задіяний інший механізм. В іншому дослідженні було продемонстровано, що попереднє оброблення фібробластів і ендотеліальних клітин крайньої плоти людини вітаміном С перед інфікуванням цитомегаловірусом (ЦМВ) значно знижує експресію вірусних антигенів і клітинне вірусне навантаження [41]. Цей ефект не було відтворено, коли вітамін С додавали після зараження вірусом. Автори дійшли висновку, що ця дія, найімовірніше, пов'язана з імуномодулюючими властивостями вітаміну С, а не з прямим протівірусним ефектом.

Вітамін С концентрується в лейкоцитах, лімфоцитах і макрофагах, досягаючи високих концентрацій в цих клітинах. Вітамін С покращує хемотаксис, посилює фагоцитарну здатність нейтрофілів і окисне знищення, а також підтримує проліферацію та функцію лімфоцитів [42].

Багато інфекцій призводять до активації фагоцитів із виділенням активних форм кисню (АФК). АФК відіграють певну роль у дезактивації вірусів. Однак занадто багато АФК є шкідливими для клітин-господарів і можуть брати участь у патогенезі індукованого вірусом ураження господаря. Наприклад, респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) є однією з найважливіших причин інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів у немовлят і дітей раннього віку.

RSV-інфекція епітеліальних клітин дихальних шляхів індукує виробництво АФН з пригніченням ле-

генових антиоксидантних ферментів; цей оксидантно-антиоксидантний клітинний дисбаланс відіграє важливу роль у легеневій токсичності RSV [43]. В експериментальній моделі введення антиоксидантів значно зменшило легеневе запалення та пошкодження легенів [44]. Вітамін С є потужним антиоксидантом, який безпосередньо поглинає вільні радикали кисню, а також відновлює інші клітинні антиоксиданти, включаючи тетрагідробіоптерин і  $\alpha$ -токоферол. Отже, вітамін С може полегшити окисне ураження, спричинене вірусами.

Вітамін С демонструє клінічні переваги у пацієнтів з інфекціями, спричиненими різними вірусами герпесу. Інфекція оперізувального герпесу (HZV) виникає через реактивацію латентного вірусу Varicella-Zoster (VZV), зазвичай через вівоче ослаблення клітинного імунітету. Дослідники встановили, що у пацієнтів із постгерпетичною невралгією рівень вітаміну С у плазмі нижчий, ніж у здорових добровольців, і що додавання вітаміну С призводило до значного зниження балів за шкалою болю [45].

Припущення, що вітамін С може бути корисним у разі деяких вірусних інфекцій, базується на двох концепціях, а саме:

- 1) пацієнти з гострими інфекційними захворюваннями мають низький рівень вітаміну С у крові (ймовірно, через метаболічне споживання),
- 2) вітамін С має корисні імуномодулюючі властивості у пацієнтів з вірусними інфекціями, переважно завдяки збільшенню виробництва  $\alpha$ - і  $\beta$ -інтерферонів і зниженню регуляції виробництва прозапальних цитокінів.

При одночасному застосуванні з кверцетином, вітамін С (як D-, так і L-аскорбат, але не дегідроаскорбат) запобігає спонтанному розпаду кверцетину. Це свідчить про необхідність спільного вживання кверцетину з аскорбатом для досягнення його протівірусного ефекту [46].

**Вітамін D** [47] є природним імуномодулятором, який біосинтезується під дією сонячного світла (УФВ-випромінювання при 290–315 нм), а також може бути отриманий з їжі. Жирна риба, червоне м'ясо, яйця та лісові гриби є джерелами їжі з природним високим вмістом вітаміну D. Клінічні дослідження продемонстрували сильну кореляцію між дефіцитом вітаміну D і підвищеним ризиком респіраторних інфекцій. Водночас додавання вітаміну D знижувало ризик ускладнень, пов'язаних з респіраторними інфекціями [48].

Для підтримання оптимального рівня 25(OH)D у плазмі крові (30–50 нг/мл) рекомендовано приймати 400–2000 МО вітаміну D щоденно залежно від віку, статі, маси тіла, кольору шкіри, часу, проведеного на відкритому повітрі, та географічної широти. Ці рекомендовані дози можуть збільшуватись для вагітних і жінок, що годують грудьми; осіб з ожирінням (ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>); людей похилого віку; осіб, які працюють у нічний час; людей із темною шкірою, а також пацієнтів з нирковими, печінковими чи шлунково-кишковими захворюваннями.

Кожна країна розробила власні дієтичні рекомендації, які найкраще підходять для її громадян. В Україні згідно з рекомендаціями МОЗ «Норми фізіологіч-

них потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» для дорослого населення середня добова потреба вітаміну D становить 5–10 мкг (1 мкг вітаміну D дорівнює 40 МО) [28].

Згідно з даними кількох досліджень, підвищений ризик інфекцій дихальних шляхів був пов'язаний з недостатністю вітаміну D. Вітамін D допомагає захистити різні клітинні з'єднання від вірусного проникнення. Крім того, він індукує вироблення антимікробних пептидів, таких, як дефензини та кателіцидин, що підсилює вроджений імунітет. Він також пригнічує каскад цитокінів, що знижує вироблення прозапальних цитокінів Th1, таких, як INF-γ і TNF-α. Водночас активний вітамін D знижує активність клітин Th1 і збільшує вироблення цитокінів клітинами Th2, що зменшує запалення [49].

Плейотропні імунні функції вітаміну D викликають великий інтерес у дослідників з метою використання специфічних механізмів лікування аутоімунних та інфекційних захворювань на основі вітаміну D. У нещодавньому контексті COVID-19 Chauss et al. [50] ідентифікували аутокринну/паракринну петлю вітаміну D для запобігання гіперзапальним ефектам у пацієнтів з COVID-19 за допомогою факторів транскрипції та епігенетичного перепрограмування імунної функції Th1 та її молекулярних респондентів, а саме IFN-γ та IL-10.

Нещодавно було висловлено припущення, що додавання вітаміну D разом з вітаміном С і цинком може бути стратегією для отримання користі від синергії цих поживних речовин не тільки для посилення імунного захисту, але й для підтримання фізичної цілісності біологічних бар'єрів (через білкові комплекси щільного з'єднання). Розпад епітеліальних клітин слизової оболонки може бути воротами для проникнення патогенів (зокрема таких, як SARS-CoV-2), тому їхня цілісність повинна підтримуватися завдяки синергічному ефекту цих поживних речовин [51].

Твердження про те, що мікроелементи сприяють зміцненню імунної системи, було доведено значною кількістю наукових доказів; мікронутрієнти функціонують шляхом модуляції кожного етапу імунної відповіді на молекулярному рівні.

Ефективність, безпечність та переносимість Вітамак D виробництва ТОВ «Маклеодс Фармасьютікалз Лімітед» було продемонстровано у відкритому постмаркетинговому дослідженні.

**Мета дослідження:** аналіз впливу комбінованого засобу Вітамак D, до складу якого входить аскорбінова кислота (вітамін С), вітамін D3 (холекальциферол), кверцетин, оксид цинку у лікуванні і профілактиці ускладнень ГРВІ на амбулаторному рівні.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Представлено результати опитування серед лікарів різних регіонів України, які призначали Вітамак D пацієнтам віком від 18 років із симптомами ГРВІ.

У дослідження було включено 5982 пацієнти з різних міст України (Київ, Львів, Полтава, Кропивницький, Тернопіль, Житомир, Ужгород, Івано-Франківськ, Чернівці, Вінниця, Біла церква, Ніжин, Умань, Одеса, Рівне, Дніпро, Кривий Ріг, Харків, Суми, Коно-

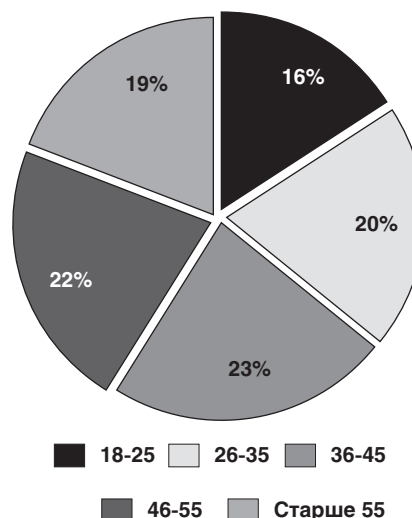


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за віком, %

топ, Хмельницький), які відповідали критеріям включення/виключення. Дослідження проводили з жовтня по грудень 2023 р.

У дослідженні взяли участь 42,68% чоловіків та 57,32% жінок. Розподіл пацієнтів за віком був рівномірний ( $p > 0,05$ ), наведено на рис. 1.

### Критерії включення у дослідження:

1. Амбулаторні пацієнти обох статей віком від 18 років.
2. Встановлений клінічно діагноз ГРВІ.

### Критерії виключення з дослідження:

1. Нездатність виконати будь-яку з оцінок, необхідних для аналізу кінцевої точки (повідомити про проблеми безпеки чи переносимості).
2. Серйозне супутнє захворювання, яке, на думку дослідника, може поставити під загрозу безпеку або дотримання пацієнтом режиму лікування або завадити успішному завершенню дослідження, зокрема ВІЛ, прогресуюча печінкова або ниркова недостатність, серцева застійна недостатність класу III/IV, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія або ревазуляризація серця протягом останніх 6 міс або важкий обструктивний вентиляційний дефект.
3. Будь-який інший стан, який, на думку дослідника, може поставити під загрозу безпеку або дотримання пацієнтом режиму лікування або завадити успішному завершенню дослідження.
4. Вагітність або грудне вигодовування (для жінок репродуктивного віку).
5. Рішення пацієнта припинити участь у дослідженні.

Дослідження проводили у два етапи:

- 1) встановлення діагнозу ГРВІ та призначення лікування, включаючи Вітамак D;
- 2) заключна оцінка ефективності, безпеки та переносимості терапії.

Загальна тривалість участі у дослідженні для одного пацієнта становила не більше 1 міс.

Методи обстеження пацієнтів, які використовували у дослідженні:

- збір скарг пацієнта;
- збір анамнезу захворювання, анамнезу життя;
- об'єктивне обстеження пацієнта;
- тестування на грип, COVID-19 (за показаннями).

До складу однієї таблетки комбінованого засобу Вітамак D входить аскорбінова кислота (вітамін С) – 100 мг, аскорбат натрію – 450 мг (еквівалент аскорбінової кислоти – 400 мг), вітамін D3 (холекальциферол) – 1000 МО, кверцетин – 250 мг, оксид цинку (еквівалентно елементарному цинку) – 10 мг.

Для лікування ГРВІ на амбулаторному рівні призначали відповідно до інструкції по 1, 2 або 3 таблетки на добу за рішенням дослідника залежно від важкості перебігу захворювання. Тривалість лікування становила від 5 до 30 днів.

Оцінювання ефективності проводили за частотою виникнення бактеріальних ускладнень ГРВІ, які вимагали призначення антибіотикотерапії.

Безпеку терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних явищ та їхньою тяжкістю. Небажаним вважали будь-яке несприятливе явище, яке виникло у пацієнта під час проведення клінічного дослідження незалежно від того, пов'язано воно чи ні із вживанням цього препарату. Для кожного небажаного явища відповідно до визначених критеріїв оцінювали зв'язок з препаратом дослідження (сумнівний, можливий, ймовірний, неможливо оцінити, відсутній) та ступінь тяжкості (легкий, середній, тяжкий).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основним показанням до застосування препарату Вітамак D було ГРВІ (83% пацієнтів) без етіологічного уточнення, у 5% пацієнтів був діагностований COVID-19 і в 11% – грип. У 6% пацієнтів препарат призначали з профілактичною метою та при неінфекційних захворюваннях. Клінічні прояви гострого бронхіту фіксували у 12% пацієнтів з ГРВІ, гострого синуситу – у 8% хворих (рис. 2).

Більшість пацієнтів (56%) за рішенням лікуючого лікаря залежно від стану хворого та перебігу захворювання отримували 2 таблетки на добу, із загальнодобовою дозою вітаміну С 1000 мг, вітаміну D3 (холекальциферол) – 2000 МО, кверцетину 500 мг, оксиду цинку 20 мг. Лише 11% пацієнтів призначали 3 таблетки комбінованого засобу. Частоту призначення різних доз лікувального засобу наведено на рис. 3.

Тривалість лікування визначалась дослідником залежно від важкості перебігу і клінічних проявів захворювання, супутніх станів і становила від 5 до 30 днів (рис. 4).

Респіраторні віруси знижують функціональну активність імунної системи, що в деяких випадках призводить до важкого клінічного перебігу захворювання і виникнення різних бактеріальних ускладнень. Перенесена ГРВІ у результаті зниження імунологічної

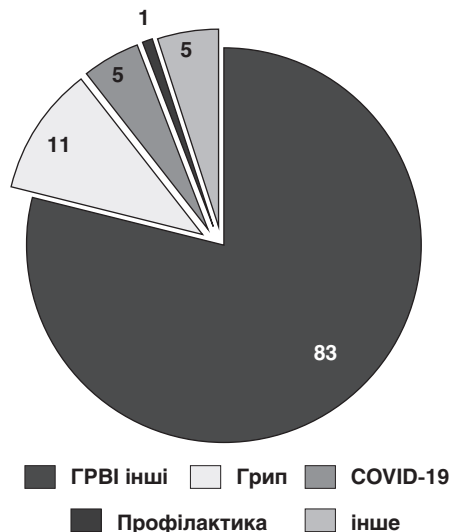


Рис. 2. Розподіл пацієнтів, яким призначали Вітамак D, за показаннями для застосування

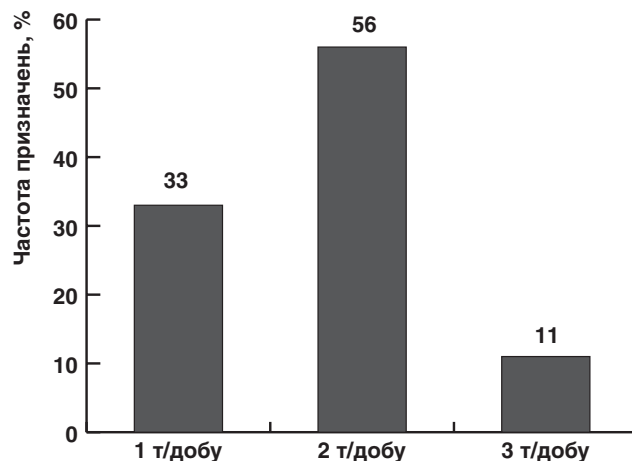


Рис. 3. Дози Вітамак D, які застосовували під час лікування ГРВІ

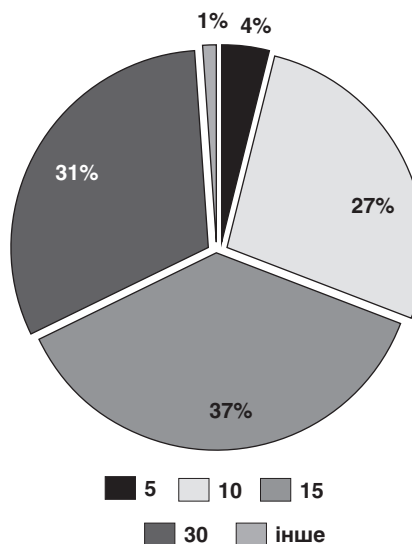


Рис. 4. Тривалість призначення, дні

**Частота побічної дії при застосуванні препарату згідно з класифікацією ВООЗ**

Вид побічної реакції	Частота виникнення у досліджуваній популяції, %	Вид побічної дії за частотою
Висип на шкірі	0,08	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)
Нудота	0,06	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)
Головний біль	0,04	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)
Свербіж шкіри	0,03	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)
Безсоння	0,03	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)
Сухість у роті	0,03	Рідкісні, від 1/1000 до 1/10000 (0,01—0,1 % випадків)

реактивності нерідко є причиною загострення вже наявних хронічних захворювань – бронхіту, тонзиліту, пієліту тощо.

Бактеріальні ускладнення (пневмонія, отит, бактеріальний синусит та бронхіт), які вимагали призначення системних антибіотиків, виникли у 4,79% (95% ДІ: 4,27–5,35%) пацієнтів з ГРВІ, що приймали Вітамак D. Частота призначення системних антибіотиків збільшувалась пропорційно важкості захворювання та віку пацієнтів.

Результати цього дослідження були співставні з іншими подібними дослідженнями. Зокрема, у міжнародному дослідженні FLU-EE було проведено оцінювання частоти розвитку бактеріальних ускладнень і потреба в антибіотикотерапії в амбулаторних пацієнтів з ГРВІ та грипом. Авторами проаналізовані результати лікування 18 946 пацієнтів віком 18–93 роки із встановленим клінічно діагнозом ГРВІ або грипу, які проходили амбулаторне лікування у 262 центрах Грузії та країн СНД (Молдови, Вірменії та ін.). Бактеріальні ускладнення були зареєстровані у 8,3% випадків, системні антибіотики призначалися 9,3% пацієнтів [52].

В іншому мета-аналізі, в який було включено 31 дослідження, передбачувана бактеріальна супутня інфекція, що вимагала призначення антибіотиків пацієнтам із COVID-19, виникла у 8,6% (95% ДІ: 4,7–15,2%). Бактеріальна інфекція була більш поширеною у важкохворих пацієнтів – 8,1% (95% ДІ: 2,3–13,8%) [53].

Порівняння з даними інших досліджень дає можливість припустити, що менша частота призначення антибіотиків у цьому дослідженні може бути зокрема пов'язана з позитивним впливом компонентів комбінованого засобу Вітамак D.

Небажані несерйозні побічні ефекти при застосуванні препарату Вітамак D зустрічались у 0,56% пацієнтів. За частотою побічні дії (згідно з класифікацією ВООЗ) наведені у таблиці [54].

Усі побічні дії були рідкісними і передбачуваними, вони описані в інструкції щодо використання комбінованого засобу.

Частота виникнення побічних ефектів статистично достовірно не залежала від віку, статі пацієнта, дози Вітамаку D. При застосуванні Вітамаку D тривалістю до 5 діб побічних реакцій не фіксувалось. При застосуванні курсу терапії 10, 15 або 30 днів достовірної різниці у виникненні побічних ефектів залежно від тривалості лікування виявлено не було.

**ВИСНОВКИ**

1. Використання комбінованого засобу Вітамак D (кверцетин, вітаміну С і D, цинк) у комплексній терапії пацієнтів з гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ) може розглядатись як ефективний засіб полегшення наслідків захворювання.

2. У пацієнтів, що приймали Вітамак D спостерігались зменшення тривалості клінічних симптомів, зменшення кількості бактеріальних ускладнень і потреби у призначенні системних антибіотиків.

3. Комбінований засіб Вітамак D має гарну переносимість – при застосуванні побічні дії були рідкісними і передбачуваними. Частота виникнення побічних ефектів статистично достовірно не залежала від віку і статі пацієнта, дозування.

4. Комбінований засіб Вітамак D може бути рекомендований для полегшення стану пацієнтів із ГРВІ, попередження ускладнень, скорочення термінів лікування та сприяння швидшому одужанню пацієнта.

**Відомості про авторів**

**Барна Ольга Миколаївна** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра загальної практики (сімейної медицини), Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ  
ORCID: 0000-0003-2711-4430

**Корост Ярослава Володимирівна** – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної практики (сімейної медицини), Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: ykorost@yahoo.com*  
ORCID: 0000-0003-0992-6515

**Information about the authors**

**Barna Olha M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of General Practice (Family Medicine) Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv  
ORCID: 0000-0003-2711-4430

**Korost Yaroslava V.** – MD, PhD, Associate Professor, General Practice (Family Medicine) Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: ykorost@yahoo.com*  
ORCID: 0000-0003-0992-6515



# Вітамак

Vitamac D



НАДЗВИЧАЙНА  
СИЛА ІМУНІТЕТУ  
В ОДНІЙ  
ТАБЛЕТЦІ!



ВІДТЕПЕР  
ЩЕ БІЛЬШЕ

**ВІТАМІНУ D<sub>3</sub> —  
1000 МО**





## ПОСИЛАННЯ

1. Jin X, Ren J, Li R, Gao Y, Zhang H, Li J, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *Eclinical Med.* 2021;(37):100986. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100986.
2. Jiménez-Urbe AP, Ocampo-Hernández A, Arancibia-Hernández Y, Pedraza-Chaverri J. How Micronutrients Fuel Immune System At the Molecular Level: An Approach to the Immune Response Against Respiratory Viruses. *Cell Physiol Biochem.* 2022;56(1):53-88. doi: 10.33594/00000591.
3. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun.* 2020;(12):4-20. doi: 10.1159/000503030.
4. Glencross DA, Ho TR, Camina N, Hawrylowicz CM, Pfeffer ZE. Air pollution and its effects on the immune system. *Free Radic Biol Med.* 2020;(151):56-68. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.179.
5. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;(16):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90.
6. Kreutnair S, Kauffmann M, Unger S, Ingelfinger F, Nunez NG, Alberti C, et al. Preexisting comorbidities shape the immune response associated with severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;(150):312-24. doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.019.
7. Nobis SP, Zmora N, Elinav E. Nutrition Regulates Innate Immunity in Health and Disease. *Annu Rev Nutr.* 2020;(40):189-219. doi: 10.1146/annurev-nutr-120919-094440.
8. Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2013;(72):299-309. doi: 10.1017/S0029665113001286.
9. Zhang X, Ding F, Li H, Zhao W, Jing H, Yan Y, et al. Low Serum Levels of Vitamins A, D, and E Are Associated with Recurrent Respiratory Tract Infections in Children Living in Northern China: A Case Control Study. *PLoS One.* 2016;(11):e0167689.
10. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One.* 2018;(13):e0204941. doi: 10.1371/journal.pone.0204941.
11. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol.* 2009;(44):981-8. doi: 10.1002/ppul.21089.
12. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr.* 2009;(63):473-7. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602960.
13. Kuwabara A, Tsugawa N, Ao M, Ohta J, Tanaka K. Vitamin D deficiency as the risk of respiratory tract infections in the institutionalized elderly: A prospective 1-year cohort study. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;(40):309-13. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.08.012.
14. Myint PK, Wilson AM, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Plasma vitamin C concentrations and risk of incident respiratory diseases and mortality in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2019;(73):1492-500. doi: 10.1038/s41430-019-0393-1.
15. Khera D, Singh S, Purohit P, Sharma P, Singh K. Prevalence of Zinc Deficiency and the Effect of Zinc Supplementation on the Prevention of Acute Respiratory Infections. *Turk Thorax J.* 2020;(21):371-6. doi: 10.5152/TurkThoraxJ.2019.19020.
16. Marik PE, Kory P, Varon J, Iglesias J, Meduri GU. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;(19):129-35. doi: 10.1080/14787210.2020.1808462.
17. Wang G, Wang Y, Yao L, Gu W, Zhao S, Shen Z, et al. Pharmacological Activity of Quercetin: An Updated Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;(2022):3997190. doi: 10.1155/2022/3997190.
18. Kawabata K, Mukai R, Ishisaka A. Quercetin and related polyphenols: New insights and implications for their bioactivity and bio-availability. *Food Function.* 2015;(6):1399-417. doi: 10.1039/c4fo01178c.
19. Di Petrillo A, Orrù G, Fais A, Fantini MC. Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review. *Phytother Res.* 2022;36(1):266-78. doi: 10.1002/ptr.7309.
20. Nguyen TLA, Bhattacharya D. Antimicrobial Activity of Quercetin: An Approach to Its Mechanistic Principle. *Mol.* 2022;27(8):2494. doi: 10.3390/molecules27082494.
21. Saeedi-Boroujeni A, Mahmoudian-Sani MR. Anti-inflammatory potential of quercetin in COVID-19 treatment. *J Inflamm.* 2021;(18):1-9. doi: 10.1186/s12950-021-00268-6.
22. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Mol.* 2019;24(6):1123. doi: 10.3390/molecules24061123.
23. Lesjak M, Beara I, Simin N, Pintac D, Majkic T, Bekvalac K, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *J Funct Foods.* 2018;(40):68-75. doi: 10.1016/j.jff.2017.10.047.
24. Tejada S, Nabavi SM, Capo X, Martorell M, Bibiloni MD, Tur JA, et al. Quercetin Effects on Exercise Induced Oxidative Stress and Inflammation. *Curr. Org. Chem.* 2017;(21):348-56. doi: 10.2174/1385272820666161017122202.
25. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;(11):1451. doi: 10.3389/fimmu.2020.01451.
26. Saakre M, Mathew D, Ravisankar V. Perspectives on plant flavonoid quercetin-based drugs for novel SARS-CoV-2. *Beni Suf Univ J Basic Appl Sci.* 2021;(10):1-21. doi: 10.1186/s43088-021-00107-w.
27. Jin D, Wei X, He Y, Zhong L, Lu H, Lan J, et al. The nutritional roles of zinc for immune system and COVID-19 patients. *Front Nutr.* 2024;11:1385591. doi: 10.3389/fnut.2024.1385591.
28. Ministry of Health of Ukraine. The confirmation of the Norms of physiological needs of the population of Ukraine in the main food products and energy [Internet]. 2017. Order No. 1073; 2017 Sep 03. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>.
29. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr.* 2019;(10):696-710. doi: 10.1093/advances/nmz013.
30. Gibson RS, King JC, Lowe N. A review of dietary zinc recommendations. *Food Nutr Bull.* 2016;(37):443-60. doi: 10.1177/0379572116652252.
31. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;(20):3-18. doi: 10.1016/j.jtemb.2006.01.006.
32. Duncan A, Dean P, Simm M, O'Reilly DS, Kinsella J. Zinc supplementation in intensive care: results of a UK survey. *J Crit Care.* 2012;(27):102.e1-6. doi: 10.1016/j.jccr.2011.07.083.
33. Haase H, Ellinger S, Linseisen J, Neuhauser-Berthold M, Richter M, German Nutrition Society (DGE). Revised D-A-CH-reference values for the intake of zinc. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;(61):126536. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126536.
34. Kodama H, Tanaka M, Naito Y, Katsuyama K, Moriyama M. Japan's practical guidelines for zinc deficiency with a particular focus on taste disorders, inflammatory bowel disease, and liver cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2020;(21):2941. doi: 10.3390/ijms21082941.
35. Haase H, Rink L. Signals from zinc and immune function. *Biofactory.* 2014;(40):27-40. doi: 10.1002/biof.1114.
36. Prasad AS, Beck FW, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 2007;(85):837-44. doi: 10.1093/ajcn/85.3.837.
37. Prasad AS. Lessons learned from experimental human model of zinc deficiency. *J Immunol Res.* 2020;(2020):1-12. doi: 10.1155/2020/9207279.
38. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2019;(18):99-101. doi: 10.1080/14787210.2020.1706483.
39. Marik PE. Hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. *Focus on ascorbic acid.* *Nutr.* 2018;(10):1762.
40. Uesato S, Kitagawa Y, Kajima T, Tokuda H, Okuda M, Mou XY, et al. Inhibitory effects of 6-O-acetylated L-ascorbic acids possessing a straight- or branched-acyl chain on Epstein-Barr virus activation. *Cancer Lett.* 2001;166(2):143-6. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00444-x.
41. Cinatl J, Cinatl J, Weber B, Rabenau H, Gumbel HO, Chenot JF, et al. In vitro inhibition of human cytomegalovirus replication in human foreskin fibroblasts and endothelial cells by ascorbic acid 2-phosphate. *Antiviral Res.* 1995;27(4):405-18. doi: 10.1016/0166-3542(95)00024-g.
42. Carr AC. Vitamin C and Immune Function. *Nutr.* 2017;(9):1211.
43. Hosakote YM, Jantzi PD, Esham DL, Spratt H, Kurosky A, Casola A, et al. Viral-mediated inhibition of antioxidant enzymes contributes to the pathogenesis of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(11):1550-60. doi: 10.1164/rccm.201010-1755OC.
44. Castro SM, Guerrero-Plata A, Suarez-Real G, Adegboyega PA, Colasurdo GN, Khan AM, et al. Antioxidant treatment ameliorates respiratory syncytial virus-induced disease and lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(12):1361-9. doi: 10.1164/rccm.200603-3190C.
45. Chen JY, Chang CY, Feng PH, Chu CC, So EC, Hu ML. Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients and administration of vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain. *Clin J Pain.* 2009;25(7):562-9. doi: 10.1097/AJP.0b013e318193cf32.
46. Vrijsen R, Everaert L, Boeyé A. Antiviral activity of flavones and potentiation by ascorbate. *J Gen Virol.* 1988;(69):1749-51. doi: 10.1099/0022-1317-69-7-1749.
47. Mandal SK, Tare M, Deepa PR. COVID-19 infection and metabolic comorbidities: Mitigating role of nutritional sufficiency and drug – nutraceutical combinations of vitamin D. *Hum Nutr Metabol.* 2023;31(200):179. doi: 10.1016/j.hnm.2022.200179.
48. Jolliffe D.A., Griffiths C.J., Martineau A.R. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem. Mol Biol.* 2013;(136):321-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.017.
49. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Vitamin D, respiratory infections, and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(1):81-7. doi: 10.1007/s11882-009-0012-7.
50. Chausse D, Freiwald T, McGregor R, Yan B, Wang L, Nova-Lamperti E, et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of T<sub>H</sub>1 cells. *Nat Immunol.* 2022;23(1):62-74. doi: 10.1038/s41590-021-01080-3.
51. Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: perspectives for COVID-19 with a focus on physical tissue barrier integrity. *Front Nutr.* 2020;(7):295. doi: 10.3389/fnut.2020.606398.
52. Fazylov VKh, Sitnikov IG, Malyshev NA, Silina EV, Shevchenko SB. The influence of antiviral therapy on the incidence of bacterial complications and the prescription of antibacterial drugs for systemic use in patients with ARVI and influenza (results of the international cohort observational study flu-ee). *Therap Arch.* 2016;(11):68-75.
53. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):520-31. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
54. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. (2018). Fifty-second report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. [Internet]. Geneva: WHO; 2018. 406 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/272452>.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2024. – Дата першого рішення 26.04.2024. – Стаття подана до друку 22.05.2024

# МІОПРИДИН®

ПРИДИНОЛУ МЕЗИЛАТ  
4 МГ

МІОРЕЛАКСАНТ ШВИДКОЇ ДІЇ  
З ЦЕНТРАЛЬНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ

- ▶ **НОВИЙ** міорелаксant 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 3,02 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 триместр 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.

**mibe**  
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, симпозиумах з медичної тематики.



# Псортріол®

КАЛЬЦИПОТРІОЛ  
+ БЕТАМЕТАЗОН

(50 мкг + 0,5 мг) / г

ЕФЕКТИВНА КОМБІНАЦІЯ ПРОТИ ПСОРІАЗУ



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 кальцитріолу (у вигляді кальцитріолу моногідрату) та 0,5 мг бетаметазону (у вигляді бетаметазону дигідролонату). 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 зафіксовані на тлі прийому побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося під час лікування, є різні реакції з боку шкіри, такі як свербіж і лущення 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 кальцитріолу (у вигляді кальцитріолу моногідрату) та 0,5 мг бетаметазону (у вигляді бетаметазону дигідролонату). Показання: місцеве лікування псоріазу волосистої частини голови. Місцеве лікування слабкого або помірного вульгарного бляшкового 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 зафіксовані 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.