

Family

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Сімейна медицина

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

medicine

№4 (110)
'2024

EUROPEAN PRACTICES

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

**ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ
І ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЇ
ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ** 6

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО
ПЕРЕБІГУ ОДОНТОГЕННИХ
ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕП
І М'ЯКИХ ТКАНИН В ОСІБ,
ЯКІ ВЖИВАЮТЬ НАРКОТИКИ** 68

**КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО
ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ
СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ
З КАРДІОРЕНАЛЬНИМ
МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ** 95

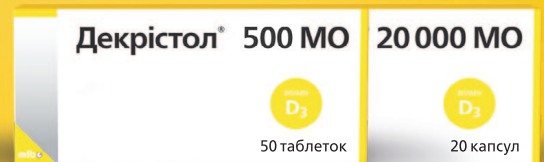
АСТМА І COVID-19 У ДІТЕЙ 114

**ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК:
ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ,
КАТЕГОРІЇ АЛЬБУМІНУРІЇ,
ОЦІНКА РИЗИКУ НИРКОВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ** 119



НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D₃ – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкції для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкова форма]) 12,5 мг, що відповідає 500 MO вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеомаліції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № ІА/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.



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

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

Декрістол® 20 000 MO. Круглі прозорі м'які капсули. по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг або 20 000 MO вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, зростку, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпернатріємія. Гіперглікемія. Гіперліпідемія. Нейропатія. Ниркова недостатність. Схаркоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечісто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № ІА/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

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

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

4 (110)/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 № 1415 02.10.2024 науково-практичний журнал «Сімейна медицина. Європейські практики» включено до Категорії «А» 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 19.12.2024 № 6624 «Про введення в дію рішень вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 18.12.2024»

Підписано до друку 26.12.2024.

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

Україна, 03039, м. Київ, а/с 61

ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ

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

E-mail: alexandra@professional-event.com

З питань передплати або придбання журналу звертатися до поштових відділень зв'язку, до редакції або на сайт: www.family-medicine.com.ua

Тираж – 8000 прим.

Періодичність видання – 4 номери на рік.

Реєстраційний номер у Реєстрі суб'єктів у сфері медіа Національної ради України з питань телебачення та радіомовлення - R 30-03217.

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. Хімюн

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
О.І. Сміян
В.І. Ткаченко
С.В. Федоров
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, В.М. Семак

FAMILY MEDICINE.

EUROPEAN PRACTICES

4 (110)/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 № 1415 02.10.2024 scientific and practical journal «Family medicine. European practices» is included in Category «A» 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 December 19, 2024 No. 6624 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from December 18, 2024»

Passed for printing 26.12.2024.

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.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 61

EDITORIAL AND PUBLISHER PHONES

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

E-mail: alexandra@professional-event.com

To subscribe or purchase – please contact post offices, journal office or site: www.family-medicine.com.ua

Circulation – 8000 copies
Periodicity – 4 issues per year

Registration number in the Register of media subjects of The National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine – R 30-03217

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. Vydoborets
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. Kozlovskaya (Latvia)
O.M. Korzh
V.I. Mamchych
T.V. Marushko
N.K. Svyrydova
T.M. Silina
O.I. Smiyan
S.I. Smiyan
V.I. Tkachenko
S.V. Fedorov
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, V. M. Semak

TABLE OF CONTENTS №4 (110)/2024

TOPICAL ISSUES

Problem issues of diagnostic and treatment of pulmonary embolism: a case from real clinical practice
V. Z. Netiazhenko, T. Y. Malchevska, O. M. Plienova,
L. V. Shkala,
N. I. Kozachyshyn..... 6

Treatment of anxiety and depressive disorders in combatants in modern conditions: focus on efficacy and safety
A.V. Verba, O.V. Seliuk, R. M. Romaniak,
K. Ye. Vorobyov, K. A. Kazmirchuk 14

Infections and spectrum of pathogens in patients with malignant tumors of the liver and biliary tract with biliary obstruction after extensive liver resections
V. P. Romaniuk, O. G. Kotenko,
G. A. Solovyova 23

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Validation of a questionnaire for assessing patients' awareness and readiness to undergo screening for cardiovascular diseases and mental disorders at a family doctor's appointment
M. I. Durunda, M. I. Tovt-Korshinska..... 30

The clinical and diagnostic value of albuminuria in the diagnosis of chronic kidney disease
M. V. Vlasenko, O. K. Krokhmalnyuk, N. I. Kravchuk,
S. V. Shkarivska 35

The impact of electrolyte disturbances on the course of the heart disease of COVID-19 and the possibilities of correction
O. K. Duda, V. O. Boyko, A. M. Pechinka,
A. P. Golub, H. V. Batsiura, L. P. Kotsiubailo 43

Assessment of satisfaction with knowledge and practical skills in the discipline "Otolaryngology" of graduates of the specialty 222 "Medicine" and interns of the specialty "Otolaryngology"
O. Ye. Kononov 55

Regulatory and legal regulation of the organization and conduct of clinical trials at the international level to guarantee patient safety
N. Ya. Zhylka, O. S. Shcherbinska,
I. S. Asaulenko 61

GENERAL MEDICINE

Features of the clinical course of odontogenic inflammatory diseases of the jaws and soft tissues in drug users
O. O. Tymofieiev, O. P. Vesova, N. O. Ushko,
S. V. Maksymcha, A. I. Kryvosheieva..... 68

Lipid peroxidation processes in convalescents after COVID-19: their diagnostic significance and correction under the influence of rehabilitation treatment

O. I. Lemko, M. L. Gabor, N. V. Vantiukh,
D. V. Reshetar, S. V. Lukashchuk 76

CARDIOLOGY

Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters
L. P. Sydorochuk, B. A. Lytvyn 83

Left ventricular geometry indicators in patients with arterial hypertension with vitamin D deficiency
A. P. Tarasiuk, V. Ye. Kondratiuk, O. A. Bychkov,
S. H. Sova, M. M. Seliuk, O. V. Seliuk 88

A comprehensive approach to the treatment of ischemic heart disease in patients with cardiorenal metabolic syndrome
Ye. Yu. Marushko, G. B. Mankovskiy,
I. V. Zubovych..... 95

The role of metabolic therapy in the treatment of chronic coronary syndrome. Results of own research
M. M. Seliuk, S. A. Bychkova, M. M. Kozachok,
I. A.Yavorska,N. A. Kozhukharova,
M. A. Pylypenko, S. M. Khomych, V. S. Didukh 100

PEDIATRICS

Vascular microcalcification: diagnostic approach, statistical modeling, and the need for comprehensive management of children from the Ukrainian familial hypercholesterolemia registry
T. V. Marushko, T.V. Kurilina,
Ye.-E. B. Kulchytska..... 108

Asthma and COVID-19 in children
O. O. Rechkina, V. O. Stryzh, S. M. Rudenko 114

LECTURES AND REVIEWS

Chronic kidney disease: evaluation of renal function, albuminuria categories, and the risk assessment of kidney failure (Literature review)
S. V. Kushnirenko, L. M. Savytska, S. O. Rotova,
T. B. Bevzenko, O. V. Kushnirenko,
O. Yu. Lysianska..... 119

ЗМІСТ №4 (110)/2024

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Проблемні питання діагностики і лікування тромбоемболії легеневої артерії: випадок із реальної клінічної практики

В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська, О. М. Пленова, Л. В. Шкала, Н. І. Козачишин 6

Лікування тривожних та депресивних розладів у комбатантів у сучасних умовах: фокус на ефективності та безпечності

А. В. Верба, О. В. Селюк, Р. М. Романяк, К. Є. Воробйов, К. А. Казмірчук 14

Інфекції та спектр збудників у пацієнтів зі злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки

В. П. Романюк, О. Г. Котенко, Г. А. Соловйова 23

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Валідація анкети для оцінювання обізнаності і готовності пацієнтів щодо проходження скринінгу серцево-судинних захворювань і психічних розладів на прийомі у сімейного лікаря

М. І. Дурунда, М. І. Товт-Коршинська 30

Клініко-діагностичне значення альбумінурії у діагностиці хронічної хвороби нирок

М. В. Власенко, О. К. Крохмалюк, Н. І. Кравчук, С. В. Шкарівська 35

Вплив електролітних порушень на перебіг коронавірусної хвороби COVID-19 та можливості корекції

О. К. Дуда, В. О. Бойко, А. М. Печінка, А. П. Голуб, Г. В. Бацюра, Л. П. Коцюбайло 43

Оцінка задоволеності знаннями та практичними навичками з дисципліни «Отоларингологія» випускників спеціальності 222 «Медицина» та інтернів спеціальності «Отоларингологія»

О. Є. Кононов 55

Нормативно-правове регулювання організації та проведення клінічних досліджень на міжнародному рівні для гарантії безпеки пацієнта

Н. Я. Жилка, О. С. Щербінська, І. С. Асауленко 61

ЗАГАЛЬНА МЕДИЦИНА

Особливості клінічного перебігу одонтогенних запальних захворювань щелеп і м'яких тканин в осіб, які вживають наркотики

О. О. Тимофеев, О. П. Весова, Н. О. Ушко, С. В. Максимча, А. І. Кривошеєва 68

Процеси пероксидації ліпідів у реконвалесцентів після COVID-19: їх діагностичне значення та корекція під впливом реабілітаційного лікування

О. І. Лемко, М. Л. Габор, Н. В. Вантюх, Д. В. Решетар, С. В. Лукашук 76

КАРДІОЛОГІЯ

Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters

Л. Р. Sydorчук, В. А. Lytvyn 83

Показники геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію на фоні дефіциту вітаміну D

А. П. Тарасюк, В. Є. Кондратюк, О. А. Бичков, С. Г. Сова, М. М. Селюк, О. В. Селюк 88

Комплексний підхід до лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом

Є. Ю. Марушко, Г. Б. Маньковський, І. В. Зубович 95

Роль метаболічної терапії у лікуванні хронічного коронарного синдрому.

Результати власного дослідження
М. М. Селюк, С. А. Бичкова, М. М. Козачок, І. А. Яворська, Н. А. Кожухарьова, М. А. Пилипенко, С. М. Хоміч, В. С. Дідух 100

ПЕДІАТРІЯ

Vascular microcalcification: diagnostic approach, statistical modeling, and the need for comprehensive management of children from the Ukrainian familial hypercholesterolemia registry

Т. В. Marushko, Т. V. Kurilina, Ye.-E. B. Kulchytska 108

Астма і COVID-19 у дітей

О. О. Речкіна, В. О. Стриж, С. М. Руденко 114

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Хронічна хвороба нирок: оцінка функціонального стану, категорії альбумінурії, оцінка ризику ниркової недостатності

(Огляд літератури)
С. В. Кушніренко, Л. М. Савицька, С. О. Ротова, Т. Б. Бевзенко, О. В. Кушніренко, О. Ю. Лисянська 119

Коли потрібно лікувати кардіо-метаболических пацієнтів, ІНЗКТГ2 відрізняються¹⁻⁵

ФОРКСІГА ЗБЕРІГАЄ САМЕ ЖИТТЯ^{*3,6}

для пацієнтів з

- ХСН
- ХХН
- ЦД 2 типу

та комбінацій
цих захворювань⁸

ЄДИНИЙ ІНЗКТГ2, який знижує ризик смерті від усіх причин у пацієнтів як із ХСН, так і з ХХН окремо або при поєднанні цих патологічних станів як у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, так і у пацієнтів БЕЗ діабету¹⁻⁷**

Людина на фотографії є моделлю, це – не справжній пацієнт. * За результатами зведеного метааналізу досліджень DAPA-HF і DELIVER у загальній когорті, що складала 11 007 пацієнтів із СН, дапагліфлозін доведено знижує ризик смерті від серцево-судинних причин (BP 0.86, 95% ДІ 0.74-0.97; p = 0.01) та смерті від будь-якої причини (BP 0.90, 95% ДІ 0.82-0.99; p = 0.03). У дослідженні DAPA-CKD у когорті, яка включала 4304 пацієнти із ХХН, дапагліфлозін доведено знижує ризик смерті від будь-якої причини (BP 0.69, 95% ДІ 0.53-0.88; p = 0.0035). ** Маються на увазі ІНЗКТГ2, які зареєстровані в Україні. Скорочення: СН – хронічна серцева недостатність; ІНЗКТГ2 – інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2 типу; BP – відношення ризику; ДІ – довірчий інтервал; СС – серцево-судинна; ХХН – хронічна хвороба нирок; ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу.

Література: 1. McMurray JJV et al. Eur J Heart Fail. 2019;21:665-675. 2. Solomon SD et al. Eur J Heart Fail. 2021;23(7):1217-1225. 3. Jhund PS et al. Nat Med. 2022 Sep;28(9):1956-1964. 4. McDonagh TA, et al. European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726. Supplementary data. 5. Butler J, et al. Eur Heart J. 2022 Feb 3;43(5):416-426. 6. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020; 383:1436-1446. 7. Herrington WG, N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127. 8. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена наказом МОЗ України №2116 від 13.12.2023, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозін)⁸

Склад: діюча речовина: дапагліфлозін; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропрандіолу моногідрату у перерахованні на дапагліфлозін 5 або 10 мг. Фармакологічна група. Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ А10BK01. Показання. Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим та дітям віком від 10 років для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, – як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. Хронічна хвороба нирок. Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. Протиположення. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої її допоміжних речовин. Спосіб застосування та дози. Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. Хронічна хвороба нирок. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. Побічні реакції. Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфлозину. Особливості застосування. Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам з ШКО < 25 мл/хв/1,73 м². У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину зменшується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКО) < 45 мл/хв/1,73 м², та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКО < 45 мл/хв/1,73 м², потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гілікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфлозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів БЕЗ цукрового діабету, які не мають альбунурії. Зважаючи на механізм дії дапагліфлозину збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високим рівнем тиску, викликає артеріальний тиск, викликає зниження артеріального тиску, викликає зниження артеріального тиску, може спричинити набезлеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть привести до розвитку зменшення об'єму мігдальної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму мігдальної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних госпітальних захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозін для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні ліценонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. Якщо підозрюють гангрену Фурунгу, застосування лікарського засобу Форксіга необхідно скасувати та негайно розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфлозін не слід застосовувати під час годування грудьми. Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Для лікування цукрового діабету 2 типу у дітей віком від 10 років корекція дози лікарського засобу не потрібна (див. розділи «Фармакокінетика» та «Фармакодинаміка»). Дані щодо застосування лікарського засобу дітям віком до 10 років немає. Безпека та ефективність дапагліфлозину для лікування серцевої недостатності або лікування хронічної хвороби нирок для дітей віком < 18 років на цей час ще не встановлені. Дані відсутні. Уважка. По 10 таблеток у білестрі, по 3 білестрі у картонній коробці. Термін придатності. 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА, затвердженою наказом МОЗ України № 2116 від 13.12.2023, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. *Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Інформація призначена для лікарів, розповсюдження на заходах з медичної тематики та розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у вас, у вашого пацієнта, родина було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 391 52 82 (запросити відповідального за фармакогляд) або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com.

Також ви можете повідомити нам цю інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Запит, що стосується медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. С. Прохорова, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

© «ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенека».

© AstraZeneca 2013-2024


Форксіга
(дапагліфлозін)

Проблемні питання діагностики і лікування тромбоемболії легеневої артерії: випадок із реальної клінічної практики

В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська, О. М. Пленова, Л. В. Шкала, Н. І. Козачишин
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є важким та загрозливим для життя пацієнта станом, який здебільшого про-вокується наявністю венозних тромбозів різної локалізації. Серед численних факторів ризику, ідентифікація та ви-вчення яких досі триває, важливе місце посідає тривале нерухоме положення пацієнта під час переїзду або перельо-тів, що, зокрема, актуальне для людей, чия професійна діяльність пов'язана з керуванням транспортними засобами. Особливості перебігу ТЕЛА в окремих випадках потребують прийняття нестандартних рішень щодо вибору режимів антитромботичної терапії, що дозволяє тримати баланс між ризиками тромбоутворення та кровотеч.

Представлено досвід діагностичного пошуку і подальшого застосування системного тромболізу та гепариноте-рапії у половинних дозах як компромісного режиму лікування у пацієнта з ТЕЛА високого проміжного ризику та наявністю відносних протипоказань до інтенсивної антикоагуляції.

У статті наведено клінічний випадок ТЕЛА, спровокованої венозним тромбозом, у машиніста поїзда далекого пря-мування, у терапії якого було двічі вдало застосовано системний тромболізис у половинній дозі. Випадок демон-струє полісиндромність клінічних проявів ТЕЛА, їхню мозаїчність, необхідність міждисциплінарного підходу до ве-дення хворого, настороженість стосовно венозного тромбоемболізму вже на ранніх етапах діагностичного пошуку. Аналізуючи наведене, необхідно пам'ятати, що клінічні ознаки ТЕЛА можуть маскуватися іншими серцево-судин-ними, легневими, шлунково-кишковими, неврологічними захворюваннями, гематологічними проявами, що нерідко обумовлює її запізню діягностику, а, отже, збільшує фатальні ризики. Етіологічно та патогенетично обґрунтованим лікуванням венозних тромбоемболій є терапія, спрямована на ліквідацію тромбу (неінвазивна або інвазивна) та запобігання подальшого тромбоутворення. Проте за наявності високого ризику кровотеч або відносних протипока-зань до інтенсивної антикоагуляції доводиться балансувати, обираючи компромісні режими лікування.

Наведений клінічний випадок ТЕЛА підтверджує необхідність ретельної стратифікації ризику, вказує на неперед-бачуваність перебігу венозних тромбоемболій та пов'язані з цим труднощі діагностики і вибору лікувальної тактики, яка має бути чітко індивідуалізована залежно від ризиків пацієнта. Основою та потужним інструментарієм такого вибору є Рекомендації Європейського товариства кардіологів (2014, 2019), Американського товариства гематологів (2020), Національна клінічна настанова з ведення хворих із тромбоемболією легеневої артерії (2017).

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, венозний тромбоз, проміжний високий ризик, тромболітична терапія в половинній дозі, антикоагулянтна терапія, D-димер.

Problem issues of diagnostic and treatment of pulmonary embolism: a case from real clinical practice

V. Z. Netiazenko, T. Y. Malchevska, O. M. Plienova, L. V. Shkala, N. I. Kozachyshyn

Pulmonary embolism (PE) is a serious and life-threatening condition for the patient, which is mostly provoked by the presence of venous thrombosis of various localization. Among the numerous risk factors, the identification and study of which is still ongoing, an important place is the long-term immobile position of the patient during relocations or flights, which is particularly relevant for people whose professional activity is related to driving vehicles.

Peculiarities of the course of PE in some cases require the adoption of non-standard decisions regarding the choice of anti-thrombotic therapy regimens, which allows maintaining a balance between the risks of thrombosis and bleeding.

The experience of diagnostic search and subsequent use of systemic thrombolysis and heparin therapy in half doses as a com-promise treatment regimen in a patient with PE of high intermediate risk and the presence of relative contraindications to intensive anticoagulation is presented.

The article presents a clinical case of PE caused by venous thrombosis in a driver of a long-distance train, in whose therapy half-dose systemic thrombolysis was successfully used twice. The case demonstrates the polysyndromic nature of the clinical manifestations of PE, their mosaic nature, the need for an interdisciplinary approach to patient management, and vigilance regarding venous thromboembolism already at the early stages of the diagnostic search.

Analyzing the above mentioned, it is necessary to remember that the clinical signs of PE can be masked by other cardiovas-cular, pulmonary, gastrointestinal, neurological diseases, hematological manifestations, which often leads to its late diagnosis, and, therefore, increases fatal risks. The etiologically and pathogenetically justified treatment of venous thromboembolism is therapy aimed at eliminating the thrombus (non-invasive or invasive) and preventing further thrombus formation. However, in the presence of a high risk of bleeding or relative contraindications to intensive anticoagulation, it is necessary to balance, choosing compromise treatment regimens.

The presented clinical case of PE confirms the need for careful risk stratification, indicates the unpredictability of the course of venous thromboembolism and the related difficulties of diagnosis and selection of treatment management, which must be clearly individualized depending on the patient's risks. The basis and powerful option for this are the Recommendations of the European Society of Cardiology (2014, 2019), the American Society of Hematology (2020), and the National Clinical Guidelines for the Management of Patients with Pulmonary Artery Thromboembolism (2017).

Keywords: *pulmonary embolism, venous thrombosis, intermediate high risk, half-dose thrombolytic therapy, anticoagulant therapy, D-dimer.*

Відтоді, як Р. Вірхов у 1856 р. описав класичну тріаду каскаду тромбоемболії з урахуванням згортального потенціалу крові, стану судинної стінки, швидкості кровотоку, проблеми гемокоагуляції не втрачають своєї актуальності [1]. Натепер розкриті механізми артеріальних і венозних тромбозів, між якими поступово стираються відмінності. Доведено, що тригери тромбоемболії пов'язані не лише з руйнацією атеросклеротичної бляшки, а й з венозною вразливістю, активно вивчаються генетичні маркери тромбофілії, розширюється арсенал і продовжується пошук нових антитромботичних засобів, упроваджуються стандарти фармакоінвазивної стратегії [2–6].

Незважаючи на досягнення в цій галузі, тромботичні і тромбоемболічні ускладнення залишаються надзвичайно поширеними і зумовлюють майже третину смертей від серцево-судинних захворювань [7]. Щохвилини маніфестують симптоми тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), кожні п'ять хвилин від ТЕЛА помирає один хворий. Неоднозначність симптомів дозволяє встановити діагноз ТЕЛА на догоспітальному етапі лише в одного із дванадцяти пацієнтів. За даними аутопсії, у 30% діагноз не встановлювався взагалі, хоча клінічні ознаки були документовані. ТЕЛА спричиняє 10% госпітальних смертей, при цьому 1% хворих помирає через ТЕЛА на етапі госпіталізації до стаціонару [8–10]. В Європейському Союзі при населенні в 454 млн осіб від венозних тромбоемболій (ВТЕ) щорічно помирає 500 тис. (у США ця цифра сягає 300 тис. випадків) [11].

Статистика щодо ТЕЛА в Україні належним чином не ведеться, що відзначено навіть у Національній клінічній настанові. Цей діагноз фігурує приблизно у 50 тис. випадків, причому з летальними наслідками – у 10 тис. [7, 12]. За даними аутопсії, діагноз ТЕЛА встановлюється вчасно (навіть за умови масивної ТЕЛА) лише в 30% хворих. При цьому у 70% смерть настає в перші години від появи симптомів через неадекватне лікування [8]. Мозаїчність клінічної симптоматики, непоодинокі випадки недоступності в проведенні необхідних вартісних досліджень призводять до несвоечасного встановлення діагнозу ТЕЛА [13], а сам діагноз нерідко є спекулятивним, що і зумовлює наукову і практичну значущість цієї проблеми.

Фактори ризику ТЕЛА продовжують активно вивчатись. Наразі окрім генетично детермінованих чинників тромбофілії доповнюється інформація щодо вторинних причин розвитку венозних тромбозів та емболій [1, 3, 14–16]. Зокрема, одним з них є тривалі подорожі та авіаперельоти. Однак у нещодавньому великому когортному дослідженні було показано, що упродовж 8 тиж до встановлення діагнозу венозного тромбозу тривалий політ здійснювали менше 2% осіб. При

цьому результати дослідження продемонстрували, що перельоти тривалістю менше 4 год взагалі не пов'язані з будь-яким підвищенням ризику венозного тромбозу [17]. Проте статичне положення тіла при тривалості подорожі від 4 до 8 год вже вдвічі збільшувало ризик ВТЕ, а перельоти понад 12 год – у п'ять разів [18, 19].

Існує думка, що ризик при переїздах іншими видами транспорту (включаючи автомобіль та залізницю) подібний до такого при авіаперельотах, хоча даних щодо цього питання менше [19]. Акцент на вказаному чиннику ризику зроблено, враховуючи, що представлений клінічний випадок описано у пацієнта – працівника поїзда далекого прямування, який в силу професійних обставин часто і тривалий час (від 8 до 12 год) був змушений перебувати у статичній позі, практично без змоги активних рухів як нижніми, так і верхніми кінцівками.

Оскільки основою розвитку ТЕЛА здебільшого є тромбофілія, патогенетична терапія спрямована саме на пригнічення процесів тромбоемболії та подальшу тромбопрофілактику. Всі невдачі лікування при тромбозах взагалі і ТЕЛА зокрема здебільшого пов'язані з пізно розпочатою антикоагулянтною терапією. Ось чому ще на етапі діагностичного пошуку при підозрі на ТЕЛА слід одразу призначити антикоагулянти, відповідно до конкретної клінічної ситуації. На сьогодні вибір лікувальних стратегій ТЕЛА залежить від стану гемодинаміки пацієнта та стратифікації його ризику [7, 10]. Рекомендації останніх років допускають можливість ведення хворих низького ризику із застосуванням тільки нових оральних антикоагулянтів (НОАК), причому навіть в амбулаторних умовах [9].

Свою ефективність у хворих із ТЕЛА продемонстрували інгібітори Ха фактора згортання крові апіксабан, ривароксабан, едоксабан та інгібітор Па фактора дабігатран [11, 12]. Більш традиційним, але клінічно ефективним і детально вивченим, залишається застосування гепаринотерапії (нефракціонованої або низькомолекулярних його форм) з подальшим переходом на пероральні антикоагулянти (варфарин або НОАК).

У разі гемодинамічної нестабільності та при дисфункції правого шлуночка, тобто при високому і проміжному ризику терапію слід розпочати тромболітичними засобами. Ефект у цьому випадку був доведений у препаратів, які за механізмом дії є активаторами плазміногену – тканинними у нативній чи рекомбінантній формі (альтеплаза, тенектеплаза), прямими (урокиназа) або непрямыми (стрептокиназа) [2, 11, 20]. Слід зазначити, що рутинне первинне реперфузійне лікування, зокрема повнодозовий системний тромболізис, не рекомендується у хворих проміжного ризику у зв'язку з потенційними геморагічними небезпеками, така тактика може розглядатись лише за ознак гемодинамічної нестабільності [7].

Альтернативою тромболітичній терапії (ТЛТ), особливо за наявності протипоказань, виступають хірургічні втручання – легенева емболектомія або чезершкірні катетерні методи видалення тромбів [9–12]. Однак вони мають розглядатись лише за умови наявності досвідчених фахівців та відповідних ресурсів для їх проведення. Вибір подальшої тромбопрофілактики після проведення реперфузії залежить від застосованого тромболітичного засобу або різновиду хірургічного втручання і багато в чому базується на індивідуальних особливостях перебігу ТЕЛА, часто примушуючи лікаря балансувати між необхідністю адекватного запобігання повторному тромбозу та ризику кровотеч.

Ретроспективний аналіз клінічного випадку рецидивуючої ТЕЛА у нашого хворого № 2 прикладом тих труднощів у діагностиці та виборі лікувальної тактики, з якими може стикнутися будь-який лікар, насамперед лікар загальної практики, який першим контактує із хворим і повинен приймати рішення щодо обсягу необхідних обстежень та подальшого його ведення.

Клінічний випадок

Пацієнт С., 42 роки, помічник машиніста поїзда Hyundai, 16.03.2017 р. госпіталізований у відділення реанімації та інтенсивної терапії Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 Центру охорони здоров'я ПАТ «Укрзалізниця» (м. Київ) з попереднім діагнозом: Хронічний панкреатит у фазі загострення; цироз печінки, асцит; підозра на дилатаційну кардіоміопатію (діагноз був становлений за місцем проживання хворого). Під час госпіталізації пацієнт скаржився на виражену задишку змішаного характеру, набряклість обличчя, шиї, живота, ніг, загальну слабкість.

З *anamnesis morbi* відомо, що вважав себе хворим з грудня 2016 р., коли після перенесеного респіраторного захворювання стан ускладнився плевропневмонією. Лікувався амбулаторно внаслідок відмови від госпіталізації за місцем проживання, приймав антибіотики перорально (точних назв не згадує, попередня медична документація на момент госпіталізації відсутня). З лютого 2017 року з появою набряків нижніх кінцівок були призначені сечогінні препарати, проте без клінічного покращення. 12 березня 2017 року був госпіталізований швидкою медичною допомогою в дільничну лікарню передмістя Києва за місцем проживання, де проведена плевральна пункція з видаленням 2,5 л рідини і подальшим довшим уведенням (з постановкою катетера) антибіотиків цефалоспоринового ряду.

Із *anamnesis vitae*: спадковий анамнез не обтяжений, контакт з хворими на туберкульоз, гепатит, ВІЛ-інфекцію, застосування наркотиків заперече. Серед професійних чинників відзначає тривале перебування у вимушеному сидячому положенні, що пов'язане з професійною діяльністю машиніста потяга Hyundai.

За даними *status praesens objectivus*:

- стан середньої тяжкості, у свідомості, контактний, відзначається дифузний теплий ціаноз, набряки нижніх кінцівок з явищами пігментації, набряки поперекової ділянки, правої верхньої кінцівки, шиї (більше праворуч);
- з боку органів дихання: об'єктивні ознаки задишки – частота дихання 28 за 1 хв, у диханні бере участь

допоміжна мускулатура; перкуторно – над правою половиною грудної клітки тупий тон нижче рівня III ребра; аускультативно – відсутність везикулярного дихання справа нижче III ребра; SpO₂ – 79%;

- гемодинамічно стабільний: артеріальний тиск (АТ) – 135/85 мм рт.ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) – 114 уд./хв, перкуторно – зміщення меж серця праворуч і ліворуч, аускультативно – серцева діяльність ритмічна, ритм 3-членний (ритм галопу), тахікардія, тони дещо ослаблені, акцент 2-го тону на легеневій артерії;

- з боку травного тракту: відзначено набряк передньої черевної стінки; живіт м'який, безболісний при пальпації; перкуторно печінка (нижній край) визначається на 5 см нижче краю ребрової дуги, чутлива при пальпації, гладкої консистенції; аускультативно – перистальтика млява.

Звертає на себе увагу асиметрія набряків тіла – більше праворуч (рука, нога, шия, передня черевна стінка), набряки м'які.

Індекс ймовірності ТЕЛА оцінювали за Уельською шкалою (WELLS) [10, 12, 20], становив 4,5 бала (за класичною шкалою) та 2 бали – за спрощеною, що прирівнюється до середнього рівня ймовірності розвитку ТЕЛА (табл. 1).

Ризики госпітальної летальності упродовж 30 днів за індексом PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) [7, 10, 12, 21] становили 92 бали, що також відповідало середньому ступеню ризику (табл. 2).

З обстежень, проведених за кілька днів до госпіталізації, було надано оглядову рентгенограму органів грудної клітки у прямій проекції, на якій чітко візуалізувались ознаки масивного правобічного плеврального випоту, зміщення лівого контуру серця із згладжуванням талії (рис. 1).

У подальшому діагностичний пошук проводили на фоні одночасно розпочатого лікування: болюсного введення нефракціонованого гепарину (НФГ) із розрахунку 80 ОД/кг (5000 ОД) з подальшою постійною

Таблиця 1

Індекс ймовірності ТЕЛА за Уельською шкалою, визначений у хворого

Ознаки	Класична шкала Wells	Спрощена шкала Wells
Клінічні прояви ТГВ	3*	1*
Альтернативний діагноз менш ймовірний, як ТЕЛА	3	1
Частота серцевих скорочень > 100 за 1 хв	1,5*	1*
Імобілізація або хірургічне втручання	1,5	1
ТГВ або ТЕЛА в анамнезі	1,5	1
Кровохаркання	1	1
Онкологічні захворювання, які вимагали лікування протягом останніх 6 міс, або метастатичні ураження	1	1

Примітка. * – Показники хворого: за класичною шкалою Wells – 4,5 бала, за спрощеною – 2 бали.

Таблиця 2

Оцінка ризику госпітальної летальності хворого за шкалою PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)

Параметри	Бали
Вік, роки (бали = роки)	42*
Чоловіча стать	10*
Онкологічні захворювання в анамнезі	30
Серцева недостатність в анамнезі	10
ХОЗЛ в анамнезі	10
Пульс ≥ 110 уд./хв	20*
Систолічний артеріальний тиск < 100 мм рт.ст	30
Частота дихання ≥ 30 за 1 хв	20
Температура тіла < 36 °C	20
Порушення свідомості	60
Сатурація кисню $< 90\%$	20*

Примітки: низький прогностичний ризик при ≤ 85 балів; * – параметри, що враховані при визначенні показника ризику хворого (92 бали).



Рис. 1. Оглядова рентгенограма органів грудної клітки хворого С. (за кілька днів до госпіталізації)

інфузією НФГ із розрахунку 18 ОД/кг/год під контролем активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) кожні 6 год [22, 23].

На ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС – 126 уд./хв, відхилення електричної осі серця праворуч ($\approx +130^\circ$), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, перевантаження правих відділів серця (рис. 2).

При Ехо-кардіографічному (Ехо-КГ) дослідженні (17.03.2017): дисфункція правого шлуночка і його дилатація (56,6 мм), гіпокінез стінки правого шлуночка на фоні легеневої гіпертензії (90 мм рт.ст.), систолічна функція лівого шлуночка збережена (фракція викиду – 68%).

При комп'ютерній томографії органів грудної клітки (КТ ОГК) 17.03.2017 виявлені ознаки ТЕЛА середніх гілок обох легеневих артерій, правостороннього гідротораксу, обширного компресійного субателектазу правої легеневої гілки. Ознаки легеневої гіпертензії (рис. 3).

При дуплексному скануванні вен правої верхньої кінцівки (17.03.2017): оклюзія плечової вени, тром-

боз підключичної вени праворуч, розширення яремної вени праворуч до 27 мм із тромбозом з ознаками часткової реканалізації (рис. 4).

Дуплексне сканування вен нижніх кінцівок (17.03.2017): тромбоз задніх велико-гомількових вен у верхній і середній третині правої гомілки з ознаками реканалізації, ехографічні ознаки варикозної хвороби поверхневих вен нижньої кінцівки. Хворий проконсультований судинним хірургом. Висновок: зважаючи на компенсованість стану, реканалізацію тромбів, відсутність флотації тромбу та ризик наявності тромбофілії оперативне втручання не показано.

Були проведені дослідження щодо наявності антифосфоліпідного синдрому та генетичних маркерів ризику тромбозу [2, 12, 22], результати виявились негативними.

17.03.2017 р. з діагностичною і лікувальною метою виконано пункцію правої плевральної порожнини з видаленням 2200 мл геморагічної рідини (Hb – 17 г/л). 25.03.2017 р. при проведенні повторної плевральної

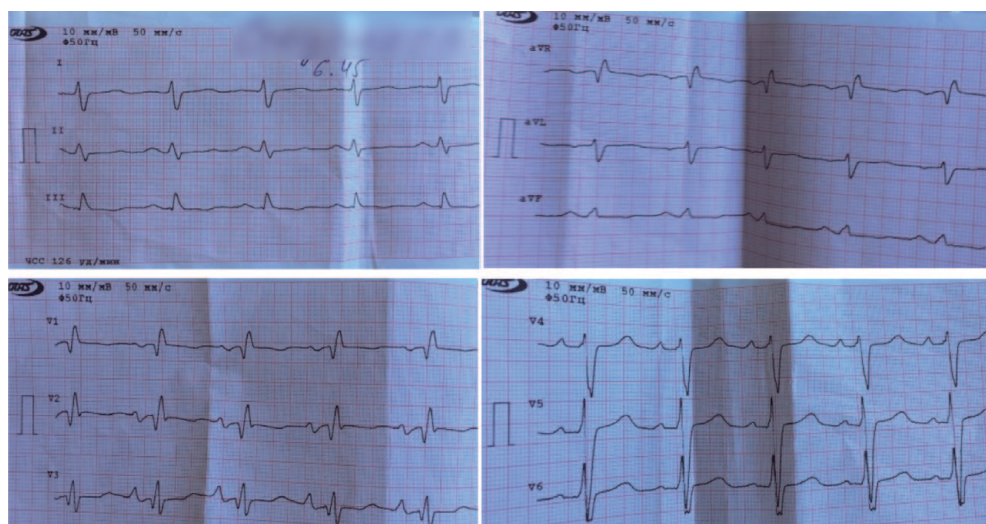


Рис. 2. ЕКГ хворого С. під час госпіталізації до стаціонару

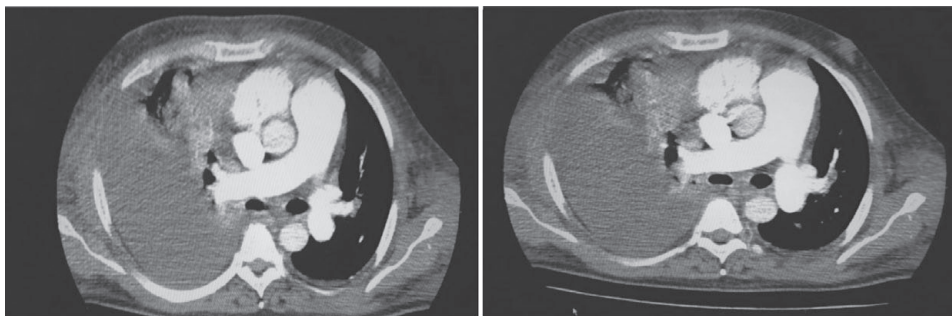


Рис. 3. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки хворого С.

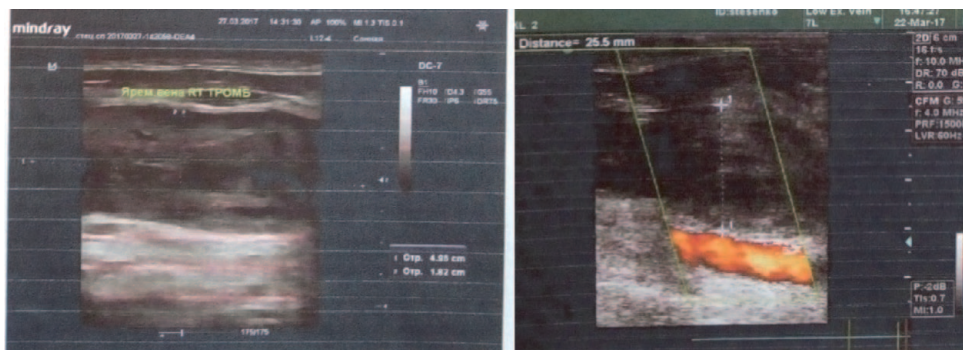


Рис. 4. Дуплексне сканування вен верхньої кінцівки хворого С.

пункції було прийнято рішення постановки дренажу в праву плевральну порожнину, евакуйовано 1500 мл вже солом'яно-жовтої рідини; 26.03.2017 р. – 1100 мл прозорої рідини солом'яно-жовтого забарвлення; 28.03.2017 р. – 600 мл солом'яно-жовтої рідини; 29.03.2017 р. – 300 мл солом'яно-жовтої рідини; 30.03.2017 р. – дренаж видалений з плевральної порожнини.

Як відомо, на фоні антикоагулянтної терапії плевральну пункцію слід проводити при вкрай важких ургентних станах за показником міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ) не більше 1,5 і кількості тромбоцитів не менше $50 \times 10^9/\text{л}$ [7, 9], що враховувалось нами для мінімізації геморагічних ускладнень.

Результати біохімічного аналізу крові: помірно підвищений рівень ферменту АлАТ (77 ОД/л) і граничне зниження рівня альбуміну (25 г/л), що свідчило про необхідність внутрішньовенного введення альбуміну. Враховуючи зміни з боку загального аналізу крові (16.03.2017 р. – Нб 183 г/л, еритроцити $5,6 \times 10^{12}/\text{л}$; 23.03.2017 р. – Нб 216 г/л, еритроцити $7,2 \times 10^{12}/\text{л}$), хворий був проконсультований гематологом. Висновок: поліцитемія вторинного генезу, рекомендовано кровопускання.

22.03.2017 р. в аналізі сечі – мікрогематурія (25–30 еритроцитів в п/з), протеїнурія (0,495 г/л), лейкоцитурія (до 15 в п/з). Гіпокоагуляцію, переважно за внутрішнім шляхом згортання крові, було знайдено при дослідженні коагулограми (16.03.2017 р.: ПТІ – 65%, МНВ – 1,91, фібриноген – згорткок не утворюється, АЧТЧ – 31 с, розчинні фібрин-мономерні комплекси [РФМК, якісний тест] – не визначаються), що ретроспективно можна розцінити як коагулопатію споживання на тлі численних тромбозів вен.

21.03.2017 р. було проведено визначення натрій-уретичного пептиду (NT-pro BNP) як маркера серцевої недостатності, вміст якого виявився в межах верхнього референсу (82,5 пг/мл, референтні значення лабораторії – < 85 пг/мл); тропоніновий тест (як відображення важкості пошкодження міокарда, зокрема правого шлуночка) також був негативним за результатами якісного визначення; рівень D-димеру (як маркера утворення тромбу) становив 2478 нг/мл (при нормальних значеннях < 500 нг/мл), що вказувало на завершений тромбоз [7, 10, 11, 24].

Аналіз представлених результатів дослідження встановив дисбаланс у процесах згортання крові за внутрішнім і зовнішнім шляхом тромбоутворення. Слід зазначити, що D-димер, маючи високу чутливість, але низьку специфічність при венозній емболії (через можливе гіперутворення фібрину та його деградацію при різних станах, як-то пухлини, запалення, інфекції, некроз), навіть за умов гіпофібриногенемії має здатність підвищуватися [24]. У пацієнтів похилого віку або у стаціонарних хворих рівень D-димеру зберігає високу негативну прогностичну цінність, тому при нормальному його вмісті можна виключити ТЕЛА, особливо при негативних результатах інших обстежень [10, 11, 12, 20].

Отже, за сукупністю клініко-лабораторних та інструментальних даних з урахуванням шкал ймовірності ТЕЛА і ризику 30-денної смертності хворому був встановлений діагноз: ТЕЛА середніх гілок обох легених артерій (проміжний високий ризик), правобічний гемоторакс з ознаками обширного компресійного ателектазу легень, дисфункція правого шлуночка, гостре легеневе серце, легенева гіпертензія III ст.,

Динаміка окремих показників хворого С., яка підтверджує позитивний ефект ТЛТ

Показник	До проведення тромболізу (23.03.2017)	Після проведення тромболізу (13.04.2017)
Правий шлуночок, мм	56,6	36,3
Тиск в ЛА, мм рт.ст.	90	24
ФВ лівого шлуночка, %	68	62
Вміст гемоглобіну, г/л	216	167
Кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/л$	7,2	4,9

респіраторна енцефалопатія, ДН III ст. Тромбоз задніх велико-гомількових вен у верхній і середній третині правої гомілки з ознаками реканалізації, варикозна хвороба поверхневих вен нижньої кінцівки; оклюзія плечової вени, протяжний тромбоз підключичної вени праворуч, тромбоз правої яремної вени з ознаками часткової реканалізації, стеноз гирла правого брахіоцефального стовбура.

У лікувальній стратегії на фоні постійної інфузії НФГ 1250 ОД/год – 1000 ОД/год під контролем АЧТЧ, яка тривала протягом одного тижня, було призначено варфарин (5 мг з третього дня госпіталізації). Хоча, згідно із сучасними рекомендаціями, антагоністи вітаміну К слід застосовувати з першого дня після визначення діагнозу ТЕЛА [10–12], відтермінування у його призначенні стримував наявний гемоторакс і часті проведення плевральної пункції.

На 7-й день госпіталізації через прогресуюче погіршення клінічного стану пацієнта на фоні вираженої поліцитемії, що посилювалась, респіраторних порушень із зниженою сатурацією, які супроводжувались неврологічною симптоматикою, загальмованістю пацієнта і через недостатню ефективність кровопускання, обмеження у застосуванні інфузійної терапії (згідно зі стандартами лікування об'єм рідини не повинен перевищувати 500 мл [12]) було вирішено проводити тромболітичну терапію (ТЛТ) стрептокіназою внутрішньовенно в половинній дозі (750 тис. ОД) за пролонгованим режимом введення упродовж доби (напередодні відмінивши варфарин). Зважаючи на попередню мікрогематурію та гемоторакс з дренуванням плевральної порожнини, призначення еноксапарину з 3-го до 21-го дня після ТЛТ проводилось дуже обережно, у половинній дозі (0,4 мл підшкірно двічі на день).

Застосування варфарину відновили через 3 дні після ТЛТ у дозі 7,5 мг під постійним контролем МНВ, значення якого змусили з 21-го дня збільшити дозу препарату до 10 мг. Вибір варфарину для тривалої антикоагуляції обґрунтований саме у категорії пацієнтів після ТЛТ [2, 10]. На сьогодні недостатньо доказової бази щодо застосування нових оральних антикоагулянтів після проведеного тромболізу при ТЕЛА [12, 25].

Крім того, враховуючи виражену поліцитемію, для покращення реологічних властивостей крові та з огляду на наявність тромбофлебиту верхніх і нижніх кінцівок хворий отримував 6-атомний спирт (реосорбілакт). З метою дилатції крові при гемодинамічній

нестабільності, яка проявилась наприкінці першого тижня госпіталізації, пацієнту вводили гідроксиетил крахмали (гекодез), декстрини (реополіглюкін), волемічний ефект яких становить 150%. Згідно зі стандартами ведення хворих із ТЕЛА за рекомендаціями ESC (2019), слід обмежувати введення рідини через наявність гострої правошлуночкової недостатності [10].

Одразу після проведеної ТЛТ стан пацієнта клінічно покращився. Нормалізувалась сатурація крові з подальшою редукцією розмірів правої шлуночка, зменшились прояви легеневої гіпертензії, респіраторної енцефалопатії, дихальної недостатності. Намітилась позитивна динаміка показників УЗ-обстеження серця та судин кінцівок, картини при мультиспіральній КТ органів грудної клітки. У табл. 3 представлені дані обстежень, які підтверджують позитивну клінічну динаміку через 20 днів після проведення ТЛТ.

При проведенні КТ ОГП було виявлено ознаки частково реканалізованого тромбозу правої підключичної та загальної яремної вен, стеноз гирла правого брахіоцефального стовбура, післязапальний пневмофіброз легень, розширення камер серця (рис. 5).

Результати дуплексного сканування вен після проведення ТЛТ: яремна вена розширена незначно – 19 мм, підключична та яремна вени з ознаками реканалізації. (рис. 6), тобто спостерігалась явна позитивна динаміка порівняно з попереднім дослідженням (див. рис. 3).

Стан пацієнта стабілізований. З метою тромбопрофілактики рекомендовано упродовж щонайменше 3 міс вживання варфарину у дозі 8,75 мг/добу під контролем МНВ; детралексу в дозі 1000 мг/добу, носіння еластичного трикотажу кінцівок.



Рис. 5. Результати КТ ОГК хворого С. після проведення тромболізу

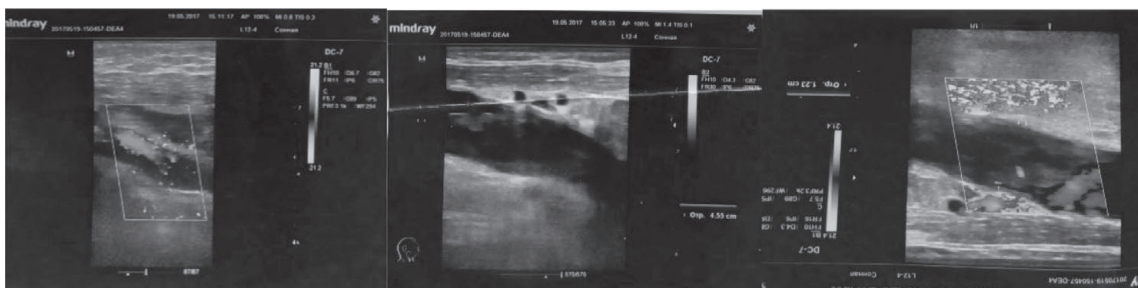


Рис. 6. Дуплексне сканування вен хворого С. після тромболізу

Однак наприкінці 3-го місяця приймання варфарину судинний хірург з незрозумілих причин переводить пацієнта на ривароксабан у дозі 20 мг/добу. Після двох тижнів такого лікування (23.06.2017) хворий повторно поступає у відділення інтенсивної терапії з рецидивом ТЕЛА, підтвердженим на КТ-ангіографії.

У клінічній картині на перший план виступали ознаки церебрально-респіраторного синдрому (загальмованість, зниження рефлексів, підозра на набряк головного мозку), але діагноз цього разу не викликав сумніву, оскільки інші симптоми були подібні до попереднього випадку (відчуття нестачі повітря, сухий кашель, виражена задишка, збільшення набряку правої частини ший, набряклість передньої черевної стінки). При Ехо-КТ знову відмічалось збільшення розмірів правого шлуночка (до 43,9 мм), підвищення тиску в легеневій артерії (до 54 мм рт.ст.), площі правого передсердя (46 мм²). Застосовано довший тромболізіс

тканинним активатором плазміногену (актилізе) у половинній дозі (50 мг). Хворий знову переводиться на живлення варфарину.

ВИСНОВКИ

Наведений випадок ТЕЛА з реальної клінічної практики підтверджує необхідність ретельної стратифікації ризику, свідчить про труднощі діагностичного пошуку, вибору лікувальної тактики, непередбачуваність перебігу ВТЕ. З огляду на розглянутий випадок, слід ще раз наголосити на полісиндромності клінічних проявів ТЕЛА, їхньої мозаїчності, необхідності міждисциплінарного підходу у виборі діагностичної та оптимальної лікувальної стратегії, настороженості щодо венозної тромбоемболії ще на ранніх етапах діагностики за присутності факторів ризику, включаючи особливості професійної діяльності пацієнта (у нашому випадку – тривалі перебування у статичному положенні).

Відомості про авторів

Нетяженко Василь Захарович – д-р мед. наук, проф., член-кор. НАМН України, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: vnetiazhenko@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9697-4421

Мальчевська Тетяна Йосипівна – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 563-00-52. *E-mail: t.malchevska@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-1775-8320

Пленова Ольга Миколаївна – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (096) 500-47-93. *E-mail: oplenova@yahoo.com*

ORCID: 0000-0003-2875-2514

Шкала Любов Володимирівна – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 775-22-11. *E-mail: lyubov55shkala@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-2031-9628

Козакишин Наталія Іванівна – д-р філософії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (096) 158-25-78. *E-mail: nata_18@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2185-8845

Information about authors

Netiazhenko Vasyl Z. – MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: vnetiazhenko@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9697-4421

Malchevska Tetiana Y. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 563-00-52. *E-mail: t.malchevska@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-1775-8320

Plenova Olha M. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (096) 500-47-93. *E-mail: oplenova@yahoo.com*

ORCID: 0000-0003-2875-2514

Shkala Lyubov V. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 775-22-11. *E-mail: lyubov55shkala@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-2031-9628

Kozachyshyn Nataliia I. – MD, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (096) 158-25-78. *E-mail: nata_18@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-2185-8845

ПОСИЛАННЯ

1. Glociczki P, editor. Handbook of Venous and Lymphatic Disorders: Guidelines of the American Venous Forum, Fourth Edition (4th ed.). Boca Raton: CRC Press; 2017. 48 p. doi: 10.1201/9781315382449.
2. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. Lancet. 2021;398(10294):64-77. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1.
3. Netiazhenko VZ, Plienova OM, Gavryliuk OP, Taranchuk W. Pulmonary Embolism: Current Views on Determination of Risk, Etiopathogenesis and Clinical Manifestations. Emergency Med. 2013;49(2):100-10. doi: 10.22141/2224-0586.2.49.2013.90466.
4. Montecucco F, Mach F. Should we focus on "venous vulnerability" instead of "plaque vulnerability" in symptomatic atherosclerotic patients? Thromb Haemost. 2011;106(6):995-6. doi: 10.1160/TH11-09-0655.
5. Undas A. Atherosclerosis and venous thromboembolism - similarities. Kardiol Pol. 2013;71(12):1223-8. doi: 10.5603/KP.2013.0322.
6. Franchini M, Mannucci PM. Association between venous and arterial thrombosis: clinical implications. Eur J Intern Med. 2012;23(4):333-7. doi: 10.1016/j.ejim.2012.02.008
7. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020;4(19):4693-738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
8. Netiazhenko VZ, Malchevska TI, Shkala LV, Puzanova OG, Altunina NV. Management of a patient with cardiac arrest: a clinical case of massive pulmonary embolism in an obese young man. Int Endocrinol J. 2022;18(3):188-92. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1168.
9. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. JAMA. 2022;328(13):1336-45. doi: 10.1001/jama.2022.16815.
10. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
11. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;61(1):9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
12. Ministry Health of Ukraine. Pulmonary embolism: evidence-based clinical guidelines [Internet]. 2017. Order No. KNp 2017-108. September 2017. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_tia.pdf.
13. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. Arch Bronconeumol. 2022;58(3):246-54. doi: 10.1016/j.arbres.2021.01.031.
14. Darwish I, Fareed J, Brailovsky Y, Hoppensteadt D, Slajus B, Bontekoe E, et al. Dysregulation of biomarkers of hemostatic activation and inflammatory processes are associated with adverse outcomes in pulmonary embolism. Clin Appl Thromb Hemost. 2022;28:10760296211064898. doi: 10.1177/10760296211064898.
15. Lijfering WM, Timp JF, Cannegieter SC. Predicting the risk of recurrent venous thrombosis: What the future might bring. J Thromb Haemost. 2019;17(9):1522-6. doi: 10.1111/jth.14534.
16. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. Blood Adv. 2018;2(7):788-96. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017160.
17. McKerrow J, Shatzel J, Olson S, Kohl T, Hamilton A, DeLoughery TG. Travel-associated venous thromboembolism. Wilderness Environ Med. 2022;33(2):169-78. doi: 10.1016/j.wem.2022.02.004.
18. Philbrick JT, Shumate R, Siadat MS, Becker DM. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. J Gen Intern Med. 2007;22(1):107-14. doi: 10.1007/s11606-006-0016-0.
19. Czuprynska J, Arya R. Annotation: travel and thrombosis. Br J Haematol. 2020;188(6):838-43. doi: 10.1111/bjh.16120.
20. Netiazhenko VZ, Plienova OM, Gavryliuk OP, Taranchuk W. Pulmonary Embolism: Current Views on Diagnosis and Treatment. Emergency Med. 2013;49(2):131-42. doi: 10.22141/2224-0586.2.49.2013.90480.
21. Surov A, Akritidou M, Bach AG, Bailis N, Lerche M, Meyer HJ, et al. A new index for the prediction of 30-day mortality in patients with pulmonary embolism: The Pulmonary Embolism Mortality Score (PEMS). Angiol. 2021;72(8):787-93. doi: 10.1177/2F0003319721993346.
22. Burggraaf van Delft JLI, van Rein N, Bemelmans RHH, van den Berg J-WK, Bruggeman CY, Cloos-van Balen M, et al. Tailored anticoagulant treatment after a first venous thromboembolism: protocol of the Leiden Thrombosis Recurrence Risk Prevention (L-TRRiP) study - cohort-based randomised controlled trial. BMJ. 2024;14:e078676. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078676.
23. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood. 2014;123(12):1794-801. doi: 10.1182/blood-2013-12-512681.
24. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA. 2014;311(11):1117-24. doi: 10.1001/jama.2014.2135.
25. Song ZK, Cao H, Wu H, Wei Q, Tang M, Yang S, et al. Current status of rivaroxaban in elderly patients with pulmonary embolism (Review). Exp Ther Med. 2020;19(4):2817-25. doi: 10.3892/etm.2020.8559.

Стаття надійшла до редакції 01.07.2024. – Дата першого рішення 05.07.2024. – Стаття подана до друку 09.08.2024

Лікування тривожних та депресивних розладів у комбатантів у сучасних умовах: фокус на ефективності та безпечності

А. В. Верба¹, О. В. Селюк², Р. М. Романяк³, К. Є. Воробйов³, К. А. Казмірчук⁴

¹Головна інспекція Міністерства оборони України, м. Київ

²Українська військово-медична академія, м. Київ

³Військова частина А0206

⁴Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Військова служба в Україні сьогодні пов'язана з емоційними перенавантаженнями, що призводить до суттєвих змін ментального здоров'я. На фоні великої кількості стресових факторів швидко розвиваються когнітивні порушення, особливо ті, які стосуються уваги та оперативної пам'яті, що суттєво впливає на ефективність несення служби.

Для лікування стресу та тривожності як препарати першої лінії застосовуються селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну: циталопрам гідробромід, есциталопрам, пароксетину гідрохлорид, сертралін, а також інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну: венлафаксину гідрохлорид, дулоксетину гідрохлорид. До другої лінії належать трициклічні антидепресанти. Через широкий спектр побічних дій цих препаратів така фармакотерапія часто погано переноситься та асоціюється з незадовільною прихильністю.

Питання безпеки застосування будь-яких препаратів у комбатантів – це вкрай важливо з огляду специфіки завдань, які вони виконують. Пошук ефективного та безпечного лікування тривоги та депресії є актуальним питанням сьогодення.

Мета дослідження: оцінити вплив лікарського засобу рослинного походження, що містить олії лаванди (WS® 1265), на стан ментального здоров'я комбатантів в умовах реальних бойових дій.

Матеріали та методи. Було обстежено 76 військовослужбовців (середній вік – $34 \pm 2,2$ року), які проходили лікування на клінічній базі ВМГ 59. Середній термін перебування в зоні бойових дій до госпіталізації становив $5 \pm 1,2$ міс. Соматична патологія діагностована у 31 (40,8%) комбатанта – артеріальна гіпертензія (АГ) I–II стадії з 1–2 ступенем підвищення артеріального тиску (АТ). Середні показники «офісного» систолічного АТ становили $156,5 \pm 7,4$ мм рт.ст., діастолічного АТ – $92,6 \pm 4,4$ мм рт.ст.

Результати. У 49 комбатантів виявлено тривожні розлади, у 27 – тривожно-депресивні. Протягом 10 днів пацієнти отримували рослинний засіб з олії лаванди (WS® 1265) за 30 хв до сну. До початку лікування клінічну тривогу відчували 89,5% обстежених, на 5-й день – лише 9,2% ($p < 0,001$), а на 10-й день ознак клінічної тривоги не зафіксовано. Рівень тривоги в динаміці лікування достовірно зменшився з 18,0 до 7,5 ($p < 0,001$).

Прояви депресії до початку лікування були виявлені у достовірно меншій кількості комбатантів – 47,4% з переважанням ознак субклінічної депресії – 32,9%. У динаміці застосування препарату на 10-й день спостереження ознак клінічної депресії не було виявлено у жодного комбатанта.

На фоні терапії лікарським засобом на основі олії лаванди (WS® 1265) показники АТ достовірно знижувалися ($r = 0,51; p < 0,001$).

Висновки. Виявлено, що застосування препарату рослинного походження з олії лаванди (WS® 1265) позитивно впливає на ментальне здоров'я комбатантів, знижуючи показники середнього рівня як тривоги, так і депресії, а також зменшуючи показники АТ.

Переносимість рослинного препарату на основі олії лаванди (WS® 1265) відзначена як відмінна у 90,8%.

Ключові слова: комбатанти, ментальне здоров'я, тривога, стрес, депресія, постстресові розлади, олія лаванди, ефективність, безпека.

Treatment of anxiety and depressive disorders in combatants in modern conditions: focus on efficacy and safety

A. V. Verba, O. V. Seliuk, R. M. Romaniak, K. Ye. Vorobyov, K. A. Kazmirchuk

Military service in Ukraine today is associated with emotional overload, which leads to significant changes in mental health. On the background of a large number of stress factors, cognitive disorders develop rapidly, especially those related to attention and working memory, which significantly affects the effectiveness of service.

For the treatment of stress and anxiety, selective serotonin reuptake inhibitors are used as first-line drugs: citalopram hydrobromide, escitalopram, paroxetine hydrochloride, sertraline, as well as serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors: venlafaxine hydrochloride, duloxetine hydrochloride. Tricyclic antidepressants belong to the second line. Due to the wide range of side effects of these drugs, such pharmacotherapy is often poorly tolerated and is associated with unsatisfactory adherence. The issue of the safety of the use of any drugs in combatants is extremely important given the specifics of the tasks they perform. The search for effective and safe treatment of anxiety and depression is a pressing issue today.

The objective: to assess the impact of herbal medicine which contains lavender oil (WS® 1265) on the mental health of combatants in real combat conditions.

Materials and methods. 76 servicemen (mean age – 34 ± 2.2 years) were examined. They were treated at the clinical base of Military Medical Hospital 59. The average duration of stay in the combat zone before hospitalization was 5 ± 1.2 months. Somatic pathology was diagnosed in 31 (40.8%) combatants – arterial hypertension (AH) of stage I–II with 1–2 degrees of increased blood pressure (BP). The average value of “office” systolic blood pressure was 156.5 ± 7.4 mm Hg, diastolic blood pressure – 92.6 ± 4.4 mm Hg.

Results. Anxiety disorders were determined in 49 combatants, and anxiety-depressive disorders – in 27 persons. For 10 days patients received herbal remedy with lavender oil (WS® 1265) 30 minutes before bedtime. Before the start of treatment, 89.5% of the examined experienced clinical anxiety, on the 5th day – only 9.2% ($p < 0.001$), and on the 10th day no signs of clinical anxiety were recorded. The level of anxiety in the dynamics of treatment significantly decreased from 18.0 to 7.5 ($p < 0.001$). Manifestations of depression before the start of treatment were detected in a significantly smaller number of combatants – 47.4% with a predominance of signs of subclinical depression – 32.9%. In the dynamics of the use of the drug on the 10th day of observation the signs of clinical depression were not determined in any combatant.

Against the background of therapy with a medicinal product based on lavender oil (WS® 1265), blood pressure indicators significantly decreased ($r = 0.51$; $p < 0.001$).

Conclusions. It was found that the use of herbal preparation with lavender oil (WS® 1265) has a positive effect on the mental health of combatants, reducing the average level of both anxiety and depression, as well as reducing blood pressure indicators. The tolerance of the herbal preparation based on lavender oil (WS® 1265) was found as excellent in 90.8%.

Keywords: combatants, mental health, anxiety, stress, depression, post-stress disorders, lavender oil, effectiveness, safety.

Вже понад 10 років триває російсько-українська війна. Ще і до повномасштабного вторгнення рф в Україну військова служба вирізнялась емоційним перенавантаженням, постійною концентрацією уваги за рахунок великої кількості динамічних процесів, що пов'язані з несенням бойового чергування, володінням зброєю і технікою, участю у навчаннях та бойових діях. Важливою особливістю сучасних бойових дій є постійне зростання частоти множинних та поєднаних поранень, при цьому найбільша увага приділяється насамперед ефективному хірургічному лікуванню та відновленню втрачених функцій на різних етапах медичної евакуації.

У літературі описано особливості перебігу терапевтичної патології у поранених військовослужбовців, проте мало уваги спрямовано на профілактику тривожних та тривожно-депресивних розладів у комбатантів. Якщо цивільне населення має доступ до надання професійної допомоги психотерапевтами та психологами, то комбатанти на тлі вираженого емоційного виснаження можуть починати отримувати допомогу лише у мобільних госпіталях [1].

Проблема ментального здоров'я населення України сьогодні надзвичайно актуальна. Стан хронічного стресу дуже поширений серед українців, які разом з усім світом пережили ковідстрес (цей термін впровадили на тлі пандемії COVID-19), а повномасштабна війна Росії проти України загострила і поглибила стресові відчуття. Особливу категорію людей, в яких відзначається тривалий виснажливий стресовий стан, є військовослужбовці, які беруть безпосередню участь у бойових діях. Саме вони є групою ризику розвитку депресії, тривоги, постстресових розладів тощо.

Війна – один з найпотужніших психосоціальних стресових факторів. На сьогодні основними факторами, що дестабілізують стан ментального здоров'я, є втрата близької людини, втрата житла, джерел існування, проблеми зі здоров'ям (наявність хронічних захворювань та неможливість своєчасного отримання профільної допомоги). Саме тому стрес під час війни має такий потужний вплив на психічне та фізичне здоров'я. Українцям доводиться існувати в умовах стресу вже понад 10 років. З урахуванням пандемії COVID-19, яка так само негативно впливала на психічний та психологічний стан українців,

збільшуючи стрес-опосередковані стани, ми маємо досить серйозні проблеми в реаліях сьогодення.

Ця проблема притаманна як військовослужбовцям та їх родинам, так і цивільному населенню нашої країни. Та саме військовослужбовці, які беруть участь у бойових діях, є найбільшою групою ризику розвитку всіх ускладнень, що спричинені хронічним стресом. І разом з тим, на них ми покладаємо нашу віру і надію на перемогу. Вони боронять нашу державу, ціною власного життя стримують агресора. Тому питання їх ментального здоров'я дуже актуальне сьогодні. Саме від психічного здоров'я наших воїнів залежить їх реакція та правильність прийняття рішення. Чинниками, які впливають на ментальне здоров'я комбатантів, є надмірні фізичні та емоційні перенавантаження, відсутність зв'язку з рідними та інформації щодо їхнього стану, порушення звичайного ритму життя, загострення або поява *de novo* соматичних захворювань. Внаслідок цього у бійців відбувається іноді досить глибоке порушення ментального здоров'я. Основними скаргами серед комбатантів є безсоння, дратівливість, втрата ініціативи, інтересу до себе і навколишніх подій, зниження продуктивності роботи [2].

Проте найпотужнішими психотравмуючими чинниками є бойові дії, втрата побратимів, тривога за рідних та близьких, втрата звичних соціальних зв'язків, особистісні проблеми, страх за власне життя та здоров'я. Саме вони найчастіше залишають після себе психічні розлади, які призводять до емоційного спустошення, зниження емпатії, підвищеної дратівливості, грубих дисциплінарних порушень, зниженні боєздатності, розвитку депресії та постратматичних стресових розладів (ПТСР).

У 2023 році в Україні було проведено опитування GRADUS, за допомогою якого вивчали вплив війни на ментальне здоров'я цивільного населення України в різні періоди [3]. Результати третьої хвилі були оприлюднені в січні 2024 року. Порівняно з 2023 роком збільшилась кількість тих, хто переживає напруженість, страх, гнів, роздратування, безсилля, розчарування, відчай, проте зменшилась частка тих, хто відчуває надію.

Опитані українці оцінюють свій стан як середній. Цей показник є стабільним і тримається на рівні 50–51% протягом останніх півтора року. Проте збільши-

лась кількість респондентів, які визначили стан власного ментального здоров'я як незадовільний (з 9% у 2022 році до 13% у 2024 році). Молодь віком від 25 до 34 років (14%) та особи віком 35–44 (14%) найбільш негативно оцінили свій стан – більше втоми, менше надії. Емоції, які домінують останнім часом у респондентів: втома (46%), напруженість (44%) та надія (31%).

Порівняно з попередніми двома хвилями опитування збільшилась кількість тих, хто переживає напруженість, страх, гнів, роздратування, безсилля, розчарування та відчай. Стурбованість викликає те, що зменшилась частка респондентів, які відчувають надію (з 40% у 2022 році до 31% у 2024 році). Відсоток опитаних, хто переживали стрес останнім часом (77%), залишився таким, як і в 2023 році. Більшість (70%) пов'язують свою тривогу внаслідок хвилювання за безпеку близьких [3].

Дослідження, які проводилися зарубіжними вченими, продемонстрували, що страх війни та поширення бойових дій на територію інших країн притаманний людям, які перебувають далеко від подій, проте відчувають тривожні стани та депресію. Такий страх відчували громадяни Німеччини в першій половині 2022 року [4].

Щодо комбатантів, то значний вплив на їхнє психічне здоров'я мають власне бойові дії, спостереження за стражданнями поранених, втрата побратимів [5].

Окрім зовнішніх чинників великий вплив на ментальне здоров'я справляє наявність захворювань власне у військового. Так, хронічні больові синдроми погіршують психічний стан і спонукають до вживання опіоїдів [6].

Відзначалось, що біль у спині, мігрень і психогенний біль часто пов'язані з підвищеним ризиком суїциду. Аналізуючи вплив інтенсивності болю у ветеранів війни, було виявлено підвищений ризик спроб суїциду, повторні спроби та смерті внаслідок самогубства [7].

Ще однією великою проблемою стрес-опосередкованих станів є артеріальна гіпертензія (АГ). На сьогодні виділяють стрес-індуковану АГ, для якої характерне підвищення артеріального тиску (АТ) під впливом психоемоційного перенапруження [8].

Розвиток АГ військового часу (АГВЧ) зумовлений насамперед впливом стресу воєнного часу. Вона виникає у військових, ветеранів війни та цивільного населення, яке перебувало в зоні бойових дій або змушене було переселитися в інші регіони внаслідок війни. Проблема психоемоційного стресу, СІАГ і АГВЧ набула особливого значення в Україні [9–11].

Дослідження ментального здоров'я колишніх комбатантів встановило, що такі проблеми, як тривожність та депресія, можуть бути спричинені спекою, холодом, надмірними фізичними навантаженнями та незвичними умовами перебування (ще до початку бойових дій). На тлі великої кількості стресових факторів швидко розвиваються когнітивні порушення, особливо ті, що стосуються уваги та оперативної пам'яті [12].

Крім того, когнітивні порушення у військово-службовців також пов'язують з надмірними фізичними навантаженнями. втомою, інсомнією та зміною характеру харчування [13].

Зміни в когнітивній сфері колишніх комбатантів можуть виявлятися через деякий час після дії стресових чинників. Першим проявом буде зниження продуктивності та ефективності виконання професійних завдань військовослужбовцями [14].

Є дані, які підкреслюють взаємозв'язок між посттравматичним стресовим розладом і ризиком зловживання психоактивними речовинами, самогубством, агресією та насильством [15]. Високий рівень психологічного стресу виявлений також у операторів дронів [16, 17].

Отже, враховуючи існуючі дані про наявність тривожних розладів та депресивних станів у комбатантів, ми повинні використовувати кожен нагоду, при огляді лікарем на будь-якому етапі надання медичної допомоги оцінювати стан ментального здоров'я військовослужбовця та своєчасно призначати ефективне та безпечне лікування.

До препаратів першої лінії лікування стресу та тривожності належать СІЗЗС (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІСЗС). Часто в таких клінічних ситуаціях застосовують і трициклічні антидепресанти. Проте великий спектр побічних ефектів (безсоння, зміна маси тіла, надмірне збудження, подовження інтервалу QT, діарея та закрепи) спонукає до пошуку альтернативних лікарських засобів, які можна призначати в реалії сьогодення, оскільки перелік побічних ефектів суттєво впливає на якість життя і недотримання комплаєнтності, що нівелює результати лікування [3].

Питання безпеки застосування будь-яких препаратів у комбатантів – це вкрай важливо з огляду специфіки завдань, які вони виконують.

Вивчаючи багато років властивості ефірних олій лаванди, вдалося створити препарат Silexan® (Лазея), тому сьогодні ми маємо можливість проводити ефективне та безпечне лікування препаратом рослинного походження, гарантуючи високу ефективність та безпечність для лікування стресу та пов'язаного з ним вигорання.

Інноваційний анксиолітик Лазея (олія лаванди Silexan® (*Lavandula angustifolia*) WS® 1265) – німецький рослинний лікарський засіб, що має доведену у клінічних дослідженнях високу ефективність та хороші показники переносимості при субпороговій тривожності, генералізованих тривожних розладах та асоційованих із ними симптомах [18, 19].

Станом на кінець 2020 року було опубліковано результати 14 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (різних фаз), присвячених Silexan® (Лазея), що дозволяє вважати Лазею одним з найбільш вивчених рослинних лікарських засобів для лікування різних видів тривожності й асоційованих із нею клінічних проявів.

Стандартизована олія лаванди Silexan® (Лазея) забезпечує достовірне зменшення тривожності за шкалою Гамільтона за її психічною та соматичною субшкалами, а також за суб'єктивною оцінкою пацієнтів. Silexan® (Лазея) продемонструвала позитивний вплив на якість життя, вираженість депресивних та психосоматичних симптомів, якість сну. Цікаво, що згідно з даними метааналізу рандомізованих контрольованих

клінічних досліджень, на початку досліджень приблизно дві третини пацієнтів страждали на розлади концентрації та пам'яті, але застосування Silexan® (Лазея) сприяло зменшенню тривожності і одночасно вищезазначених когнітивних порушень. Це відповідає даним інших авторів, які зазначають, що на відміну від деяких інших анксиолітиків Silexan® (Лазея) не притаманні центральні депресивні ефекти [20, 21].

Механізми дії Silexan® (Лазея) добре вивчені. Ефективність цього засобу підтверджена в багатьох клінічних дослідженнях, а відсутність таких побічних ефектів, як сповільнення швидкості реакції при виконанні завдань різної складності, надмірної седації, «синдрому відміни» та взаємодії з іншими препаратами, надає можливість проводити лікування тривожних та депресивних розладів у широких верств населення [3].

Анксиолітичний ефект Silexan® (Лазея) відповідає таким найчастіше використовуваним лікарським засобам, як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, але перевершував у своїй ефективності інші засоби на основі лікарських рослин [3].

При застосуванні Silexan® (Лазея) у пацієнтів з генералізованими тривожними станами субпороговою тривожністю та наявними депресивними симптомами було переконливо продемонстровано зменшення кількості хворих, у яких фіксували депресивний настій більше за 50% від початкового рівня. Завдяки застосуванню Silexan® (Лазея) вдалося досягти вираженого антидепресивного ефекту у хворих зі змішаними тривожно-депресивними розладами [22].

Позитивні ефекти Silexan® (Лазея) зумовлені властивостями впливати на синаптичну нейропластичність. Цей механізм дії притаманний більшості антидепресантам, а підвищення щільності синапсів у первинних нейронах гіпокампу додає антидепресивний ефект [23–25].

Silexan® (Лазея) чинить сприятливий клінічно значущий вплив як на тривожні, так і на депресивні симптоми, що підтверджено в клінічних дослідженнях та їхніх метааналізах. На сьогодні фітопрепарати можуть застосовуватися і як самостійне лікування, і доповнювати синтетичні медикаменти.

Отже, Silexan® (Лазея) – фітопрепарат з доведеною ефективністю та високим профілем безпеки, безрецептурний лікарський засіб, що знайшов широке застосування в клінічній практиці.

Розуміючи нагальність і масштаб зазначеної проблеми серед військовослужбовців, особливо у комбатантів, необхідно обов'язково звертати увагу на стан ментального здоров'я наших бійців при зверненні до лікаря з будь-якої причини, навіть тоді, коли активних скарг на поточний момент немає. Це дасть змогу виявляти порушення на більш ранніх етапах та за необхідності призначити лікування. Враховуючи безпечність та ефективність лікарських засобів рослинного походження, нами проведено аналіз впливу препарату Лазея у комбатантів, які зверталися по медичну допомогу недовзі після участі у бойових діях.

Мета дослідження: оцінювання впливу препарату Лазея на стан ментального здоров'я комбатантів в умовах реальних бойових дій.

Мета дослідження передбачає вирішення наступних задач:

1. Проаналізувати стан ментального здоров'я у комбатантів.
2. Визначити ступінь тривожних та депресивних розладів у військовослужбовців, які беруть участь у бойових діях.
3. Оцінити вплив препарату Лазея на тривожні стани комбатантів різного ступеня.
4. Дослідити ефективність та безпечність препарату Лазея при лікуванні депресивних станів в обстежуваних пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 76 військовослужбовців, які проходили лікування на клінічній базі ВМГ 59. Середній термін перебування в зоні бойових дій до надходження у стаціонар становив $5 \pm 1,2$ міс. Середній вік пацієнтів становив $34 \pm 2,1$ року. Соматична патологія була представлена у 31 (40,8%) комбатанта АГ I–II стадії із 1–2 ступенем підвищення АТ. Середні показники «офісного» систолічного АТ становили $156,5 \pm 7,4$ мм рт.ст, а середні показники «офісного» діастолічного АТ – $92,6 \pm 4,4$ мм рт.ст.

Для виявлення наявності тривоги/депресії, а також ступеня їх вираженості ми використовували шкалу HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), яка є стандартом для оцінки показників ментального здоров'я. Госпітальна шкала HADS розроблена A. S. Zigmond та R. P. Snaith (1983) з метою визначення та оцінки тяжкості симптомів депресії і тривоги в умовах загальноомедичної практики. Переваги шкали HADS полягають у простоті застосування та обробки, що дозволяє рекомендувати її до використання для первинного виявлення тривоги та депресії. Наявність у пацієнта ≥ 8 балів діагностували як субклінічно виражену тривогу і/або депресію, ≥ 11 балів – клінічно виражену тривогу та/або депресію [26].

Усім комбатантам проводили опитування за шкалою HADS. Аналіз даних опитування свідчить, що в усіх обстежуваних наявне порушення ментального здоров'я різного ступеня вираженості. У 49 військовослужбовців виявлено тривожні розлади, а тривожно-депресивні мали 27 комбатантів.

Протягом 10 днів пацієнти отримували препарат Лазея за 30 хв до сну згідно з інструкцією до застосування. Оцінку результатів проводили на 5-й та 10-й дні лікування.

Статистичне оброблення проводили із застосуванням програми Microsoft Excel 2007 та стандартного статистичного пакета STATISTICA 6.0. Оцінку достовірності відмінностей середніх величин для непов'язаних вибірок виконували за критеріями Стьюдента і Манна–Уїтні, для пов'язаних – за відповідними критеріями Стьюдента і Вілкоксона. Для оцінювання різниці між двома умовами (або двома популяціями) використовували тест Манна–Уїтні, який призначений для використання даних з двох окремих вибірок. Для рангових змінних взаємозв'язок визначали за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

Таблиця 1

Поширеність та структура тривожних станів серед обстежуваних, n (%)

Показник	n=76
Норма (0–7 балів)	0
Субклінічна тривога (8–10 балів)	8 (10,5)
Клінічна тривога (> 11 балів)	68 (89,5)

Таблиця 2

Частота виявлення депресивних станів та їхня структура серед військовослужбовців, які перебували в зоні бойових дій, n (%)

Показник	n=76
Норма (0–7 балів)	40 (52,6)
Субклінічна тривога (8–10 балів)	25 (32,9)
Клінічна тривога (> 11 балів)	11 (14,5)

Під час проведення дослідження дотримувалися законодавчих норм, вимог щодо проведення клінічних (біомедичних) досліджень, зокрема Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні засади проведення медичних досліджень за участю людини як суб'єкту» (№990_005, в редакції від 01.10.2008), Настанови з належної клінічної практики (СРМР/ІСН/135/95 (Е6)), Настанови з проведення клінічних досліджень МОЗ України «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008), а також принципів біоетики згідно з Типовим положенням про комісії з питань етики при лікувальних закладах, у яких проводять клінічні випробування (Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження було виявлено, що переважна більшість (89,5%) комбатантів мали клінічно виражену тривогу (> 11 балів за шкалою HADS) і лише 10,5% мали субклінічні прояви тривоги (8–10 балів за шкалою HADS) (табл. 1, рис. 1).

Результати оцінювання показників депресивних станів продемонстрували, що у більшості комбатантів (52,6%) були відсутні ознаки депресивних станів. Лише 14,5% респондентів мали клінічно виражену депресію, а субклінічні прояви було зафіксовано у 32,9% опитуваних (табл. 2, рис. 2).

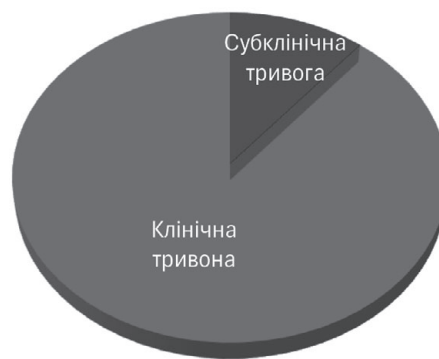


Рис. 1. Структура тривожних станів у комбатантів

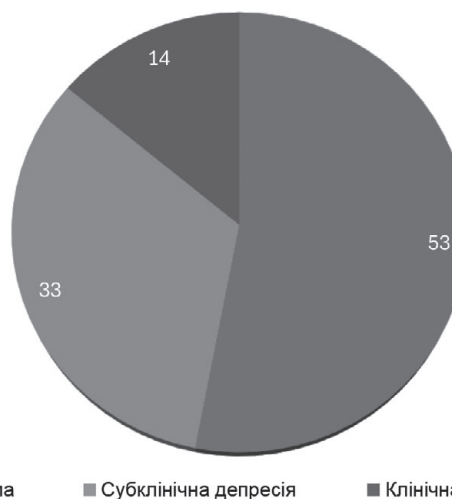


Рис. 2. Структура депресивних станів, виявлених у комбатантів

Для лікування порушень ментального здоров'я призначали лікарський засіб Лазея щодня за 30 хв до сну. Результати лікування оцінювали в динаміці на 5-й та 10-й дні лікування за тестом HADS.

Аналіз отриманих даних виявив зміни ($p < 0,001$) показників середнього рівня як тривоги, так і депресії, на 5-й та 10-й день застосування лікарського засобу порівняно з даними до лікування.

Якщо до початку лікування клінічну тривогу відчували 89,5% обстежених, то на 5-й день – лише 9,2% ($p < 0,001$), а на 10-й день ознаки клінічної тривоги виявлено не було. Рівень тривоги в динаміці ліку-

Таблиця 3

Розподіл обстежених хворих за рівнем тривоги за шкалою HADS у динаміці лікування препаратом Лазея, n (%)

Показник	До лікування, n=76	На 5-й день лікування, n=76	На 10-й день лікування, n=76	p
Норма (0–7 балів)	0	27 (35,5)	71 (93,4)	$P_{2-3} < 0,001^*$
Субклінічна тривога (8–10 балів)	8 (10,5)	42 (55,3)	5 (6,6)	$P_{1-2} < 0,001^*$ $P_{2-3} < 0,001^*$
Клінічна тривога (> 11 балів)	68 (89,5)	7 (9,2)	0	$P_{1-2} < 0,001^*$
Рівень тривоги за HADS Me (25%; 75%)	18,0 (16,0; 22,0)	12,5 (11,0; 14,0)	7,5 (5,0; 9,0)	$< 0,05$

Примітки: p – розбіжності між групами за критерієм Манна–Уїтні (U); * – розбіжності між розподілом за критерієм χ^2 Пірсона

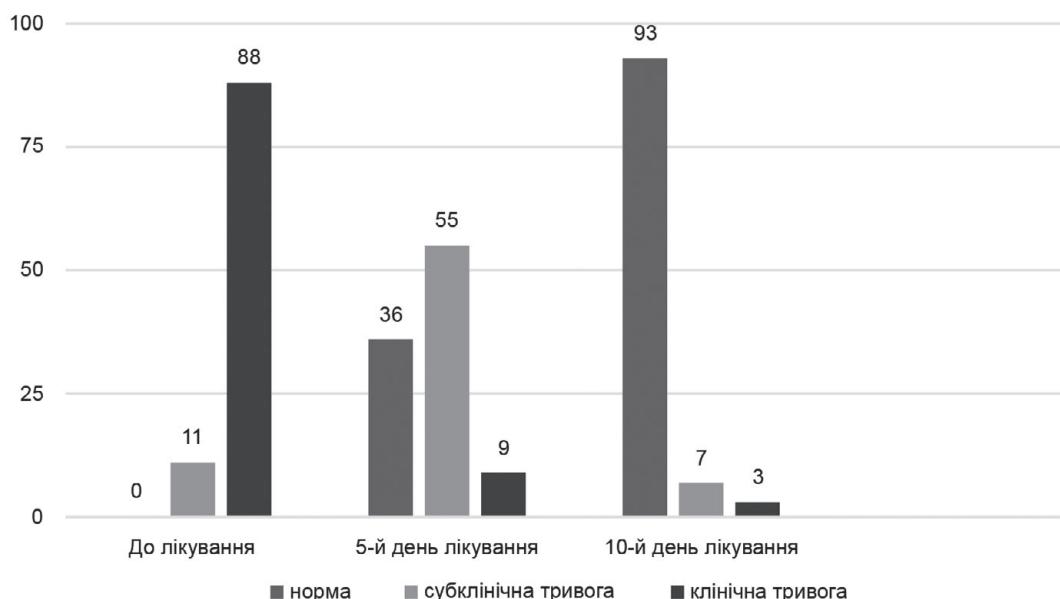


Рис. 3. Розподіл обстежених хворих за рівнем тривоги за шкалою HADS у динаміці лікування препаратом Лазея (%)

вання вірогідно зменшився з 18,0 до 7,5 ($p < 0,001$). І лише 6,6% пацієнтів відчували субклінічну тривогу після 10 днів лікування.

Прояви депресії до початку лікування були виявлені у достовірно меншій кількості комбатантів – 47,4% з переважанням ознак субклінічної депресії – 32,9%. У динаміці застосування препарату на 10-й день спостереження ознак клінічної депресії не було виявлено у жодного комбатанта, а прояви субклінічної депресії реєстрували лише у 6,6% респондентів ($p < 0,001$). Відсутність ознак депресії реєстрували у 93,4% комбатантів (табл. 4).

Слід зазначити, що серед обстежених комбатантів у 31 (40,8%) була наявна АГ I–II стадії з 1–2 ступенем підвищення АТ. Водночас було встановлено сильний прямий корелятивний зв'язок між показником рівня підвищення АТ та показником клінічної тривоги ($r = 0,65$; $p < 0,001$). На тлі лікування препаратом Лазея знижувались рівень тривоги та показники АТ ($r = 0,51$; $p < 0,001$).

Наведені дані, на наш погляд, можуть бути обумовлені як систематичним вживанням антигіпертензивної терапії в умовах стаціонарного лікування, так і ефектами препарату.

Отже, встановлено, що у комбатантів, які надходять на стаціонарне лікування безпосередньо із зони



Рис. 4. Оцінка пацієнтами переносимості препарату Лазея

бойових дій, наявні як тривожні, так і депресивні розлади різного ступеня вираженості. Враховуючи отримані дані, рекомендовано якнайшвидше, за першої можливості, проводити оцінку ментального здоров'я військовослужбовців та надавати лікування.

Таблиця 4

Розподіл обстежених хворих за рівнем депресії за шкалою HADS у динаміці лікування препаратом Лазея, n (%)

Показник	До лікування, n=76	На 5-й день лікування, n=76	На 10-й день лікування, n=76	p
Норма (0–7 балів)	40 (52,6)	64 (84,2)	71 (93,4)	< 0,001*
Субклінічна депресія (8–10 балів)	25 (32,9)	10 (13,2)	5 (6,6)	< 0,001*
Клінічна депресія (> 11 балів)	11 (14,5)	2 (2,6)	0	< 0,001*
Рівень депресії за HADS Me (25%; 75%)	12,5 (9,0; 15,0)	8,5 (5,0; 11,0)	5,0 (4,0; 9,0)	< 0,001

Примітки: p – розбіжності між групами за критерієм Манна–Уїтні (U); * – розбіжності між розподілом за -критерієм χ^2 Пірсона

Переносимість препарату була оцінена переважно як відмінна. Побічних ефектів, які б потребували відміни препарату, не зареєстровано. За суб'єктивною оцінкою хворих переносимість препарату Лазея була відмінною у 69 (90,8%) пацієнтів та хорошою – у 7 (9,2%) обстежуваних (рис. 4).

ВИСНОВКИ

1. Виявлено значні порушення показників ментального здоров'я у комбатантів, які поступають на лікування із зони бойових дій.

2. Оцінюючи структуру порушень, встановлено, що домінуючим станом є клінічно виражена тривога, яка спостерігалася у 89,5% респондентів, та значно

менший відсоток (10,5%) пацієнтів з ознаками субклінічної тривоги.

3. Аналізуючи показники депресивних станів, визначено, що 52,6% пацієнтів не мали проявів депресії. Субклінічна депресія відзначалася у 32,9%, а клінічна – у 14,5% респондентів.

4. Після проведення лікування рослинним лікарським засобом Лазея виявлено зниження показників середнього рівня як тривоги, так і депресії на 5-й та 10-й день застосування препарату порівняно з даними до лікування ($p < 0,001$).

5. Переносимість препарату Лазея відзначена як відмінна у 90,8%. Відміни препарату на тлі поодиноких транзиторних побічних ефектів не було.

Відомості про авторів

Верба Андрій В'ячеславович – д-р мед. наук, проф., Головна інспекція Міністерства оборони України, м. Київ; тел.: (066) 406-04-72. *E-mail: 27verba@ukr.net*

ORCID: 9000-0002-9661-3084

Селюк Ольга Вікторівна – канд. мед. наук, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0001-9597-1165

Романяк Ростислав Михайлович – Військова частина А0206; тел.: (067) 799-16-85. *E-mail: romanyakromy97@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-7222-7062

Воробйов Костянтин Євгенович – Військова частина А0206; тел.: (095) 462-18-70. *E-mail: vorobiov.for.work.purposes@gmail.com*

ORCID: 0009-0001-6997-4810

Казмірчук Катерина Анатоліївна – Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; тел.: (066) 210-09-68. *E-mail: kazmirchukkaterina@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-8422-7342

Information about authors

Verba Andriy V. – MD, PhD, DSc, Professor, Main Inspectorate of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv; tel.: (066) 406-04-72. *E-mail: 27verba@ukr.net*

ORCID: 9000-0002-9661-3084

Seliuk Olha V. – MD, PhD, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0001-9597-1165

Romaniak Rostyslav M. – MD, Military unit A0206; tel.: (067) 799-16-85. *E-mail: romanyakromy97@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-7222-7062

Vorobyov Konstantin Ev. – MD, Military unit A0206; tel.: (095) 462-18-70. *E-mail: vorobiov.for.work.purposes@gmail.com*

ORCID: 0009-0001-6997-4810

Kazmirchuk Kateryna A. – National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Kyiv; tel.: (066) 210-09-68. *E-mail: kazmirchukkaterina@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-8422-7342

ПОСИЛАННЯ

- Selyuk M, Bychkova S, Kozochok M, Levkin I, Taranukhin S, Bondarchuk A, et al. Thromboembolism of small branches of the pulmonary artery as a result of combat trauma: review of the literature and analysis of a clinical case. *Fam Med Eur Pract.* 2024;(2):62-7. doi: 10.30841/2786-720X.2.2024.30 7536.
- Hrytsevich TL, Guzenko IM, Kapinus OS, Matsevko TM, Romanushyn AM. *Battle psychology: a manual.* Lviv; 2017. 352 p.
- Strelchuk L. Possibilities of herbal medicines in the treatment of anxiety disorders and increasing of stress resistance. *Health of Ukraine in the 21st century.* 2023;547(11):10-1.
- Hajek A, Kretzler B, König HH. Fear of war and mental health in Germany. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2023;58(7):1049-54. doi: 10.1007/s00127-022-02394-9.

- Currier JM, Holland JM, Drescher K, Foy D. Initial psychometric evaluation of the Moral Injury Questionnaire--Military version. *Clin Psychol Psychother.* 2015;22(1):54-63. doi: 10.1002/cpp.1866.
- Racine M. Chronic pain and suicide risk: A comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;(87):269-80. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.020.
- Ashrafioun L, Kane C, Bishop TM, Britton PC, Pigeon WR. The Association of Pain Intensity and Suicide Attempts Among Patients Initiating Pain Specialty Services. *J Pain.* 2019;20(7):852-9. doi: 10.1016/j.jpain.2019. 01.012.
- Kovalenko VM, Herausgeber. *Stress und kardiovaskuläre Erkrankungen im Kriegszustand.* Kyiv; 2022. 272 p.
- Koval SM, Riezniak LA, Starchenko TG. Anxiety-depressive disorders in patients

- with arterial hypertension who were in a combat zone. *Ukr Ther J.* 2023;(2):34-9. doi: 10.30978/UTJ2023-2-34.
- Bronze L. War, hypertension and post traumatic stress disorder. A personal experience. *Blood Press.* 2022;31(1):225-7. doi: 10.1080/08037051.2022.211 8661.
- Howard JT, Sosnov JA, Janak JC, Gundlapalli AV, Pettey WB, Walker LE, et al. Associations of Initial Injury Severity and Posttraumatic Stress Disorder Diagnoses With Long-Term Hypertension Risk After Combat Injury. *Hypertension.* 2018;71(5):824-32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.1 17.10496.
- Martin K, McLeod E, Périard J, Rattray B, Keegan R, Pyne DB. The Impact of Environmental Stress on Cognitive Performance: A Systematic Review. *Hum Factors.* 2019;61(8):1205-46. doi: 10.1177/0018720819839817.
- Martin K, Périard J, Rattray B,

- Pyne DB. Physiological Factors Which Influence Cognitive Performance in Military Personnel. *Hum Factors.* 2020;62(1):93-123. doi: 10.1177/0018720819841757.
- Flood A, Keegan RJ. Cognitive Resilience to Psychological Stress in Military Personnel. *Front Psychol.* 2022;(13):809003. doi: 10.3389/fpsyg.2022.8090 03.
- Oster C, Morello A, Venning A, Redpath P, Lawn S. The health and wellbeing needs of veterans: a rapid review. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):414. doi: 10.1186/s12888-017-1547-0.
- Armour C, Ross J. The health and well-being of military drone operators and intelligence analysts: a systematic review. *Mil Psychol.* 2017;(29):83-98. doi: 10.1037/mil0000149.
- Chapa JO. Remotely piloted aircraft, risk, and killing as sacrifice: the cost of remote warfare. *J Mil-*

ЛАЗЕЯ ТВІЙ ЗАХИСТ ВІД РУЙНІВНОЇ СИЛИ ТРИВОГИ!



- ✓ рослинний анксиолітик (Silexan® WS 1265)¹
- ✓ лікарський німецький препарат для лікування легких і помірних форм тривожних розладів¹
- ✓ ефективність співставна з пароксетином², лоразепамом³, діазепамом⁴, прегабаліном⁴
- ✓ високий профіль безпеки²⁻⁴
- ✓ без формування залежності та без звикання²⁻⁴
- ✓ без надмірної седатії вдень²⁻⁴
- ✓ 1 капсула на добу¹



Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Лазея Р.П. UA/18973/01/01 від 01.10.2021 до 01.10.2026 р. 2. Kasper S. et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder – a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17:859–869. 3. Woelk H., Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the lavender oil preparation Silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder *Phytomedicine* 2010;17:94–99. 4. Schuwald AM, No'Idner M, Wilmes T, Klugbauer N, Leuner K, et al. (2013) Lavender Oil-Potent Anxiolytic Properties via Modulating Voltage Dependent Calcium Channels. *PLoS ONE* 8(4): e59998. doi:10.1371/journal.pone.0059998

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Лазея, 1 капсула містить 80 мг олії лаванди Silexan® (*Lavandula angustifolia*) WS® 1265, по 14 капсул у блістері. по 1, 2 або 4 блістери в упакуванні. Р.П. UA/18973/01/01 термін дії з 01.10.2021 по 01.10.2026 р. Є протипоказання та побічні дії. Інформацію подано скорочено. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість лікарського засобу, будь ласка, надсилайте листа на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com.

Ексклюзивний дистриб'ютор в Україні ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30-А, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075, тел.: (044) 401-81-03.

Виробник:
Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина

Ексклюзивний представник в Україні:
«Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія



- tary Ethics. 2017;(16):256-71. doi: 10.1080/15027570.2018.1440501.
18. Kasper S, Muller WE, Volz HP, Moller HJ, Koch E, Dienel A. 2018. Silexan® in anxiety disorders: clinucal data and pharmacological background. World J Biol Psychiatr. 2018;(19):412-20. doi: 10.1080/15622975.2017.1331046.
19. Moller HJ, Volz HP, Dienel A, Schlafke S, Kasper S. Efficacy of Silexan® in subthreshold anxiety: meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials. Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci. 2019;269:183-93. doi: 10.1007/s00406-017-0852-4.
20. Seifritz E, Schlafke S, Holsboer-Trachsler E. Beneficial effects of Silexan® on sleep are mediated by its anxiolytic effect. J Psychiat Res. 2019;115:69-74. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.013.
21. Seifritz E, Möller HJ, Volz HP, Müller WE, Hopyan T, Wacker A, et al. No Abuse Potential of Silexan in Healthy Recreational Drug Users: A Randomized Controlled Trial. Int J Neuropsychopharmacol. 2021;24(3):171-80. doi: 10.1093/ijnp/pyaa064.
22. Dold M, Bartova L, Volz HP, Seifritz E, Möller HJ, Schläpke S, et al. Efficacy of Silexan in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2023;273(7):1615-28. doi: 10.1007/s00406-022-01547-w.
23. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. Nat Med. 2016;22(3):238-49. doi: 10.1038/nm.4050.
24. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. Lancet Psychiatry. 2017;4(5):409-18. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30015-9.
25. Friedland K, Silani G, Schuwald A, Stockburger C, Koch E, Nöldner M, et al. Neurotrophic Properties of Silexan, an Essential Oil from the Flowers of Lavender-Preclinical Evidence for Antidepressant-Like Properties. Pharmacopsychiatry. 2021;54(1):37-46. doi: 10.1055/a-1293-8585.

Стаття надійшла до редакції 01.10.2024. – Дата першого рішення 07.10.2024. – Стаття подана до друку 08.11.2024

Інфекції та спектр збудників у пацієнтів зі злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки

В. П. Романюк^{1,2}, О. Г. Котенко², Г. А. Соловйова^{1,2}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ

Злоякісна пухлина є незалежним фактором ризику розвитку інфекції ділянки хірургічного втручання (ІДХВ), а ризик післяопераційних ускладнень у хворих вище у 3 рази, ніж у хворих без злоякісного процесу. На жаль, навіть при ідеальному дотриманні правил асептики та антисептики контамінація операційної рани є неминучою під час оперативного втручання. У хворих зі злоякісними пухлинами печінки інфікування може бути спричинене злоякісною обструкцією, застоєм жовчі, передопераційними маніпуляціями на жовчних шляхах (дренування або стентування). **Мета дослідження:** аналіз спектра бактеріальних інфекцій та їх збудників у пацієнтів з первинними злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів з обструкцією останніх порівняно з хворими без обструкції жовчовивідних шляхів після обширних резекцій печінки (ОРП).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 70 статистично однорідних за віком та статтю пацієнтів: 32 – з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) та 38 – з холангіокарциномою (ХК). Хворих було розподілено на групи. До 1-ї (основної) групи увійшли 35 пацієнтів з первинними пухлинами печінки після ОРП з біліарною обструкцією, до 2-ї (контрольної) групи – 35 пацієнтів з первинними пухлинами печінки після ОРП без біліарної обструкції. Вік хворих становив $61,2 \pm 10,7$ року та $64,5 \pm 11,4$ року відповідно по групах. Для встановлення діагнозу та ускладнень, які виникали у пацієнтів після оперативного втручання, були використані об'єктивні дані, лабораторні та інструментальні дослідження. **Результати.** У пацієнтів із ГЦК та ХК з біліарною обструкцією після ОРП інфекційні ускладнення виникали у 100% випадків на відміну від пацієнтів із ГЦК та ХК без біліарної обструкції (контрольна група).

У хворих після ОРП фіксували опортуністичні мікроорганізми, які були представлені достатньо широким спектром грамнегативних та грампозитивних бактерій. У пацієнтів з ГЦК та ХК з біліарною обструкцією після ОРП достовірно частіше зустрічались пневмонія (17,1% випадків), холангіт (14,3%), ІДХВ (28,6%), ІДХВ у поєднанні з холангітом (11,4%), ІДХВ у поєднанні з інфекціями центрального кровообігу (11,4%).

Висновки. Результати дослідження бажано використовувати для розроблення стратегії щодо зниження післяопераційних бактеріальних ускладнень і в майбутньому – додаткових фінансових витрат після проведення ОРП.

Ключові слова: злоякісні пухлини, біліарна обструкція, обширні резекції печінки, спектр збудників.

Infections and Infections and spectrum of pathogens in patients with malignant tumors of the liver and biliary tract with biliary obstruction after extensive liver resections

V. P. Romaniuk, O. G. Kotenko, G. A. Solovyova

A malignant tumor is an independent risk factor for the development of surgical site infections (SSIs), and the risk of post-operative complications in patients is 3 times higher than in patients without a malignant process. Unfortunately, even with perfect adherence to the rules of asepsis and antiseptics, the contamination of the surgical wound is inevitable during surgery. In patients with malignant liver tumors the infection can be caused by malignant obstruction, bile stasis, preoperative manipulations of the biliary tract (drainage or stenting).

The objective: to analyze the spectrum of bacterial infections and their pathogens in patients with primary malignant tumors of the liver and biliary tract with obstruction of the biliary tract compared to patients without obstruction of the biliary tract after extended liver resections (ELRs).

Materials and methods. 70 statistically homogeneous patients in terms of age and gender took part in the study: 32 persons with hepatocellular carcinoma (HCC) and 38 persons with cholangiocarcinoma (CC). Patients were divided into groups. The 1st (main one) group included 35 patients with primary liver tumors after ELRs with biliary obstruction, the 2nd (control one) group included 35 patients with primary liver tumors after ELRs without biliary obstruction. The age of the patients was 61.2 ± 10.7 years and 64.5 ± 11.4 years, respectively. Objective data, laboratory and instrumental examinations were used to establish the diagnosis and complications that occurred in patients after surgery.

Results. In patients with HCC and CC with biliary obstruction after ELRs (main group) the infectious complications occurred in 100% of cases, versus to patients with HCC and CC without biliary obstruction (control group).

Opportunistic microorganisms, which were represented by a sufficiently wide spectrum of gram-negative and gram-positive bacteria, were determined in patients after ELRs. Pneumonia (17.1% of cases), cholangitis (14.3%), SSIs (28.6%), SSIs com-

bined with cholangitis (11.4%), and SSIs in combination with infections of the central circulation (11.4%) were significantly more common in patients with HCC and CC with biliary obstruction after ELRs.

Conclusions. The results of the study should be used to develop a strategy to reduce postoperative bacterial complications and additional financial costs after ELRs in the future.

Keywords: malignant tumors, biliary obstruction, extensive liver resections, spectrum of pathogens.

Наявність злоякісної пухлини є незалежним фактором ризику розвитку інфекції ділянки хірургічного втручання (ІДХВ), а ризик інших післяопераційних ускладнень у таких хворих вище у 3 рази, ніж у пацієнтів без злоякісного процесу (74,1% проти 25,9%) [1–3]. Навіть при ідеальному дотриманні вимог асептики та антисептики бактеріальна контамінація операційної рани є неминучою під час оперативного втручання. У 80–90% випадків спостерігається обсіменіння рани різноманітною мікрофлорою, найчастіше *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативними стафілококами, *Enterococcus spp.* та *Escherichia coli*. При контамінації > 10⁵ мікроорганізмів на 1 г тканини в зоні операції ризик хірургічної ранової інфекції значно зростає. Особливе значення мають властивості мікроорганізмів: їхня здатність викликати інвазію, продукувати токсини (характерно для грамнегативних мікроорганізмів), прикріплюватися та виживати у тканинах господаря (характерно для грампозитивних мікроорганізмів) [4–6].

Основними осередками інфекції у хворих з первинними злоякісними та метастатичними пухлинами печінки є ІДХВ, перитоніт, висхідний холангіт з або без бактеріємії, панкреатит, піддіафрагмальний абсцес, абсцес печінки [7–9]. Відомі дослідження частоти інфекційних процесів та їх збудників у хворих з обструкцією жовчовивідних шляхів і без неї, але істотним недоліком цих робіт є недостатня кількість пацієнтів та неоднорідність груп за нозологічною формою [9–12]. Так, наприклад, у роботі D. Y. Ruan et al. [12] досліджено частоту інфекційних ускладнень після оперативних втручань на жовчовивідних шляхах у 24 пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою, у 5 – з холангіокарциномою, у 13 – з раком головки підшлункової залози, у 5 – з раком великого сосочка дванадцятипалої кишки, у 3 – із стриктурою кишечника.

Мета дослідження: аналіз спектра бактеріальних інфекцій та їх збудників у пацієнтів з первинними злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів з обструкцією жовчовивідних шляхів по-

рівняно з пацієнтами без обструкції жовчовивідних шляхів після обширних резекцій печінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 32 пацієнти з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) та 38 – з холангіокарциномою (ХК). Учасників дослідження було розподілено на дві групи.

До 1-ї (основної) групи увійшли 35 пацієнтів з первинними пухлинами печінки після обширних резекцій печінки з біліарною обструкцією. До 2-ї (контрольної) групи включено 35 пацієнтів з первинними пухлинами печінки після обширних резекцій печінки без біліарної обструкції.

Пацієнти обох груп були статистично однорідні за віком та статтю. Середній вік пацієнтів 1-ї групи становив 61,2 ± 10,7 року, 2-ї групи – 64,5 ± 11,4 року (табл. 1).

Розподіл пацієнтів за варіантами резекцій печінки наведений у табл. 2.

Пацієнти були статистично однорідні за варіантами виконаних оперативних втручань.

Критерії включення в дослідження:

- пацієнти чоловічої та жіночої статі віком 18–75 років;
- гістологічне підтвердження ГЦК або ХК;
- пухлина, яка потребує резекції ≥ 3 сегментам.

Критерії виключення з дослідження:

- рецидиви ГЦК або ХК;
- гостра бактеріальна інфекція протягом 4 тиж до гепатектомії;
- резекція печінки у поєднанні з резекцією інших органів черевної порожнини, окрім жовчного міхура;
- інвазія ворітної вени та перитонеальні метастази;
- хірургічні втручання шляхом комбінації резекції і радіочастотної абляції;
- повторна резекція печінки, попереднє лікування ГЦК (наприклад, трансартеріальна хіміоемболізація або хіміотерапія);
- пухлини, які потребують комбінованої гепатектомії та термічної абляції.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів по групах та за віком

Показник	1-а група		2-а група		P _{1,2}
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Вік, роки					
31–60	20	57,1	14	40,0	0,34
61–75	13	37,1	19	54,3	0,35
76–79	2	5,7	2	5,7	1,00
Стать					
Чоловіки	19	54,3	17	48,6	0,95
Жінки	16	45,7	18	51,4	0,95
Первина пухлина					
ГЦК	7	20,0	25	71,4	0,04
ХК	28	80,0	10	28,6	0,05

Примітки: ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома; ХК – холангіокарцинома.

Розподіл пацієнтів по групах за варіантами резекцій печінки

Варіанти резекцій	1-а група		2-а група		P _{1,2}
	Абс. число	%	Абс. число	%	
ПГЕ	5	14,3	1	2,9	0,64
РПГЕ	3	8,6	1	2,9	0,82
ПГЕ+ТКЛЕ	3	8,6	1	2,9	0,82
ПГЕ+ХЕ+ЛЕ	4	11,4	1	2,9	0,73
ПГЕ+ТКЛЕ+РГХ	2	5,7	1	2,9	0,93
ПГЕ+ТКЛЕ+РПЖП+ХЕ	2	5,7	2	5,7	1,00
ПГЕ+ТКЛЕ+РГХ+ХЕ	2	5,7	2	5,7	1,00
ПГЕ+ТКЛЕ+РГХ+ХЕ+РЛЕ	1	2,9	3	8,6	0,82
ЛГЕ+ТКЛЕ	2	5,7	3	8,6	0,80
РЛГЕ+ЛЕ	1	2,9	2	5,7	0,93
ЛГЕ+ТКЛЕ+РЛЕ	1	2,9	2	5,7	0,93
ЛГЕ+ТКЛЕ+РПЖП	1	2,9	4	11,4	0,73
ЛГЕ+ТКЛЕ+РПЖПК+ЛЕ	1	2,9	2	5,7	0,93
ЛГЕ+ТКЛЕ+ХЕ+ЛЕ	5	14,3	2	5,7	0,86
ЛГЕ+ТКЛЕ+РГСА+РЛЕ	1	2,9	1	2,9	1,00
ЛГЕ+ТКЛЕ+РГХ+ХЕ+РЛЕ	1	2,9	7	20,0	0,59

Примітки: 1-а група – пацієнти без біліарної обструкції, 2-а група – пацієнти з біліарною обструкцією, ПГЕ/ЛГЕ – правобічна/лівобічна гепатектомія; РПГЕ/РЛГЕ – розширена ПГЕ/ЛГЕ; ТКЛЕ – тотальна каудальна лобектомія; ЛЕ – лімфаденектомія по Y.Nituga; РЛЕ – розширена ЛЕ; ХЕ – холецистектомія; РГХ – резекція гепатікохоледоха; РПЖП – резекція позапечінкових жовчних проток; РПЖПК – РПЖП та конфлюенса; РГСА – резекція гепатікоєюноанастомоза.

Для встановлення діагнозу та ускладнень, які виникали у пацієнтів після оперативного втручання, були використані об'єктивні дані, лабораторні та інструментальні дослідження. Усім пацієнтам виконували загальний клінічний аналіз крові за допомогою автоматичного гематологічного аналізатору «Sismex XS 500i». Для виконання біохімічних лабораторних досліджень, а саме – аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гама-глутаматтрансферази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, білірубину загального та прямого, холінестерази, креатиніну, сечовини, сечової кислоти, альбуміну, С-реактивного протеїну використовували біохімічний аналізатор «Respons 920», для дослідження системи гемостазу – коагулометр «Sismex SA-660», для визначення рівня прокальцитоніну аналізатор «miniVIDAS», сумарних антитіл до вірусу гепатиту С – прилад ARCHITECT i1000SR, HBsAg електрехемілюмінесцентний автоматичний аналізатор «Immulate 2000».

Ультразвукові дослідження виконували за допомогою ультразвукової системи Siemens Sequoia, магнітно-резонансну томографію (МРТ) – за допомогою Siemens Magnetom Vida, мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) – за допомогою Siemens Somatom Go. Up. Специфічним методом було мікробіологічне обстеження з посівами на відповідні середовища зразків сечі, мокрот, жовчі, зразків з рани.

Посів зразків з ран виконували на такі поживні середовища: 2 чашки колумбійського агару з 5% баранячої крові (Graso, Польща), середовище Ендо (Фармактив, Україна), жовтково-сольовий агар з манітом (Biomerieux, Франція), ентерококагар (Фармактив, Україна), агар Сабуро (Biomerieux, Франція) та у пробірку з тіогліколевим середовищем з ризазурином (Biomerieux, Франція).

Одну чашку з колумбійським агаром з 5% баранячої крові та посіви на інші середовища інкубували у звичайній атмосфері при температурі + 37 °С протягом 24–48 год залежно від виду середовища. Другу чашку колумбій-

ського агару з 5% баранячої крові інкубували в анаеробних умовах (Gene Vox із газогенеруючим пакетом Анаеро (Biomerieux, Франція) при температурі + 37 °С. Анаеробні умови контролювали за допомогою індикаторної смужки (Biomerieux, Франція). Тіогліколеве середовище інкубували у звичайній атмосфері при температурі + 37 °С до 10 діб.

Посів крові. У флакони для культивування аеробних мікроорганізмів BacT/ALERT FA Plus та анаеробних мікроорганізмів BacT/ALERT FN Plus вносили по 5 мл крові. Флакони інкубували у приладі BacT/ALERT 3D 120 (Biomerieux, Франція) до 10 діб. За наявності росту мікроорганізмів робили висіви культуральної рідини на колумбійський агар з 5% баранячої крові (Graso, Польща). Посіви із флаконів для аеробів інкубували у звичайній атмосфері при температурі + 37 °С, для анаеробів – у контрольованих анаеробних умовах (Gene Vox із газогенеруючим пакетом Анаеро (Biomerieux, Франція) при температурі + 37 °С. Посіви інкубували 24 год, за відсутності росту інкубацію продовжували до 48 год.

Посів жовчі. Кожну порцію жовчі сіяли на однаковий набір поживних середовищ: колумбійський агар з 5% баранячої крові (Graso, Польща), середовище Ендо (Фармактив, Україна), жовтково-сольовий агар з манітом (Biomerieux, Франція), ентерокок агар (Фармактив, Україна), SS-агар (шигела-сальмонела агар, (Biomerieux, Франція), агар Сабуро (Biomerieux, Франція). Після посіву на щільні поживні середовища залишки жовчі зливали в одну пробірку, перемішували та сіяли у селенітовий бульйон. Посіви інкубували при температурі + 37 °С протягом 24–48 год залежно від виду середовища. Селенітовий бульйон інкубували при температурі + 37 °С протягом 18 год, після інкубації робили висів на SS-агар.

Зразки **мокротиння, сечі** сіяли на колумбійський агар з 5% баранячої крові (Graso, Польща), середовище Ендо (Фармактив, Україна), жовтково-сольовий агар з манітом (Biomerieux, Франція), ентерококагар (Фар-

мактив, Україна), агар Сабуро (Biomérieux, Франція). Посіви інкубували при температурі + 37 °С протягом 24–48 год залежно від виду середовища.

Ідентифікацію культур мікроорганізмів у разі росту на поживних середовищах проводили за допомогою маспектрометричного аналізатора Vitek MS (Biomérieux, Франція) з технологією MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight, часопролітна матрикс-асоційована десорбція/іонізація) [13, 14].

Статистичне оброблення кількісних показників було проведено з використанням Microsoft Excel 2010 (номер ліцензії 02260-018-0000106-48794) і Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909E415822FA) з визначенням середнього арифметичного (M), середньої похибки (m), критерію Стьюдента.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.) та «Конвенції Ради Європи щодо прав людини та біомедицини» у рамках дисертацій-

ного дослідження. Дослідження схвалено експертною комісією з питань етики Універсальної клініки «Оберіг». Усі пацієнти входили до дослідження лише після поінформованої письмової згоди на проведення запланованих клінічних, радіологічних та лікувальних заходів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів 1-ї групи після обширних резекцій печінки фіксували такі інфекційні ускладнення:

- холангіт,
- пневмонія,
- інфекції верхніх дихальних шляхів,
- ІДХВ,
- ІДХВ у поєднанні з холангітом,
- інфекції ділянки хірургічного втручання у поєднанні з інфекціями центрального кровообігу,
- інфекції сечових шляхів.

Таблиця 3

Частота інфекційних ускладнень після обширних резекцій печінки

Ускладнення	1-а група		2-а група		P12
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Інфекції верхніх дихальних шляхів	3	8,6	1	2,9	0,06
Пневмонія	6	17,1	1	2,9	0,03*
Холангіт	5	14,3	1	2,9	0,04*
ІДХВ	10	28,6	5	14,3	0,03*
ІДХВ з холангітом	4	11,4	—	—	0,05*
ІДХВ з інфекціями центрального кровообігу	4	11,4	—	—	0,05*
Інфекції сечових шляхів	3	8,6	1	2,9	0,06
Усього ускладнень	35	100,0	9	25,7	0,03*

Примітки: * – відмінність між групами достовірна; ІДХВ – інфекція ділянки хірургічного втручання.

Таблиця 4

Мікроорганізми, які були виділені у пацієнтів досліджуваних груп

Мікроорганізми	1-а група		2-а група		p12
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Грампозитивні	13	37,1	5	14,3	0,02*
Staphylococcus aureus	1	2,9	—	—	0,99
Enterococcus faecalis	6	17,1	2	5,7	0,01*
Enterococcus faecium	3	8,6	1	2,9	0,06
Streptococcus mitis	2	5,7	1	2,9	0,07
Streptococcus oralis	1	2,9	1	2,9	1,00
Грамнегативні	18	51,4	8	22,9	0,02*
Escherichia coli	2	5,7	—	—	0,05*
Escherichia coli гемолітична	2	5,7	—	—	0,05*
Klebsiella pneumoniae	3	8,6	2	5,7	0,06
Klebsiella aerogenes	1	2,9	1	2,9	1,00
Klebsiella oxytoca	2	5,7	1	2,9	0,07
Pseudomonas aeruginosa	2	5,7	—	—	0,05*
Citrobacter freundii	2	5,7	1	2,9	0,07
Enterobacter aerogenes	2	5,7	1	2,9	0,07
Acinetobacter baumannii	1	2,9	1	2,9	1,00
Acinetobacter calcoaceticus	1	2,9	1	2,9	1,00
Гриби/ Дріжджі					
Гриби роду Candida	3	8,6	—	—	0,04*
Дріжджі Nakaseomyces glabratus	1	2,9	—	—	0,99

Примітка: * – Відмінність між групами достовірна.

У пацієнтів 2-ї групи реєстрували холангіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, ІДХВ, інфекції сечових шляхів. Частота інфекційних захворювань, які виникали у пацієнтів досліджуваних груп, представлена у табл. 3.

У пацієнтів 1-ї групи після обширних резекцій печінки інфекційні ускладнення виникали у 100% випадків, а у пацієнтів 2-ї групи – лише у 25,7% випадків.

У пацієнтів 1-ї групи після обширних резекцій печінки достовірно частіше, ніж у 2-ї групі фіксували пневмонію (17,1%) ($p_{1,2} = 0,03$), холангіт (14,3%) ($p_{1,2} = 0,04$), ІДХВ (28,6%) ($p_{1,2} = 0,02$), ІДХВ у поєднанні з холангітом (11,4%) ($p_{1,2} = 0,05$), інфекції ділянки хірургічного втручання у поєднанні з інфекціями центрального кровообігу (11,4%) ($p_{1,2} = 0,05$).

Пацієнти груп дослідження достовірно не відрізнялися за частотою виникнення інфекцій верхніх дихальних шляхів ($p_{1,2} = 0,06$) та інфекцій сечових шляхів ($p_{1,2} = 0,06$) після обширних резекцій печінки.

В учасників дослідження виділялися переважно опортуністичні мікроорганізми, які були представлені

достатньо широким спектром грамнегативних та грампозитивних бактерій (табл. 4).

У пацієнтів 1-ї групи після обширних резекцій печінки достовірно частіше порівняно з 2-ю групою виділялись грампозитивні мікроорганізми: Enterococcus faecalis у 17,1% ($p_{12} = 0,01$); грамнегативні мікроорганізми: Escherichia coli у 5,7% ($p_{12} = 0,05$), Escherichia coli гемолітична у 5,7% ($p_{12} = 0,05$), Pseudomonas aeruginosa у 5,7% ($p_{12} = 0,05$); гриби роду Candida у 8,6% ($p_{12} = 0,04$).

Розподіл виявлених мікроорганізмів за ізолятами наведений у табл. 5.

У пацієнтів 1-ї групи після обширних резекцій печінки достовірно частіше виділялись Enterococcus faecalis із крові – у 5,7% випадків ($p_{12} = 0,05$), Enterococcus faecium із сечі – у 8,6% випадків ($p_{12} = 0,05$), Candida albicans з ділянки хірургічного втручання – у 5,7% ($p_{12} = 0,05$) та з мокротиння – у 8,6% ($p_{12} = 0,02$) порівняно з пацієнтами 2-ї групи. У пацієнтів 2-ї групи Enterococcus faecalis з крові не виділявся, Enterococcus faecium із сечі виділявся у 2,9% випадків, Candida albicans у мокротинні не виділялась.

Таблиця 5

Розподіл мікроорганізмів за ізолятами у пацієнтів досліджуваних груп

Мікроорганізми	1-а група		2-а група		P12
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Ділянка хірургічного втручання					
Citrobacter freundii	1	2,9	—	—	0,99
Enterococcus faecalis	4	11,4	2	5,7	0,07
Klebsiella oxytoca	2	5,7	1	2,9	0,07
Klebsiella pneumoniae	1	2,9	2	5,7	0,07
Escherichia coli	1	2,9	—	—	0,99
Escherichia coli гемолітична	1	2,9	—	—	0,99
Pseudomonas aeruginosa	1	2,9	—	—	0,99
Enterobacter aerogenes	1	2,9	1	2,9	1,00
Candida albicans	2	5,7	—	—	0,05*
Жовч					
Escherichia coli	1	2,9	—	—	0,99
Escherichia coli гемолітична	1	2,9	—	—	0,99
Klebsiella pneumoniae	2	5,7	2	5,7	1,00
Pseudomonas aeruginosa	1	2,9	—	—	0,99
Кров					
Pseudomonas aeruginosa	1	2,9	—	—	0,99
Klebsiella pneumoniae	1	2,9	—	—	0,99
Enterococcus faecalis	2	5,7	—	—	0,05*
Escherichia coli	1	2,9	—	—	0,99
Сеча					
Enterococcus faecium	3	8,6	1	2,9	0,05*
Мокротиння					
Staphylococcus aureus	1	2,9	—	—	0,99
Escherichia coli гемолітична	1	2,9	—	—	0,99
Achromobacter xylosoxidans	1	2,9	—	—	0,99
Candida albicans	3	8,6	—	—	0,02*
Nakaseomyces glabratus	1	2,9	—	—	0,99
Зів					
Streptococcus mitis	2	5,7	1	2,9	0,07
Streptococcus oralis	1	2,9	1	2,9	1,00

Примітка. * – Відмінність між групами достовірна.

За частотою інших виділених ізолятов достовірної різниці між пацієнтами обох груп не було.

У хворих із злоякісними пухлинами печінки інфікування може бути спричинене злоякісною обструкцією, застоєм жовчі, передопераційними маніпуляціями на жовчних шляхах (дренування або стентування) [15–17]. Відомо, що ці процедури призначені для полегшення фізіологічних порушень, пов'язаних з обструкцією жовчовивідних шляхів перед операцією, збільшують ризик контамінації жовчі та післяопераційних ІДХВ на 80% [18]. Було доведено, що ці втручання викликають полімікробні інфекції та змінюють мікробіом жовчних шляхів на колонізацію агресивними резистентними бактеріями [19, 20].

За даними дослідження Е. Часон et al. [21], яке охоплювало 21 443 пацієнти після різних видів резекцій печінки, післяопераційні інфекційні ускладнення були зареєстровані у 3553 хворих, що становило 16,6%. За результатами цього дослідження частіше зустрічались наступні інфекційні ускладнення:

- інфекційні ускладнення органа/простору – 1523 (7,1%),
- сепсис – 4,2%,
- інфекційні ускладнення ділянки хірургічного втручання – 3,5%,
- пневмонія – 3,3%.

За нашими даними, інфекційні ускладнення у пацієнтів з первинними пухлинами печінки з біліарною обструкцією виникали у 100%, без біліарної обструкції – у 25,7% випадків. Зазначені дослідники не стратифікували хворих за наявністю або відсутністю біліарної обструкції. На нашу думку, цей розподіл є дуже важливим в оцінюванні частоти післяопераційних інфекційних ускладнень.

У дослідження А. Ruzzenente et al. [23] було включено 70 пацієнтів з перихілярною ХК, яким проведено гепатектомію. Результати дослідження продемонстрували, що у 61,4% пацієнтів фіксувалися післяопераційні інфекції: у 33 – ІДХВ, у 4 – бактеріємія, у 3 – пневмонія, у 10 – холангіт та у 2 – грибковий інфекційний стоматит [4]. За нашими даними, у пацієнтів з первинними пухлинами печінки після обширних резекцій печінки з біліарною обструкцією інфекційні ускладнення зустрічались частіше, ніж у пацієнтів без біліарної обструкції.

У пацієнтів з біліарною обструкцією, за нашими даними, частіше спостерігалися пневмонія (17,1%), холангіт (14,3%), інфекції ділянки хірургічного втручання (28,6%), ІДХВ у поєднанні з холангітом (11,4%), ІДХВ у поєднанні з інфекціями центрального кровообігу (11,4%).

Також у дослідженні А. Ruzzenente et al. [23] був розглянутий спектр мікроорганізмів у пацієнтів з інфекційними ускладненнями. За даними цих авторів, у

пацієнтів після гепатектомії висівалися грампозитивні: *Enterococcus faecalis* – у 18 (41,9%), *Staphylococcus aureus* – у 18 (41,9%) та грамнегативні мікроорганізми: *Klebsiella pneumoniae* – у 12 (27,9%), *Acinetobacter baumannii* – у 8 (18,6%), *Escherichia coli* – у 6 (14%), *Pseudomonas aeruginosa* – у 6 (14%) [4].

За нашими даними, *Enterococcus faecalis* виділялись у 6 (17,1%), *Staphylococcus aureus* – в 1 (2,9%), *Escherichia coli* – у 2 (5,7%), *Pseudomonas aeruginosa* – у 2 (5,7%), *Klebsiella pneumoniae* – у 3 (8,6%) та *Acinetobacter baumannii* – в 1 (2,9%).

Отже, дані нашого дослідження деякою мірою відрізняються від даних інших дослідників, а саме – меншою частотою виділення *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*.

Коректне порівняння результатів певною мірою обмежене специфікою біорізноманіття різних регіонів та медичних установ [19–25].

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ГЦК та ХК з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки (основна група) інфекційні ускладнення виникали у 100% випадків на відміну від пацієнтів з ГЦК та ХК без біліарної обструкції (контрольна група).

2. У пацієнтів з ГЦК та ХК з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки достовірно частіше зустрічались пневмонія – у 17,1% випадків ($p_{1,2} = 0,03$), холангіт – у 14,3% ($p_{1,2} = 0,04$), інфекції ділянки хірургічного втручання (ІДХВ) – у 28,6% ($p_{1,2} = 0,03$), ІДХВ у поєднанні з холангітом – в 11,4% ($p_{1,2} = 0,05$), ІДХВ у поєднанні з інфекціями центрального кровообігу – в 11,4% ($p_{1,2} = 0,05$).

3. У пацієнтів 1-ї групи після обширних резекцій печінки статистично достовірно частіше виділялись грампозитивні мікроорганізми: *Enterococcus faecalis* – у 17,1% ($p_{1,2} = 0,01$); грамнегативні мікроорганізми: *Escherichia coli* – у 5,7% ($p_{1,2} = 0,05$), *Escherichia coli* гемолітична – у 5,7% ($p_{1,2} = 0,05$), *Pseudomonas aeruginosa* – у 5,7% ($p_{1,2} = 0,05$); гриби – у 8,6% ($p_{1,2} = 0,04$).

4. У пацієнтів з ГЦК та ХК з біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки (основна група) достовірно частіше виділялись *Enterococcus faecalis* із крові – у 5,7% ($p_{1,2} = 0,05$), *Enterococcus faecium* із сечі – у 8,6% ($p_{1,2} = 0,05$), *Candida albicans* з рани – у 5,7% ($p_{1,2} = 0,05$) та з мокротиння – у 8,6% ($p_{1,2} = 0,02$).

У перспективі подальших досліджень плануємо вивчити частоту мультирезистентних штамів у хворих з ГЦК та ХК з біліарною обструкцією та без неї після обширних резекцій печінки.

Конфлікт інтересів відсутній.

Відомості про авторів

Романюк Владислава Павлівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (095) 932-93-85. *E-mail: vladyslava.romaniuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5476-0326

Котенко Олег Геннадійович – д-р мед. наук, проф., Медичний центр «Універсальної клініки «Оберіг», м. Київ; тел.: (067) 234-89-29. *E-mail: o.kotenko@oberig.ua*

ORCID: 0000-0001-8264-7374

Соловйова Галина Анатоліївна – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 315-00-11. *E-mail: 102910gala@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8245-3051

Information about the authors

- Romaniuk Vladyslava P.** – NMU named after O.O. Bogomolets, Kyiv; tel.: (095) 932-93-85. *E-mail:* vladyslava.romaniuk@gmail.com
 ORCID: 0000-0002-5476-0326
- Kotenko Oleg G.** – MD, PhD, DSc, Professor, Medical Center “Universal Clinic “Oberig”, Kyiv; tel.: (067) 234-89-29. *E-mail:* o.kotenko@oberig.ua
 ORCID:0000-0001-8264-7374
- Solovyova Galyna A.** – MD, PhD, DSc, Professor, NMU named after O.O. Bogomolets, Kyiv; tel.: (067) 315-00-11. *E-mail:* 102910gala@gmail.com
 ORCID: 0000-0001-8245-3051

ПОСИЛАННЯ

- Rolston KV. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther.* 2017;6(1):69-83. doi: 10.1007/s40121-017-0146-1.
- Han C, Chen W, Ye XL, Cheng F, Wang XY, Liu AB, et al. Risk factors analysis of surgical site infections in postoperative colorectal cancer: a nine-year retrospective study. *BMC Surg.* 2023;23(1):320. doi: 10.1186/s12893-023-02231-z.
- Boire A, Burke K, Cox TR, Guise T, Jamal-Hanjani M, Janowitz T, et al. Why do patients with cancer die? *Nat Rev Cancer.* 2024;24(8):578-89. doi: 10.1038/s41568-024-00708-4.
- Petukhova IN, Dmitrieva NV, Bagirova NS, Grigoryevskaya ZV, Shilnikova II, Varlan GV, et al. Postoperative infections in cancer patients. Malignant tumors. 2016;4(4):48-53. doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-48-53.
- Soni J, Sinha S, Pandey R. Understanding bacterial pathogenicity: a closer look at the journey of harmful microbes. *Front Microbiol.* 2024;15:1370818. doi: 10.3389/fmicb.2024.1370818.
- GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2022;400(10369):2221-48. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02185-7.
- Jing S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol.* 2013;19(44):7983-91. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7983.
- Zane KE, Cloyd JM, Mumtaz KS, Wadhwa V, Makary MS. Metastatic disease to the liver: Locoregional therapy strategies and outcomes. *World J Clin Oncol.* 2021;12(9):725-45. doi: 10.5306/wjco.v12.i9.725.
- Sugawara G, Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Yamaguchi J, Mizuno T, et al. Postoperative infectious complications caused by multidrug-resistant pathogens in patients undergoing major hepatectomy with extrahepatic bile duct resection. *Surg.* 2020;167(6):950-6. doi: 10.1016/j.surg.2020.02.015.
- Knitter S, Noltsch AR, Pesthy S, Beierle AS, Krenzien F, Schöning W, et al. Postoperative infectious complications are associated with diminished overall survival of patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2023;49(9):106920. doi: 10.1016/j.ejso.2023.04.019.
- Makino K, Ishii T, Yoh T, Ogiso S, Fukumitsu K, Seo S, et al. The usefulness of preoperative bile cultures for hepatectomy with biliary reconstruction. *Heliyon.* 2022;8(12):e12226. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e12226.
- Ruan DY, Lin ZX, Li Y, Jiang N, Li X, Wu DH, et al. Poor oncologic outcomes of hepatocellular carcinoma patients with intra-abdominal infection after hepatectomy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(18):5598-606. doi: 10.3748/wjg.v21.i18.5598.
- Ruiz-Aragón J, Ballester-Téllez M, Gutiérrez-Gutiérrez B, de Cueto M, Rodríguez-Baño J, Pascual Á. Direct bacterial identification from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry: A systematic review and meta-analysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2018;36(8):484-92. doi: 10.1016/j.eimc.2017.08.012.
- Yuan Y, Wang J, Zhang J, Ma B, Gao S, Li Y, et al. Evaluation of an optimized method to directly identify bacteria from positive blood cultures using MALDI-TOF mass spectrometry. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(4):e23119. doi: 10.1002/jcla.23119.
- Aginova W, Dmitrieva NV, Petukhova IN, Grigoryevskaya ZV, Bagirova NS, Tereshchenko IV, et al. Analysis of infectious complications in cancer patients during 2014–2016. *Siberian J Oncol.* 2019;18(4):43-9. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-43-49.
- Garwood RA, Sawyer RG, Thompson L, Adams RB. Infectious complications after hepatic resection. *Am Surg.* 2004;70(9):787-92.
- Fernandez Y Viesca M, Arvanitakis M. Early Diagnosis And Management Of Malignant Distal Biliary Obstruction: A Review On Current Recommendations And Guidelines. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:415-32. doi: 10.2147/CEG.S195714.
- Wang D, Lin H, Guan C, Zhang X, Li P, Xin C, et al. Impact of preoperative biliary drainage on postoperative complications and prognosis after pancreaticoduodenectomy: A single-center retrospective cohort study. *Front Oncol.* 2022;12:1037671. doi: 10.3389/fonc.2022.1037671.
- Leinwand JC, Paul B, Chen R, Xu F, Sierra MA, Paluru MM, et al. Intrahepatic microbes govern liver immunity by programming NKT cells. *J Clin Invest.* 2022;132(8):e151725. doi: 10.1172/JCI151725.
- Khan I, Bai Y, Zha L, Ullah N, Ullah H, Shah SRH, et al. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:716299. doi: 10.3389/fcimb.2021.716299.
- Chacon E, Eman P, Dugan A, Davenport D, Marti F, Anчета A, et al. Effect of operative duration on infectious complications and mortality following hepatectomy. *HPB (Oxford).* 2019;21(12):1727-33. doi: 10.1016/j.hpb.2019.05.001.
- Chen X, Sun S, Yan X, Fu X, Fan Y, Chen D, et al. Predictive Factors and Microbial Spectrum for Infectious Complications after Hepatectomy with Cholangiojejunostomy in Perihilar Cholangiocarcinoma. *Surg Infect (Larchmt).* 2020;21(3):275-83. doi: 10.1089/sur.2019.199.
- Ruzzenente A, Alaimo L, Caputo M, Conci S, Campagnaro T, De Bellis M, et al. Infectious complications after surgery for perihilar cholangiocarcinoma: A single Western center experience. *Surg.* 2022;172(3):813-20. doi: 10.1016/j.surg.2022.04.028.
- Giuliante F, Ardito F, Aldrighetti L, Ferrero A, Pinna AD, De Carlis L, et al. Liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: Impact of biliary drainage failure on postoperative outcome. Results of an Italian multicenter study. *Surg.* 2021;170(2):383-9. doi: 10.1016/j.surg.2021.01.021.
- Iseki M, Mizuma M, Unno M, Maruyama H, Akagi S, Shimoda M, et al. Prognostic impact of postoperative infection after resection of biliary malignancy: A multicenter retrospective cohort study. *Surg.* 2023;174(5):1145-52. doi: 10.1016/j.surg.2023.05.019.

Стаття надійшла до редакції 26.08.2024. – Дата першого рішення 29.08.2024. – Стаття подана до друку 01.10.2024

Валідація анкети для оцінювання обізнаності і готовності пацієнтів щодо проходження скринінгу серцево-судинних захворювань і психічних розладів на прийомі у сімейного лікаря

М. І. Дурунда, М. І. Товт-Коршинська

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Лідерами серед найпоширеніших причин смерті в Європі на сьогодні є серцево-судинні захворювання. Україна належить до країн дуже високого серцево-судинного ризику. Проблемою української медицини є недовіра до медичної системи, невчасне звернення до лікаря, запізнена діагностика і початок лікування.

Мета дослідження: аналіз валідації опитувальника для оцінки обізнаності і готовності пацієнтів щодо проходження скринінгу серцево-судинних захворювань і психічних розладів на прийомі у сімейного лікаря в Україні.

Матеріали та методи. Для оцінки валідності опитувальник на прийомі у сімейного лікаря пройшли 50 пацієнтів. Вік пацієнтів становив від 18 років і старше. Пацієнти були відібрані випадковим чином. Для оцінки зовнішньої валідності 30 пацієнтів за 5-бальною шкалою зазначили важливість кожного пункту опитувальника. Для оцінки валідності вмісту групу з 10 експертів-практикуючих сімейних лікарів попросили оцінити за 3-бальною шкалою, наскільки визначальним для дослідження є кожен із пунктів опитувальника, а також оцінити за 4-бальною шкалою, наскільки кожен із пунктів відповідає меті дослідження і є зрозумілим для опитуваного. Для оцінки стабільності результатів опитувальника 30 пацієнтів пройшли його повторно через 2 тиж. Внутрішня узгодженість елементів була оцінена за допомогою альфа-методу Кронбаха.

Результати. Оцінка важливості пунктів виявилася достатньою для всіх пунктів. Під час оцінювання валідності вмісту $CVR \geq 0,62$, $CVI > 0,79$ були прийнятні. Внутрішню узгодженість оцінювали за допомогою альфа-методу Кронбаха. Щоб бути прийнятним, внутрішня узгодженість повинна бути вище 0,7 (внутрішня узгодженість опитувальника становила 0,85). Стабільність або надійність повторного тестування оцінювали за допомогою зваженої Каппа для порядкових змінних і за допомогою Каппа Коена для номінальних. Стабільність вважали достатньою при результатах зваженої Каппи і Каппа Коена вище 0,61. Усі запитання анкети продемонстрували прийнятну стабільність при повторному тестуванні.

Висновки. Анкета «Оцінка обізнаності і готовності пацієнтів до проходження скринінгу серцево-судинних захворювань і психічних розладів на прийомі у сімейного лікаря» є достатньо релевантна, зрозуміла, надійна і може бути використана для оцінки обізнаності і готовності пацієнтів щодо проходження скринінгу серцево-судинних захворювань і психічних розладів на прийомі у сімейного лікаря в Україні.

Ключові слова: скринінг, профілактика, сімейна медицина, серцево-судинні захворювання, внутрішні хвороби, анкета.

Validation of a questionnaire for assessing patients' awareness and readiness to undergo screening for cardiovascular diseases and mental disorders at a family doctor's appointment

М. І. Durunda, M. I. Tovt-Korshinska

Cardiovascular diseases are the leaders among the most common causes of death in Europe today. Ukraine belongs to the countries with a very high cardiovascular risk. The problem of Ukrainian medicine is mistrust of the medical system, untimely referral to a doctor, delayed diagnosis and the start of treatment.

The objective: to analyze the validation of a questionnaire to assess the awareness and readiness of patients to undergo screening for cardiovascular diseases and mental disorders at a family doctor's appointment in Ukraine.

Materials and methods. To assess the validity, 50 patients completed the questionnaire at a family doctor's visit. The age of the patients was 18 years and older. Patients were randomly selected. To assess external validity, 30 patients indicated the importance of each questionnaire item on a 5-point scale. To assess the content validity, a group of 10 expert practicing family doctors was asked to rate on a 3-point scale how relevant each of the items in the questionnaire is for the study, and also to rate on a 4-point scale how much each of the items corresponds to the purpose of the study and is understandable for the respondent. To assess the stability of the results of the questionnaire, 30 patients passed it again after 2 weeks. Internal consistency of items was assessed using Cronbach's alpha method.

Results. The assessment of the importance of items was found to be sufficient for all items. During content validity assessment, $CVR \geq 0.62$, $CVI > 0.79$ were acceptable. Internal consistency was assessed using Cronbach's alpha method. To be acceptable, the internal consistency should be above 0.7 (the internal consistency of the questionnaire was 0.85). Test-retest stability or reliability was assessed using weighted kappa for ordinal variables and Cohen's kappa for nominal variables. Stability was considered sufficient when the results of weighted Kappa and Cohen's Kappa were above 0.61. All questionnaire questions demonstrated acceptable test-retest stability.

Conclusions. The questionnaire “Assessment of awareness and readiness of patients to undergo screening for cardiovascular diseases and mental disorders at a family doctor’s appointment” is sufficiently relevant, understandable, reliable and can be used to assess awareness and readiness of patients to undergo screening for cardiovascular diseases and mental disorders at a family doctor’s appointment in Ukraine.

Keywords: screening, prevention, family medicine, cardiovascular diseases, internal diseases, questionnaire

Серцево-судинні захворювання, такі, як інфаркт, інсульт, а також цукровий діабет належать до найпоширеніших причин смертності в Європі та в Україні зокрема [1–3]. У зв’язку з військовими діями актуальність вчасної діагностики і профілактики серцево-судинних і психічних розладів надзвичайно зросла. Згідно з класифікаціями, Україна належить до країн з дуже високим серцево-судинним ризиком [4]. Останні дані вказують на те, Україна посідає перше місце у світі по рівню поширеності депресії [5].

На сьогодні розроблені ефективні та безпечні методи лікування факторів ризику і виявлення захворювань на ранній стадії [6]. Незважаючи на те, що у 2018 р. застарілий протокол диспансеризації в Україні було скасовано [7, 8], державної програми скринінгу в країні ще не було впроваджено [9], було розроблено рекомендації з ранньої діагностики на рівні первинної ланки медичної допомоги [10].

З проведенням скринінгу в Україні пов’язана низка проблем, зокрема це низька довіра пацієнтів до медичної системи, і як наслідок – запізниле звернення і низька прихильність до профілактики та лікування [11], зростання довіри до приватних центрів, де часто призначаються недоцільні обстеження, далекі від доказового скринінгу, що в результаті призводить до гіпердіагностики і значних фінансових втрат [12].

Основна роль у впровадженні науково обґрунтованого скринінгу серед населення належить сімейному лікарю [13].

У практиці сімейного лікаря використовують різні види опитувальників, зокрема для скринінгу депресії (PHQ-9), тривоги (GAD-7), алкоголізму (AUDIT) тощо [14–16]. Також розроблені і впроваджені в практику опитувальники для оцінки готовності лікарів проводити доказовий скринінг серед населення [17]. Питання обізнаності і готовності українських пацієнтів проходити обстеження з метою скринінгу кардіоваскулярних ризиків є недостатньо вивченим. З цією метою нами був розроблений спеціальний опитувальник. Для впровадження цього опитувальника необхідним є проведення його валідації за спеціальним алгоритмом [18].

Мета дослідження: оцінка валідності та надійності опитувальника «Оцінка обізнаності і готовності пацієнтів до проходження скринінгу серцево-судинних захворювань і психічних розладів на прийомі у сімейного лікаря».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для створення зазначеного вище опитувальника ми взяли за прототип валідовану анкету для українських лікарів, яка була розроблена на підставі німецького опитувальника для сімейних лікарів щодо готовності до скринінгу онкологічних захворювань. Автори опитувальників використовували шкали для оцінки обізнаності лікарів щодо певних обстежень [17, 19].

За даними табл. 1, розроблений нами опитувальник передбачав використання 5-бальної шкали Лікєрта для

оцінки обізнаності пацієнтів і готовності проходити профілактичні обстеження. Прототипний опитувальник ми доопрацювали, додали додаткові відкриті запитання щодо обстежень, які проходять пацієнти з метою профілактики, а також причини неготовності проходити доказові скринінгові обстеження [18].

На сьогодні застосовується система валідації опитувальників перед впровадженням у практику [18].

Процес валідації включає такі етапи:

1. Оцінка зовнішньої валідності.
2. Оцінка валідності вмісту.
3. Оцінка надійності повторного тестування і внутрішньої узгодженості.

З метою оцінки валідності опитувальник пройшли 50 пацієнтів на прийомі у сімейного лікаря.

Критерії включення пацієнтів до процедури валідації (див. табл. 2):

- вік старше 18 років;
- відсутність в анамнезі важких серцево-судинних ускладнень, таких, як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, інсульт, хронічна серцева недостатність.

Критерії виключення з процесу валідації:

- вік до 18 років;
- гострі стани на момент звернення до лікаря;
- наявність в анамнезі серцево-судинних ускладнень.

У 2023 серед пацієнтів клініки сімейної медицини «InterFamily» (м. Ужгород) випадковим чином були відібрані 50 учасників дослідження, з них 38% чоловіків та 62% жінок. Середній вік пацієнтів становив $51 \pm 15,76$ року. Наймолодшому респонденту було 24 роки, найстаршому – 80 років.

Етапи валідації

Зовнішня валідність

Для оцінки зовнішньої валідності 30 із цих пацієнтів оцінили, наскільки важливим для дослідження є кожен із пунктів опитувальника. Відповідно в анкеті після кожного її пункту передбачається шкала, де 1 – зовсім не важливо, а 5 – дуже важливо.

На основі отриманих даних розраховується показник «item impact score» (IIS) (оцінка впливу пунктів).

IIS – відсоток респондентів, які оцінили важливість пункту як 4–5 × середній бал усіх оцінок пункту.

IIS >1,5 вважалася достатньою в цьому опитувальнику [20].

Валідність вмісту

Для оцінки валідності вмісту були запрошені 10 експертів, які є практикуючими лікарями сімейної медицини зі стажем роботи не менше 5 років. Опитані лікарі працюють у приватних лікувальних закладах м. Ужгорода: клініка сімейної медицини «InterFamily» та клініка «Гемо Медика». Вони оцінили кожен із пунктів опитувальника за 3-бальною шкалою, де 1 – даний пункт не є визначальним, 2 – є корисним, але не визначальним, 3 – є визначальним.

Анкета пацієнта «Оцінка обізнаності і готовності пацієнтів до проходження скринінгу серцево-судинних захворювань і психічних розладів на прийомі у сімейного лікаря»

1. Чи проходите Ви періодичні профілактичні обстеження?					
Так					
Ні					
Вкажіть ваш варіант відповіді					
2. Які саме обстеження Ви проходите регулярно за відсутності симптомів з метою профілактичних оглядів?					
3. Наскільки корисні для профілактики і раннього виявлення серцево-судинних і психічних захворювань є наступні обстеження за шкалою від 1 до 5, де 1 – взагалі не корисні; 2 – слаба користь; 3 – помірно корисні; 4 – достатньо корисні; 5 – дуже корисні?					
	1 – взагалі не корисні	2 – слаба користь	3 – помірно корисні	4 – достатньо корисні	5 – дуже корисні
Аналіз крові на холестерин					
Вимірювання артеріального тиску					
Аналіз крові на глюкозу					
Вимірювання індексу маси тіла (ІМТ) для оцінювання на предмет надмірної маси тіла / ожиріння					
Опитувальник на визначення депресії					
*Тут ви можете вказати Ваш варіант обстеження					
4. Наскільки Ви готові проходити наведені нижче регулярні профілактичні обстеження за шкалою від 1 до 5, де 1 – взагалі не готовий; 2 – слабо готовий; 3 – помірно готовий; 4 – достатньо готовий; 5 – повністю готовий?					
	1 – взагалі не готовий	2 – слабо готовий	3 – помірно готовий	4 – достатньо готовий	5 – повністю готовий
Аналіз крові на холестерин					
Вимірювання артеріального тиску					
Аналіз крові на глюкозу					
Вимірювання індексу маси тіла (ІМТ) для оцінювання на предмет надмірної маси тіла/ожиріння					
Опитувальник на визначення депресії					
*Тут ви можете вказати Ваш варіант обстеження					
5. Вкажіть причину неготовності проходити дослідження?					
Обстеження :	Причина неготовності				
Аналіз крові на холестерин					
Вимірювання артеріального тиску					
Аналіз крові на глюкозу					
Вимірювання індексу маси тіла (ІМТ) для оцінювання на предмет надмірної маси тіла/ожиріння					
Опитувальник на визначення депресії					
*Тут ви можете вказати Ваш варіант обстеження					

Таблиця 2

Розподіл учасників дослідження за віком

Вік у роках	Кількість учасників
18–44	12
44–59	23
61–74	9
75–90	6

Надійність повторного тестування і внутрішня узгодженість

Для оцінки надійності опитувальника визначали стабільність або надійність повторного тестування (test-retest reliability), а також внутрішню узгодженість [23–25].

Для оцінки стабільності результатів опитувальника 30 пацієнтів пройшли його повторно через 2 тиж.

На підставі отриманих даних для кожного пункту розраховується показник «content validity ratio» (CVR) (рівень валідності вмісту).

$CVR = (N_e - (N/2)) / (N/2)$, де N – загальна кількість експертів, а N_e – кількість експертів, які оцінили пункт як визначальний (3 бали).

$CVR \geq 0,62$ вважали прийнятним.

Також експерти оцінили за 4-бальною шкалою, наскільки кожен пункт опитувальника відповідає меті дослідження, є зрозумілим для опитуваного.

На підставі отриманих даних для кожного пункту розраховується показник «content validity index» (CVI) (індекс валідності вмісту).

$CVI = \text{кількість експертів, які оцінили пункт як визначальний (3–4 бали)} / \text{загальна кількість експертів}$.

$CVI > 0,79$ вважали достатнім [21, 22].

Значення рівнів валідності вмісту (CVR) та індексу валідності (CVI) для релевантності і зрозумілості питань анкети

Питання	CVR	CVI для релевантності	CVI для зрозумілості
Чи проходить Ви періодичні профілактичні огляди?	0,8	1	1
Які саме обстеження Ви проходитье регулярно за відсутності симптомів з метою профілактичних оглядів?	1	0,9	0,9
Наскільки корисні для профілактики і раннього виявлення серцево-судинних і психічних захворювань наступні обстеження за шкалою від 1 до 5 ?	0,8	1,0	0,9
Наскільки Ви готові (вмотивовані) проходити наведені нижче регулярні профілактичні обстеження?	0,8	1,0	1,0
Вкажіть причину неготовності (небажання) проходити дослідження	0,8	1,0	0,9

Стабільність або надійність повторного тестування оцінювали за допомогою зваженої Каппа для порядкових змінних і за допомогою Каппа Коена – для номінальних змінних. Для інтерпретації значень каппа використовували класифікацію Ландіса та Коха. Стабільність вважали достатньою при результатах зваженої Каппа і Каппа Коена вище 0,61 [26].

Для оцінки внутрішньої узгодженості вся база даних після проведення пілотування обробляється за допомогою тесту Альфа–Кронбаха. Якщо коефіцієнт Альфа Кронбаха $\geq 0,7$, то внутрішня узгодженість опитувальника підтверджується [27].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зовнішня валідність

Оцінка важливості пунктів виявилася вищою за 1,5 для всіх пунктів.

Валідність вмісту

Як видно з табл. 3, значення CVR та CVI було $\geq 0,62$, та $>0,79$ відповідно.

Оцінка надійності

Коефіцієнт Альфа Кронбаха становив 0,85, що є достатнім для підтвердження внутрішньої узгодженості опитувальника.

Стабільність або надійність повторного тестування (test-retest reliability) оцінювалася за допомогою зва-

женої каппа (kw) для порядкових змінних і за допомогою каппа Коена (κ) для номінальних.

Для запитання 1 анкети ми використали коефіцієнт Каппа Коена, який становив 0,857 ($p < 0.001$), що є більше порогового значення 0,61.

За даними табл. 4, для запитань 3, 4 було розраховано зважені Каппа коефіцієнти, їхнє значення було вище 0,61.

Опитувальники широко представлені в практичній діяльності лікаря. Деякі з них оцінюють готовність і обізнаність лікарів проводити доказові скринінгові обстеження. В Україні вперше розроблено і валідовано опитувальник з метою оцінки готовності та обізнаності пацієнтів проходити профілактичні обстеження. Під час розроблення цього опитувальника за основу було взято опитувальник для лікарів, який модифікували, додали запитання щодо оцінки корисності і готовності проходити доказові скринінгові обстеження для профілактики серцево-судинних і психічних розладів. Запитання анкети продемонстрували прийнятні результати після процедури валідації. Зокрема виявилися достатньо зрозумілими для пацієнтів та стабільними при повторному тестуванні.

Чим ця анкета корисна в діяльності лікарів? В Україні все ще дуже низький рівень охоплення профілактикою і прихильність до лікування. Тема обізнаності, усвідомленості і готовності пацієнтів здійснювати доказові скринінгові обстеження є недостатньо досліджена. На нашу думку, ці фактори безпосередньо впливають на прихильність пацієнта до призначень лікаря.

Таблиця 4

Зважені Каппа коефіцієнти для пунктів анкети 3, 4

		Зважена Каппа (kw)	Стандартна похибка (SE)	95% ДІ	p
Питання № 3	Користь визначення холестерину	1,0	0,00	1,0 1,0	$< 0,001$
	Користь вимірювання тиску	0,867	0,085	0,7–1,034	$< 0,001$
	Користь визначення глюкози крові	0,929	0,071	0,791–1,068	$< 0,001$
	Користь визначення індексу маси тіла	0,764	0,095	0,577–0,950	$< 0,001$
	Користь визначення депресії	0,763	0,091	0,585–0,941	$< 0,001$
Питання № 4	Готовність оцінювати холестерин	0,811	0,088	0,639–0,983	$< 0,001$
	Готовність визначати артеріальний тиск	0,827	0,099	0,634–1,021	$< 0,001$
	Готовність визначати глюкозу	0,800	0,085	0,634–0,967	$< 0,001$
	Готовність визначати індекс маси тіла	0,737	0,121	0,500–,974	$< 0,001$
	Готовність визначення депресії	0,776	0,095	0,590–0,962	$< 0,001$

ВИСНОВКИ

За результатами аналізу у процесі етапів валідації встановлено, що анкета «Оцінка обізнаності і готовності пацієнтів до проходження скринінгу серцево-судинних захворювань і психічних розладів на прийомі

у сімейного лікаря» є достатньо релевантна, зрозуміла і надійна і може бути використана для оцінки обізнаності і готовності пацієнтів щодо проходження скринінгу серцево-судинних захворювань і психічних розладів на прийомі у сімейного лікаря в Україні.

Відомості про авторів

Дурунда Маріанна Іванівна – аспірант, кафедра внутрішніх хвороб, медичний факультет № 2, Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 722-90-29. *E-mail: durunda@11111gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7726-1418

Товт-Коршинська Маріанна Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра внутрішніх хвороб, медичний факультет № 2, Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет». *E-mail: tovtkm@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8763-334X

Information about authors

Durunda Marianna I. – MD, PhD-student, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine No. 2, State Higher Educational Institution «Uzhgorod National University»; tel.: (050)722-90-29. *E-mail: durunda@11111gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7726-1418

Tovt-Korshinska Marianna I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine No. 2, State Higher Educational Institution «Uzhgorod National University». *E-mail: tovtkm@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8763-334X

ПОСИЛАННЯ

- Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nature Reviews Cardiology*. 2022;19(2):133-43. doi: 10.1038/s41569-021-00607-3.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [Internet]. Geneva: WHO; 2017. 24 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>.
- Vissersen 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):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- Ministry of Health of Ukraine. About the approval of the Procedure for the provision of primary medical care [Internet]. 2018. Order No. 504; 2018 Mar 19. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-19032018--504-pro-zat-verdzhennja-porjadku-nadannja-pervinoi-medichnoi-dopomogi>.
- Kolesnyk PO, Shushman IV, Synevych Yela. Can dispensary be considered an adequate method of population screening in Ukraine? *Family Med*. 2016;(6):41-4.
- Kolesnyk P, Frese T, Vinker S, Shushman I, Zharkova A, Messaadi N, et al. Steps towards implementing evidence-based screening in family medicine in Ukraine: SWOT-analysis of an approach of multidimensional empowerment. *BMC Family Practice*. 2021;22(1):20. doi: 10.1186/s12875-021-01367-2.
- Slabky, GO, Matyha LF, Lekhan VM, Hoyda NG, Horachuk WV, Medvedovska NV, et al. Screening in primary care: an evidence-based clinical guideline [Internet]. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine; 2018. 458 p. Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/39235>.
- Yavorskyi AM. Analysis of the influence of the level of trust in doctors and the health care system on patient satisfaction with medical care. *Arch Clin Med*. 2016;(2):71-4.
- Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ*. 2012;344:e3502. doi: 10.1136/bmj.e3502.
- Mola E, Eiksson T, Ortiz Bueon MJ. European definition of general practice/ family medicine [Internet]. World Family doctors Caring for people; 2011. Available from: <https://www.woncaeurope.org>.
- Costantini L, Pasquarella C, Odono A, Colucci ME, Costanza A, Serafini G, et al. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review. *J Affect Disord*. 2021;279:473-83. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.131.
- Löwe B, Decker O, Müller S, Brähler E, Schellberg D, Herzog W, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care*. 2008;46(3):266-74. doi: 10.1097/MLR.0b013e318160d093.
- Williams N. The AUDIT questionnaire. *Occup Med (Lond)*. 2014;64(4):308. doi: 10.1093/occmed/kqu011.
- Shushman I, Kolesnyk A, Kolesnyk P, Kuodza G, Mykyta I, Bayen S, et al. Validation of a modified questionnaire to assess Ukrainian Family Physicians' readiness to implement the evidence-based screening recommendations into their clinical practice, using a mixed method study. *BMC Prim Care*. 2022;23(1):225. doi: 10.1186/s12875-022-01818-4.
- Tsang S, Royse CF, Terkawi AS. Guidelines for developing, translating, and validating a questionnaire in perioperative and pain medicine. *Saudi J Anaesth*. 2017;11(Suppl 1):80-9. doi: 10.4103/sja.SJA_203_17.
- Engler J, Dahlhaus A, Gütthlin C. The readiness of German GPs to recommend and conduct cancer screening is associated with patient-physician gender concordance. Results of a survey. *Eur J Gen Pract*. 2017;23(1):11-9. doi: 10.1080/13814788.2016.1240166.
- Lacasse Y, Godbout C, Sériès F. Health-related quality of life in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2002;19(3):499-503. doi: 10.1183/09031936.02.00216902.
- Lawshé CH. A quantitative approach to content validity. *Personnel Psychol*. 1975;28(4):563-75.
- Löwe B, Decker O, Sena-Evangelista KCM, Lyra CO. Motivations for weight loss in adolescents with overweight and obesity: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):364. doi: 10.1186/s12887-018-1333-2.
- Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educ Psychol Measurement*. 1973;33(3):613-9.
- Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull*. 1968;70(4):213-20. doi: 10.1037/h0026256.
- Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Measurement*. 1960;20:37-46.
- Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biomet*. 1977;33(1):159-74.
- Jones GL, Benes K, Clark TL, Denham R, Holder MG, Haynes TJ, et al. The Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality of Life Questionnaire (PCOSQ): a validation. *Human Reprod*. 2004;19(2):371-7. doi: 10.1093/humrep/deh048.

Стаття надійшла до редакції 01.10.2024. – Дата першого рішення 07.10.2024. – Стаття подана до друку 08.11.2024

Клініко-діагностичне значення альбумінурії у діагностиці хронічної хвороби нирок

М. В. Власенко¹, О. К. Крохмалюк², Н. І. Кравчук², С. В. Шкарівська²

¹Вінницький національний медичний університет

²КНП «Вінницький обласний клінічний ендокринологічний центр»

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є однією з найбільш поширених проблем у системі охорони здоров'я з важкими соціальними й економічними наслідками. Небезпека ХХН полягає в ускладненнях, що виникають внаслідок ниркової недостатності, супутніх кардіоваскулярних захворювань, цукрового діабету (ЦД), ожиріння.

Незважаючи на те, що захворюваність і смертність, зумовлені ХХН, можна попередити шляхом раннього виявлення та лікування, на жаль, на сьогодні діагностика цієї хвороби у світі перебуває на низькому рівні.

Мета дослідження: аналіз взаємозв'язку між альбумінурією та артеріальною гіпертензією (АГ), серцевою недостатністю, ожирінням, порушенням вуглеводного обміну.

Матеріали та методи. Обстежено 704 пацієнтів (400 чоловіків та 304 жінки), які відвідували КНП «Вінницький обласний клінічний ендокринологічний центр». Пацієнтів було розподілено на групи. До основної групи увійшли хворі з різними порушеннями вуглеводного обміну (гестаційний ЦД, предіабет, панкреатогенний ЦД). До другої групи включено пацієнтів з АГ, ожирінням, різною патологією щитоподібної залози, акромегалією, остеопорозом. Усім учасникам дослідження співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі (САК) визначали з використанням методу тест-смужок в амбулаторних умовах. Крім САК, для визначення стадії ХХН усім пацієнтам визначали показник розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) на основі креатиніну крові.

Результати. Під час дослідження встановлено, що ЦД 1-го, 2-го типів і панкреатогенний ЦД, ожиріння переважали серед чоловіків, які входять до групи ризику за статтю з приводу розвитку ускладнень. Водночас предіабет та патологія щитоподібної залози були більш поширеними серед жінок.

Показник рШКФ прогресивно знижувався зі збільшенням тривалості ЦД 1-го та 2-го типів. Для початкових стадій нефропатії характерне підвищення рШКФ, потім відбувається її поступове зниження до нормального рівня, який може бути помилково оцінений як відсутність патологічних змін у нирках. Саме тому визначення лише рШКФ без САК є недостатнім для встановлення діагнозу ХХН. Рутинне визначення альбумінурії є одним із способів виявлення осіб із груп високого ризику серцево-судинних захворювань.

Висновки. Встановлено, що поширеність ХХН залежить від своєчасності діагностики, тривалості та стану компенсації ЦД, застосування цукрознижувальних препаратів з доведеною нефропротекторною дією, особливо у пацієнтів із ЦД 1-го типу.

Раннє призначення ренопротекторної терапії пацієнтам із груп ризику відповідно до міжнародних рекомендацій є ефективним для сповільнення прогресування ХХН, відтермінування діалізу та зниження смертності від серцево-судинних причин та загальної смертності.

Ключові слова: альбумінурія, хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, швидкість клубочкової фільтрації, співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі, серцево-судинні захворювання.

The clinical and diagnostic value of albuminuria in the diagnosis of chronic kidney disease

M. V. Vlasenko, O. K. Krokhmaluk, N. I. Kravchuk, S. V. Shkarivska

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most widespread problem in the health care system with severe social and economic outcomes. The danger of CKD lies in complications arising from kidney failure, concomitant cardiovascular diseases, diabetes mellitus (DM), obesity.

Despite the fact that the morbidity and mortality caused by CKD can be prevented by early diagnosis and treatment, unfortunately, today the diagnosis of this disease in the world is at a low level.

The objective: to analyze the relationship between albuminuria and arterial hypertension (AH), heart failure, obesity, carbohydrate metabolism disorders.

Materials and methods. 704 patients (400 men and 304 women) who visited the communal non-commercial enterprise "Vinnytsia Regional Clinical Specialized Endocrinology Center" were examined. Patients were divided into groups. The main group included patients with various disorders of carbohydrate metabolism (gestational diabetes, prediabetes, pancreatogenic diabetes). The second group included patients with hypertension, obesity, various pathologies of the thyroid gland, acromegaly, and osteoporosis. For all study participants the urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) was determined using the test strip method in outpatient settings. In addition to UACR, to determine the stage of CKD, an estimated glomerular filtration rate (eGFR) based on blood creatinine was measured in all patients.

Results. During the study it was established that type 1 and type 2 diabetes mellitus and pancreatogenic diabetes mellitus, obesity, prevailed among men who are in the risk group by gender for the development of complications. At the same time, prediabetes and thyroid pathology were more common among women.

The eGFR index progressively decreased with increasing duration of type 1 and type 2 diabetes. The initial stages of nephropathy are characterized by an increase in eGFR, then its gradual decrease to a normal level, which can be mistakenly assessed as the absence of

pathological changes in the kidneys. That is why the determination of only eGFR without UACR is not sufficient to establish a diagnosis of CKD. Routine determination of albuminuria is one of the ways to identify individuals at high risk of cardiovascular disease.

Conclusions. It has been established that the prevalence of CKD depends on the timeliness of diagnosis, the duration and state of diabetes compensation, the use of hypoglycemic drugs with proven nephroprotective effect, especially in patients with type 1 diabetes. Early appointment of renal protective therapy to patients from risk groups according to international recommendations is effective in slowing the progression of CKD, delaying dialysis and reducing mortality from cardiovascular causes and overall mortality.

Keywords: albuminuria, chronic kidney disease, diabetes, glomerular filtration rate, urine albumin-to-creatinine ratio, cardiovascular diseases.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – це порушення анатомічної будови та/чи функції нирок, яке триває протягом ≥ 3 міс, характеризується патологією осаду сечі, альбумінурією, зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м², порушенням функції ниркових канальців, структурними змінами, виявленими за допомогою візуалізаційних досліджень, гістопатологічними змінами, визначеними за допомогою біопсії нирки, а також включає стан після трансплантації нирки (KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) [1].

Діагностика ХХН у світі та в Україні зокрема перебуває на низькому рівні через відсутність обов'язкових скринінгових досліджень на різних ланках медичної допомоги. Даних щодо захворюваності та смертності від цієї хвороби в багатьох країнах мало або взагалі немає. Водночас ХХН робить свій внесок у захворюваність і смертність від неінфекційних причин. Широкомасштабні репрезентативні національні програми скринінгу, проведені в Австралії, Норвегії і США продемонстрували, що понад 10% дорослого населення мають маркери захворювання нирок [2–4].

Основними факторами ризику розвитку ХХН є артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) [5]. Існують й інші фактори, такі, як ожиріння, куріння, расова та етнічна приналежність, вік, сімейний анамнез. Найчастішими ускладненнями ХХН є інфаркт міокарда, серцева недостатність (СН) та інші серцево-судинні захворювання (ССЗ), анемія, вторинний гіперпаратиреоз, метаболічний ацидоз, що потребують вчасного виявлення та лікування [6].

Діабетична хвороба нирок (ДХН) – це специфічне ураження, що характеризується розвитком склерозу ниркових клубочків та порушення їх функції, що призводить до розвитку ХХН. Порушення гемодинаміки та клубочкова гіпертензія, пряма токсична дія альбуміну на епітелій канальців нирок та розвиток ендотеліальної дисфункції у капілярах клубочків нирок є факторами, що відіграють важливу роль у патогенезі ДХН [7].

ЦД у молодих людей (віком до 20 років) створює більший ризик розвитку термінальної стадії ниркової недостатності протягом життя, ніж ЦД, виявлений у зрілому віці, частково через довший стаж захворювання [8]. За даними статистики, лише 50% пацієнтів із ЦД 1-го типу та ДХН доживають до 50 років, решта помирають у віці 20–45 років від термінальної ниркової недостатності. Крім того, останні дані демонструють, що рівень ДХН значно вищий серед підлітків і молодих людей з ЦД 2-го типу, ніж з ЦД 1-го типу [9]. Ураховуючи зростаючу поширеність ЦД 1-го та 2-го типів, вирішальне значення має знання про те, як не лікована альбумінурія прогресує на початку першого десятиліття захворювання при ЦД.

Важливо, що раннє виявлення та лікування ЦД, АГ та ХХН можливе за допомогою доступних, часто недорогих методів лікування. Ці втручання можуть зберегти функцію нирок, покращити ниркові та серцево-судинні наслідки, уповільнити або запобігти прогресуванню ХХН, відтермінувати або уникнути застосування діалізу [10]. Незважаючи на наявність таких втручань, тягар ХХН та пов'язані з нею фактори ризику залишаються недостатньо вивченими у багатьох регіонах світу. Саме тому медична служба переважно зосереджена на лікуванні кінцевої стадії ниркової недостатності, а не на ранніх стадіях ХХН.

Отже, хворі на ЦД, АГ, ожиріння, серцево-судинні ризику та СН повинні бути якомога раніше обстежені з приводу оцінки фільтраційної здатності нирок та розвитку ХХН.

Діагностику та профілактику ХХН необхідно проводити на всіх етапах лікування пацієнта: від сімейного лікаря, терапевта до ендокринолога, кардіолога та інших вузьких спеціалістів. У сучасних умовах це реально зробити за допомогою простих діагностичних аналізів.

Методи діагностики ХХН

Поширеним у клінічній практиці є стадіювання ХХН за показником розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), який обчислюють на основі креатиніну крові, що входить до більшості стандартних лабораторних обстежень [11]. Визначення стадії ХХН є важливим для прийняття рішень щодо вибору тактики лікування цукрознижувальними препаратами. У табл. 1 наведено класифікацію ХХН за шкалою KDIGO 2012, що надає детальну інформацію про причину ХХН і виділяє 5 стадій на основі рШКФ (від G1 до G5 з G3, розділеним на 3a і 3b) [12].

Однак не менш важливим показником функції нирок є співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі (САК) – показник, який визначає пошкодження нирок на основі кількості білка в сечі [13].

Основним діагностичним маркером ХХН, критерієм прогресування хвороби і відповіді на лікування є протеїнурія, яка пов'язана з підвищеним ризиком ниркової недостатності, ССЗ та смертності. Добова протеїнурія як «золотий стандарт» кількісної оцінки білка у сечі має певні обмеження порівняно з вимірюванням співвідношення альбуміну до креатиніну у випадкових зразках сечі, яке не поступається діагностичною значущістю у скринінгу ХХН [14].

Класифікація ХХН KDIGO 2012 включає визначення стадії ХХН на основі трьох рівнів альбумінурії (A1, A2 і A3), причому кожна стадія ХХН класифікується відповідно до співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі у мг/г або мг/ммоль [12]:

A1: ACR менше 30 мг/г (менше 3,4 мг/ммоль)

A2: ACR від 30 до 299 мг/г (3,4 до 34 мг/ммоль)

A3: ACR більше 300 мг/г (більше 34 мг/ммоль).

Стадії ХХН за шкалою KDIGO для оцінювання комбінованого ризику термінальної ниркової недостатності та серцево-судинних ускладнень у хворих на ХХН залежно від рівня рШКФ та альбумінурії

ШКФ, мл/хв	Стадії ХХН	Альбумінурія		
		A1	A2	A3
		Оптимально чи незначно підвищена	Висока	Дуже висока
		Добова екскреція альбумінів		
		< 30 мг/г	30-300 мг/г	> 300 мг/г
		Співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі		
		< 3 мг/ммоль	3-30 мг/ммоль	> 30 мг/ммоль
Висока чи оптимальна (≥ 90)	C1	Низький	Помірний	Високий
Незначно знижена (60–89)	C2	Низький	Помірний	Високий
Помірно знижена (45–59)	C3a	Помірний	Високий	Дуже високий
Істотно знижена (30–44)	C3b	Високий	Дуже високий	Дуже високий
Різно знижена (15–29)	C4	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий
Термінальна ниркова недостатність (<15)	C5	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий

Скринінг ХХН

Скринінг ХХН здебільшого орієнтований на осіб із високим ризиком та впроваджується в усьому світі. Рекомендації KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) пропонують проводити скринінг груп високого ризику, до яких належать пацієнти з АГ, ЦД і особи старше 65 років.

Скринінг включає загальний аналіз сечі, співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі, вимірювання креатиніну сироватки крові та оцінку рШКФ за формулою СКД-ЕРІ [15, 16]. Це найбільш економічно ефективний підхід, і немає доказів, які б виправдовували скринінг безсимптомних осіб у загальній популяції ХХН.

Діабетична нефропатія – ускладнення ЦД, яке включає стадії гломерулярної гіперфільтрації, мікроальбумінурії, протеїнурії, зниження рШКФ та зрештою – ниркової недостатності [17]. Факторами ризику розвитку ДХН є тривала гіперглікемія та підвищення артеріального тиску. ДХН встановлюється на підставі зниження рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та підвищення САК у сечі > 30 мг/г.

За рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA, 2021), скринінг на альбумінурію слід починати проводити у пацієнтів із ЦД 2-го типу відразу після встановлення діагнозу, у хворих на ЦД 1-го типу – через 5 років після встановлення діагнозу, а надалі здійснювати його щорічно [18].

Слід зазначити, що обов'язковими для визначення у пацієнтів із груп ризику є обидва показники: швидкість клубочкової фільтрації та співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі. Для підтвердження постійної альбумінурії слід визначати її наявність протягом 3 міс від моменту виявлення.

Співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі: клініко-діагностичне значення

У нормі альбумін у сечі наявний у мінімальній кількості – менше 3,4 мг альбуміну/ммоль креатиніну (0,03 г альбуміну / г креатиніну). Це важливий білок плазми крові, який одним із перших з'являється в сечі при різних ураженнях нирок. Його щоденна екскреція знаходиться в межах 5–10 мг. При цьому мікроальбумінурією

вважають аномальну швидкість екскреції альбуміну із сечею [19]. Співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі в нормі становить від 0 до 29 мг. Національний нирковий фонд (National Kidney Foundation) спільно з Американською діабетичною асоціацією (ADA) оцінюють альбумінурію як САК у межах від 30 до 300 мг/г [20].

Для виявлення альбумінурії рекомендовано використовувати САК, визначене випадково у першій ранковій порції сечі, що має переваги для пацієнта та зменшує ризик помилки у правильності збору сечі.

Скринінг альбумінурії може бути здійснений двома методами. Перший полягає у використанні тест-смужок, другий – у кількісному вимірюванні альбуміну та креатиніну в сечі. Використання тест-смужок для визначення САК має низку переваг, оскільки цей метод є високочутливим, високоспецифічним, незалежним від концентрації чи розведення сечі, простим та доступним для виконання. Пацієнту достатньо зібрати випадковий зразок сечі в амбулаторних або домашніх умовах і не збирати сечу протягом 24 год. Немає потреби заморожувати зразки сечі, оскільки альбумін є стійким за кімнатної температури. Недоліком цього методу є напівкількісна оцінка альбуміну в сечі.

САК має прогностичну цінність для ССЗ у пацієнтів обох статей, як із ЦД, так і без нього. Альбумінурія є маркером ендотеліальної дисфункції, а її наявність підвищує ризик ССЗ та смертності від них. Встановлено, що альбумінурія є більш достовірним показником можливих серцево-судинних подій, ніж рівень сироваткового холестерину або систолічного артеріального тиску. У пацієнтів з АГ без ЦД альбумінурія пов'язана зі збільшенням показників загальної смертності [21]. У пацієнтів із ХХН одночасна оцінка рШКФ та САК може сприяти покращенню оцінки ризику ССЗ [22].

Спільні ризики для серцевої недостатності та ХХН

Серцева недостатність – це складний клінічний синдром, який є результатом поєднання кількох етіологічних шляхів, на кожен з яких впливають індивідуальні, клінічні та екологічні фактори. Фактори ризику СН включають старший вік, расову/етнічну прина-

лежність, чоловічу стать, АГ, дисліпідемію, інші ССЗ, ЦД, ХХН, супутні онкологічні захворювання, а також куріння та вживання алкоголю [23]. Альбумінурія та протеїнурія є важливими нетрадиційними факторами розвитку серцево-судинної патології [24]. Важливо відзначити, що декомпенсована СН може бути пов'язана з тимчасовою альбумінурією, тому САК не рекомендовано визначати за наявності такого стану.

Відомо, що комбінація СН та ЦД підвищує ризик госпіталізації та серцево-судинних смертей і може бути мішенню для раннього втручання за допомогою нових фармакотерапевтичних засобів, таких, як інгібітори натрійзалежного ко-транспортеру глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) [25].

Складний коморбідний профіль жінок із СН зі збільшенням поширеності АГ та ожиріння підкреслює тенденцію до первинної профілактики, що вимагає нових підходів для покращення прогнозу та якості життя [23].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у 2005 р. внесла альбумінурію до компонентів метаболічного синдрому поряд із гіпертонічною хворобою, порушеннями вуглеводного обміну, абдомінальним ожирінням та змінами показників ліпідного профілю [26]. Це свідчить про те, що коморбідний, метаболічний пацієнт повинен бути в полі уваги з приводу оцінки функції нирок шляхом визначення рівня альбуміну та рШКФ.

На сьогодні при діабетичній хворобі нирок є нові можливості нефропротекції з використанням нестероїдного селективного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (фінеренон), який вибірково блокує надмірну активацію мінералокортикоїдних рецепторів, внаслідок чого знижує рівень альбумінурії [27]. Група інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) (дапагліфлозин) взагалі має значну доказовість у протекції нефропатії та кардіопатії.

Мета дослідження: визначення взаємозв'язку між альбумінурією та АГ, СН, ожирінням, порушенням вуглеводного обміну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження увійшли 704 пацієнти, які відвідували КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр».

До основної групи включено пацієнтів з різними порушеннями вуглеводного обміну:

- ЦД 1-го типу,
- ЦД 2-го типу,
- предіабет,
- панкреатогенний ЦД.

Крім того, у дослідження були включені пацієнти без порушень вуглеводного обміну, які мали АГ, ожиріння, різну патологію щитоподібної залози, акромегалію, остеопороз.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначено, що ЦД 1-го, 2-го типів і панкреатогенний ЦД переважали серед чоловіків, які входять до групи ризику за статтю з приводу розвитку ускладнень. Розподіл за віком серед жінок та чоловіків із ЦД 1-го, 2-го типу та предіабетом був майже однаковий. Проте середній вік чоловіків із панкреатогенним ЦД становив $51,50 \pm 4,27$ року, жінок – $35,00 \pm 0,00$ року.

Натомість предіабет був більш поширеним серед жінок, зокрема тих, які мали супутнє ожиріння та менструальну дисфункцію. Середній вік жінок з предіабетом становив $47,71 \pm 18,64$ року, чоловіків – $41,25 \pm 8,84$ року. Цікаво, що ожиріння без порушень вуглеводного обміну та АГ частіше виявляли у чоловіків. Чоловіки мають вищий ризик ожиріння у більш молодому віці (середній вік для чоловіків – $38,67 \pm 11,22$ року, для жі-

Таблиця 2

Загальна характеристика обстежених пацієнтів

Пацієнт Захворювання	Усього пацієнтів	Середній вік	Чоловіки	Середній вік чоловіків	Жінки	Середній вік жінок	Жителі міста	Жителі села
Загальна кількість	704	48,98±9,18	400 (56,82%)	47,35±9,01	304 (43,18%)	48,17±7,24	394 (55,97%)	310 (44,03%)
Гестаційний ЦД, n	1 (0,14%)	33,00±0,00	0	—	1 (0,33%)	33,00±0,00	1 (0,25%)	0
ЦД 1, n	144 (20,45%)	40,27±12,11	87 (21,75%)	39,36±11,60	57 (18,75%)	41,67±12,73	74 (18,78%)	70 (22,58%)
ЦД 2, n	499 (70,89%)	57,83±9,73	285 (71,25%)	55,67±9,74	214 (70,39%)	60,70±8,94	281 (71,32%)	218 (70,32%)
Панкреатогенний ЦД, n	11 (1,56%)	50,00±6,25	10 (2,5%)	51,50±4,27	1 (0,33%)	35,00±0,00	3 (0,76%)	8 (2,58%)
Предіабет, n	11 (1,56%)	45,36±16,10	4 (1%)	41,25±8,84	7 (2,30%)	47,71±18,64	8 (2,03%)	3 (0,97%)
Без ЦД – ГХ, n	1 (0,14%)	63,00±0,00	1 (0,25%)	63,00±0,00	0	—	1 (0,25%)	0
- АІТ + ожиріння, n	1 (0,14%)	53,00±0,00	0	—	1 (0,33%)	53,00±0,00	1 (0,25%)	0
- ожиріння, n	10 (1,42%)	45,90±15,18	6 (1,5%)	38,67±11,22	4 (1,32%)	56,75±13,81	7 (1,78%)	3 (0,97%)
- вузловий зоб, n	22 (3,13%)	47,45±15,93	7 (1,75%)	42,00±17,38	15 (4,93%)	50,00±14,52	15 (3,80%)	7 (2,26%)
- акромегалія, n	1 (0,14%)	59,00±0,00	0	—	1 (0,33%)	59,00±0,00	1 (0,25%)	0
- п/о гіпотиреоз, n	2 (0,28%)	46,00±11,00	0	—	2 (0,66%)	46,00±11,00	1 (0,25%)	1 (0,32%)
- остеопороз, n	1 (0,14%)	47,00±0,00	0	—	1 (0,33%)	47,00±0,00	1 (0,25%)	0

нок – 56,75±13,81 року). Ізольована АГ без супутніх метаболічних змін не була поширеною серед жінок.

Вузловий зоб та післяопераційний гіпотиреоз – патології, які характерні переважно для жіночої статі і можуть розвиватися у молодому віці. На них слід звернути особливу увагу, адже вони тісно пов'язані з репродуктивною функцією жінок фертильного віку. Середній вік чоловіків та жінок із вузловим зобом становив 42,00±17,38 року та 50,00±14,52 року відповідно. Патологічні стани кісткової тканини також мають більшу поширеність серед жінок у менопаузальному віці.

ХХН у пацієнтів із ЦД часто є наслідком тривалої декомпенсації, яка призводить до розвитку інших мікро- та макросудинних ускладнень.

Найпоширенішими ускладненнями, які можуть бути наявними вже на момент встановлення діагнозу ЦД 2-го типу, є діабетична ретинопатія, поширеність якої зростає прямо пропорційно з тривалістю ЦД. Це дає змогу припустити, що патологія нирок у пацієнтів із ЦД 2-го типу може бути зумовлена ураженням паренхіми нирок, тому рекомендовано визначення рПШКФ разом із моніторингом САК та змін очного дна. Для ЦД 1-го типу ризик діабетич-

ної ретинопатії зростає після 5 років стажу захворювання і є найвищим через 10–20 років. Цікаво, що діабетична ретинопатія є більш поширеною серед чоловіків різних вікових груп, причому у чоловіків є тенденція до її розвитку у молодшому віці. Наявність діабетичної ретинопатії асоціюється з вищими ризиками підвищення креатиніну в крові та прогресування ХХН до термінальної стадії.

АГ та макросудинні ускладнення (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу) через їх тісний зв'язок з іншими метаболічними станами, зустрічається переважно у пацієнтів із ЦД 2-го типу, частіше у чоловіків. Поширеність АГ найвища серед чоловіків віком 54,43±9,94 року, що корелює зі стажем ЦД 2-го типу від 5 до 10 років. Макросудинні ускладнення мало характерні для пацієнтів з уперше виявленим ЦД і маніфестують у період від 5 до 20 років стажу ЦД.

Такі показники можна чітко співставити з перебігом ХХН при ЦД. Вони також підтверджують рекомендації щодо скринінгу пацієнтів на виявлення мікросудинних ускладнень, зокрема з визначенням альбумінурії.

Визначення САК проводили усім пацієнтам із використанням методу тест-смужок в амбулаторних умовах.

Таблиця 3

Ускладнення цукрового діабету на фоні ХХН

Ускладнення Стаж ЦД	Діабетична ретинопатія		Артеріальна гіпертензія		Інфаркт міокарда		Інсульт	
	ЦД 1	ЦД 2	ЦД 1	ЦД 2	ЦД 1	ЦД 2	ЦД 1	ЦД 2
Усього, n	65	178	51	380	1	20	0	19
Вперше виявлений ЦД, n	0	3	2	23	0	1	0	2
Середній вік, роки	—	62,67±4,19	45,00±7,00	60,04±9,40	—	70,00±0,00	—	66,00±0,00
До 10 років, n	11	68	21	193	0	6	0	8
Середній вік, роки	38,45±8,47	54,97±9,13	43,71±8,83	56,98±9,65	—	57,33±10,09	—	64,13±6,75
10–20 років, n	33	84	13	136	0	12	0	7
Середній вік, роки	41,09±11,27	60,77±8,08	47,54±9,36	61,13±7,40	—	64,17±4,71	—	64,29±4,06
Більше 20 років, n	21	23	15	28	1	1	0	3
Середній вік, роки	48,86±13,58	66,17±7,14	53,20±12,88	66,39±7,66	50,00±0,00	63,00±0,00	—	70,00±3,74

Таблиця 4

САК у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типів залежно від стажу захворювання

САК, n Стаж хвороби	САК до 30 мг/мг		САК 30–300 мг/мг		САК більше 300 мг/мг	
	ЦД 1	ЦД 2	ЦД 1	ЦД 2	ЦД 1	ЦД 2
Усього, n	96 (24,55%)	280 (71,61%)	28 (14,81%)	157 (83,07%)	19 (25%)	57 (75%)
Вперше виявлений ЦД, n	10 (10,42%)	33 (11,79%)	3 (10,71%)	18 (11,46%)	2 (10,53%)	3 (5,26%)
Чоловіки, n	8 (8,33%)	25 (8,93%)	2 (7,14%)	10 (6,37%)	2 (10,53%)	2 (3,51%)
Жінки, n	2 (2,08%)	8 (2,86%)	1 (3,57%)	8 (5,10%)	0	1 (1,75%)
До 10 років, n	35 (36,46%)	146 (52,14%)	13 (46,43%)	87 (55,41%)	6 (31,58%)	23 (40,35%)
Чоловіки, n	18 (18,75%)	85 (30,36%)	9 (32,14%)	50 (31,85%)	6 (31,58%)	10 (17,54%)
Жінки, n	17 (17,71%)	61 (21,79%)	4 (14,29%)	37 (23,57%)	0	13 (22,81%)
10–20 років, n	35 (36,46%)	84 (30%)	3 (10,71%)	41 (26,11%)	8 (42,11%)	25 (43,86%)
Чоловіки, n	20 (20,83%)	48 (17,14%)	2 (7,14%)	22 (14,01%)	5 (26,32%)	17 (29,82%)
Жінки, n	15 (15,63%)	36 (12,86%)	1 (3,57%)	19 (12,10%)	3 (15,79%)	8 (14,04%)
Більше 20 років, n	16 (16,67%)	17 (6,07%)	9 (32,14%)	11 (7,00%)	3 (15,79%)	6 (10,53%)
Чоловіки, n	6 (6,25%)	5 (1,79%)	6 (21,43%)	5 (3,18%)	2 (10,53%)	4 (7,02%)
Жінки, n	10 (10,42%)	12 (4,29%)	3 (10,71%)	6 (3,82%)	1 (5,26%)	2 (3,51%)

Стаж захворювання при ЦД 1-го типу впливає на прогресування захворювання та підвищує настороженість з приводу діагностики ХХН. У перші 5 років при ЦД 1-го типу ХХН розвивається рідко, хоча серед обстежених осіб САК від 30 до 300 мг/г мали 10,71% пацієнтів, у яких ЦД 1-го типу був виявлений вперше. Тривалість ЦД 1-го типу від 5 до 10 років є періодом, в який найчастіше відбувається маніфестація ХХН. Так, мікроальбумінурія була виявлена у 46,43% осіб зі стажем ЦД до 10 років. САК більше 300 мг/г мали 10,53% пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ЦД 1-го типу, найбільший відсоток (42,11%) спостерігався серед осіб із тривалістю захворювання від 10 до 20 років.

При ЦД 2-го типу стаж захворювання менше впливає на рівень САК, оскільки на момент встановлення діагнозу неможливо визначити тривалість захворювання у кожного окремого пацієнта. Мікроальбумінурія була наявна в 11,46% осіб з уперше виявленим ЦД 2-го типу та 55,41% пацієнтів зі стажем захворювання до 10 років, протеїнурія – у 5,26% та 40,35% відповідно. Стан пацієнтів із ЦД 2-го типу ускладнює наявність супутніх метаболічних патологій та ССЗ.

Крім САК, усім пацієнтам визначали рШКФ на основі креатиніну крові для визначення стадії ХХН. Показник рШКФ прогресивно знижувався зі збільшенням тривалості ЦД 1-го та 2-го типів. Проте слід зауважити, що для початкових стадій нефропатії характерне підвищення рШКФ, потім відбувається її поступове зниження до нормального рівня, який може

бути помилково оцінений як відсутність патологічних змін у нирках. Отже, визначення лише рШКФ без САК не є достатнім для встановлення діагнозу ХХН.

Для оцінки залежності між станом компенсації вуглеводного обміну та прогресуванням ХХН визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), цукру крові натще та після їжі. Простежується чіткий зв'язок між наявністю тривалої декомпенсації вуглеводного обміну, підвищенням рівня САК та зниженням показника рШКФ при ЦД 1-го та 2-го типів. Неконтрольована гіперглікемія разом із високим артеріальним тиском пошкоджує дрібні судини нирок, внаслідок чого погіршується процес фільтрації у ниркових канальцях і відбувається перевищення «ниркового порогу» для глюкози та білка.

На момент встановлення діагнозу рівень HbA1c становив $11,23 \pm 2,71\%$ у групі осіб із ЦД 1-го типу та $9,58 \pm 3,05\%$ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Спостерігалось погіршення компенсації ЦД у міру збільшення стажу захворювання. Так, у пацієнтів із тривалістю ЦД 2-го типу до 10 років рівень HbA1c становив $8,68 \pm 2,00\%$, від 10 до 20 років – $9,47 \pm 1,88\%$, понад 20 років – $9,69 \pm 1,85\%$. В осіб із ЦД 1-го типу тривалістю до 10 років рівень HbA1c становив $8,93 \pm 1,64\%$, від 10 до 20 років – $9,50 \pm 1,83\%$, а у пацієнтів зі стажем ЦД 1-го типу понад 20 років – $8,32 \pm 1,40\%$.

Діабетична нефропатія, як ускладнення, що відносять до мікроангіопатій, залежить від рівня цукру у крові. Слід зазначити, що середній рівень HbA1c 9% і цукор крові, який не змінювався до та після їжі і залишався відносно високим, впливає на розвиток ХХН.

Таблиця 5

Функція нирок та компенсації вуглеводного обміну

Показник	Креатинін, ммоль/л		рШКФ, мл/хв/1,7 м ²		HbA1c, %		Цукор натще, ммоль/л		Цукор після їжі, ммоль/л	
	ЦД 1	ЦД 2	ЦД 1	ЦД 2	ЦД 1	ЦД 2	ЦД 1	ЦД 2	ЦД 1	ЦД 2
Загальні дані	79,32±8,83	88,25±22,41	93,44±13,72	77,66±17,19	9,50±1,90	9,36±2,19	7,63±2,48	7,73±2,28	8,52±3,02	9,02±2,88
Вперше виявлений ЦД	78,67±8,92	84,71±15,72	105,00±9,20	84,31±15,91	11,23±2,71	9,58±3,05	8,55±2,65	7,99±2,50	8,98±2,54	8,75±3,33
Чоловіки	81,50±7,40	88,11±16,19	104,29±10,04	85,37±15,19	11,09±2,90	9,99±3,13	8,45±2,66	8,37±2,62	9,07±2,51	8,98±3,60
Жінки	73,00±9,00	74,50±7,97	107,50±4,50	81,43±17,41	11,77±1,68	8,69±2,65	8,90±2,59	7,25±2,04	8,70±2,60	8,05±2,18
До 10 років	79,55±10,03	83,78±13,60	95,86±15,15	83,93±15,80	8,93±1,64	8,68±2,00	6,69±2,02	7,41±2,23	7,74±2,26	8,43±2,53
Чоловіки	82,17±10,64	87,23±13,19	100,48±15,69	88,56±14,57	9,02±1,80	8,74±1,98	6,65±1,92	7,41±2,25	7,62±2,00	8,71±2,67
Жінки	75,92±7,80	78,62±12,53	89,44±11,65	77,74±15,25	8,78±1,34	8,60±2,03	6,74±2,18	7,42±2,22	7,93±2,61	8,02±2,24
10–20 років	77,53±4,26	89,67±27,75	97,32±13,98	75,57±17,19	9,50±1,83	9,47±1,88	8,13±2,97	7,59±1,92	8,21±3,36	9,22±2,71
Чоловіки	78,67±4,42	97,32±32,53	101,25±11,04	77,73±18,02	9,79±1,76	9,33±1,80	8,42±3,02	7,63±1,87	8,60±3,32	9,32±2,73
Жінки	75,83±3,34	80,69±16,84	92,08±15,67	72,67±15,53	9,10±1,86	9,67±1,98	7,66±2,83	7,54±1,99	7,65±3,34	9,08±2,68
Більше 20 років	81,55±12,10	94,83±32,58	75,59±16,54	66,83±19,87	8,32±1,40	9,69±1,85	7,14±2,28	7,94±2,45	9,16±3,92	9,67±2,95
Чоловіки	85,40±8,94	105,50±43,57	75,86±16,59	70,67±24,30	8,77±1,52	9,54±1,94	7,84±2,38	9,06±2,22	10,75±4,74	10,43±2,64
Жінки	78,33±13,39	89,50±23,61	75,40±16,51	64,36±15,92	7,91±1,14	9,79±1,77	6,38±1,90	7,12±2,28	7,43±1,38	9,29±3,03

Фармакотерапія обстежених пацієнтів із ЦД 2-го типу

Вид терапії	Інсулін ЦД 2	Таблетовані засоби ЦД 2	Інсулін + таблетовані засоби ЦД 2
Стаж ЦД			
Усього пацієнтів, n	12 (2,41%)	312 (62,78%)	160 (32,20%)
Вперше виявлений ЦД, n	1 (8,33%)	36 (11,21%)	5 (3,13%)
До 10 років, n	7 (58,33%)	195 (60,75%)	55 (34,38%)
10–20 років, n	3 (25%)	70 (21,81%)	78 (48,75%)
Більше 20 років, n	1 (8,33%)	11 (3,43%)	22 (13,75%)

У сповільненні прогресування ХХН та інших мікросудинних ускладнень у пацієнтів із ЦД 1-го типу основну роль відіграє компенсація вуглеводного обміну (HbA1c < 7%) за допомогою інсулінотерапії з ретельною титрацією дози інсуліну до досягнення цільових показників глікемії. Пацієнт із ЦД 2-го типу, який має прогресуючу ХХН, є метаболічним і коморбідним та потребує призначення терапії, спрямованої не лише на корекцію вуглеводного обміну, а й на зниження метаболічних і серцево-судинних ризиків.

У пацієнтів із супутніми ССЗ цільовий рівень HbA1c має становити $\leq 7,0\%$, а при рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та частими гіпоглікеміями < 7,5%. Показанням для призначення інсулінотерапії при ЦД 2-го типу є стійка декомпенсація захворювання, особливо за наявності ДХН, коли призначення таблетованих лікарських засобів є обмеженим через знижену рШКФ. Проте препаратом вибору для лікування ЦД 2-го типу залишається метформін, який застосовується без корекції дози до рШКФ > 45 мл/хв/1,73 м².

Серед пацієнтів із ЦД 2-го типу 2,41% були на інсулінотерапії, 62,78% – на різних таблетованих засобах, 32,20% – на комбінованій терапії інсуліном і таблетованими цукрознижувальними препаратами. Комбіновану терапію потребували здебільшого пацієнти зі стажем ЦД 2-го типу до 20 років, які перебували у стані декомпенсації вуглеводного обміну та мали прогресуючу ХХН (табл. 6)

Аналізуючи підходи до лікування при ЦД 2-го типу встановлено, що лише на таблетованих препаратах перебувають 51,81% осіб зі стажем хвороби до 10 років, 30,38% пацієнтів з тривалістю захворювання від 10 до 20 років і 6,84% – зі стажем понад 20 років. Призначення таблетованих препаратів у поєднанні з інсуліном потребували 3,13% пацієнтів на етапі первинного призначення цукрознижувальної терапії, 34,38% осіб, що хворіють на

ЦД 2-го типу до 10 років, 48,75% пацієнтів зі стажем від 10 до 20 років і 13,75% осіб, які хворіють понад 20 років.

Усі пацієнти із ЦД 2-го типу приймали метформін у поєднанні з іншими цукрознижувальними препаратами та/чи інсуліном. Перевага у таких пацієнтів надавалася лікарським засобам із групи ІНЗКТГ-2, оскільки вони продемонстрували високу ефективність у покращенні показників глікемічного профілю із забезпеченням кардіо- та нефропротекції.

ВИСНОВКИ

1. Поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН) залежить від своєчасності діагностики, тривалості та стану компенсації цукрового діабету (ЦД), особливо у пацієнтів із ЦД 1-го типу.

2. Рутинне визначення альбумінурії є одним із способів виявлення осіб із груп високого ризику серцево-судинних захворювань. У пацієнтів з альбумінурією слід звернути увагу на наявність факторів ризику, що включають гіперглікемію, ожиріння, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію та куріння.

3. Співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі є більш точним, ніж визначення альбумінурії, простим та швидким методом діагностики ХХН, що має бути внесений в обов'язкові скринінгові програми на всіх етапах надання медичної допомоги пацієнтам із групи ризику щодо ХХН.

4. Ефективний контроль артеріального тиску, компенсація ЦД та застосування цукрознижувальних препаратів з доведеною нефропротекторною дією є основою профілактики та лікування ХХН. Раннє призначення ренопротекторної терапії пацієнтам із груп ризику відповідно до міжнародних рекомендацій є ефективним для сповільнення прогресування ХХН, відтермінування діалізу та зниження смертності від серцево-судинних причин та загальної смертності.

Відомості про авторів

Власенко Марина Володимирівна – д-р мед. наук, проф., Вінницький національний медичний університет. *E-mail:* vlasenkoendocrin@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3285-5727

Крохмалюк Ольга Костянтинівна – Вінницький обласний клінічний ендокринологічний центр

Кравчук Наталія Іванівна – Вінницький обласний клінічний ендокринологічний центр

Шкарівська Світлана Вікторівна – Вінницький обласний клінічний ендокринологічний центр

Information about authors

Vlasenko Maryna V. – MD, PhD, DSc, Professor, Vinnytsia National Medical University. *E-mail:* vlasenkoendocrin@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3285-5727

Krokhmaluk Olha K. – Vinnytsia Regional Clinical Endocrinology Center

Kravchuk Nataliya I. – Vinnytsia Regional Clinical Endocrinology Center

Shkarivska Svitlana V. – Vinnytsia Regional Clinical Endocrinology Center

ПОСИЛАННЯ

1. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
2. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7):131-8. doi: 10.1097/01.asn.0000070152.11927.4a.
3. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2275-84. doi: 10.1681/ASN.2005121273.
4. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):1-12. doi: 10.1053/ajkd.2003.50007.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dialys.* 2023;25(2):141-221. doi: 10.28996/2618-9801-2023-2-141-221.
6. Lu Y, Wang W, Liu J, Xie M, Liu Q, Li S. Vascular complications of diabetes: A narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(40):e35285. doi: 10.1097/MD.00000000000035285.
7. Agarwal R. Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. 2021 Jun. In: *Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes* [Internet]. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2021. doi: 10.2337/db20211-28.
8. Bjornstad P, Nehus E, El Ghormli L, Bacha F, Libman IM, McKay S, et al. Insulin Sensitivity and Diabetic Kidney Disease in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes: An Observational Analysis of Data From the TODAY Clinical Trial. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(1):65-74. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.015.
9. Porrini E, Ruggerenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(5):382-91. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00094-7.
10. Papademetriou V, Alataki S, Stavropoulos K, Papadopoulos C, Bakogiannis K, Tsioufis K. Pharmacological Management of Diabetic Nephropathy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(2):139-47. doi: 10.2174/1570161117666190405164749.
11. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):51-64. doi: 10.1038/s41581-019-0191-y.
12. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease [Internet]. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.* Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>.
13. Weaver RG, James MT, Ravani P, Weaver CGW, Lamb EJ, Tonelli M, et al. Estimating Urine Albumin-to-Creatinine Ratio from Protein-to-Creatinine Ratio: Development of Equations using Same-Day Measurements. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(3):591-601. doi: 10.1681/ASN.2019060605.
14. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1331-40. doi: 10.1038/ki.2010.550.
15. Adibelli Z, Duran C. The Compatibility of the Treatment Modalities to the Recommendations of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guideline in Chronic Kidney Disease Patients with Diabetes. *Iran J Public Health.* 2021;50(6):1206-12. doi: 10.18502/ijph.v50i6.6419.
16. Nagib SN, Abdelwahab S, Amin GEE, Allam MF. Screening and early detection of chronic kidney disease at primary healthcare. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(5):416-8. doi: 10.1080/10641963.2021.1896726.
17. A/L B Vasanth Rao VR, Tan SH, Candasamy M, Bhattamisra SK. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):754-62. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.054.
18. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, Wada T. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(11):740-50. doi: 10.1038/s41581-021-00462-y.
19. Birn H, Christensen EI. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney Int.* 2006;69(3):440-9. doi: 10.1038/sj.ki.5000141.
20. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):84-104. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.009.
21. Matsushita K, Ballew SH, Wang AY, Kalyesubula R, Schaeffner E, Agarwal R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(11):696-707. doi: 10.1038/s41581-022-00616-6.
22. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):514-25. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
23. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, Okhai H, Davies M, Huang W, et al. Risk Factors for Heart Failure: 20-Year Population-Based Trends by Sex, Socioeconomic Status, and Ethnicity. *Circ Heart Fail.* 2020;13(2):e006472. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006472.
24. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, Matsushita K, Arnlöv J, Astor BC, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):115-27. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9.
25. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 Inhibitors and the Diabetic Kidney. *Diabetes Care.* 2016;39(2):165-71. doi: 10.2337/dcS15-3006.
26. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
27. Filippatos G, Anker SD, August P, Coats AJS, Januzzi JL, Mankovsky B, et al. Finerenone and effects on mortality in chronic kidney disease and type 2 diabetes: a FIDELITY analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9(2):183-91. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad001.

Стаття надійшла до редакції 30.09.2024. – Дата першого рішення 04.10.2024. – Стаття подана до друку 02.11.2024

Вплив електролітних порушень на перебіг коронавірусної хвороби COVID-19 та можливості корекції

О. К. Дуда, В. О. Бойко, А. М. Печінка, А. П. Голуб, Г. В. Бацюра, Л. П. Коцюбайло

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

COVID-19 – це захворювання, що вражає весь організм, а симптоми та важкість його перебігу бувають дуже різними. Більшість хворих на COVID-19 переносять його у легкій формі без госпіталізації. Проте можливий тяжкий і навіть смертельний перебіг цього захворювання, особливо у пацієнтів з патологією системи кровообігу.

Мета дослідження: оцінювання впливу електролітних порушень на перебіг коронавірусної хвороби та пошук зниження ризиків розвитку кардіоваскулярних ускладнень у вигляді порушень серцевого ритму за допомогою корекції гіпокаліємії та гіпомагніємії.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 117 пацієнтів (жінок – 16, чоловіків – 56) з коронавірусною хворобою віком від 18 до 65 років. Усім хворим проведено визначення рівня електролітів K^+ , Na^+ , Mg^{++} , Cl^- проводили на 2–4-ту добу від початку госпіталізації, через 7–10–14 днів та на 3, 6, 12-му тижні під час амбулаторного спостереження. Вплив корекції електролітних порушень оцінювали за показниками тривалості захворювання та за динамікою симптомів з боку порушення серцевого ритму.

Пацієнтів було розподілено на чотири групи залежно від тяжкості перебігу захворювання, показників електролітів, наявності пневмонії та призначенням лікуванням. Хворі 1-ї та 3-ї груп отримували крім базисної терапії ще високодозовий комплекс калію та магнію по 300 мг на основі цитратної солі протягом 3 міс. Групи були статистично однорідні.

Результати. Розвиток електролітних порушень у клінічній картині COVID-19 має зв'язок із системним впливом збудника. Під час дослідження було встановлено залежність між легким і середньотяжким ступенем коронавірусної хвороби COVID-19 та порушеннями електролітного балансу. Перебіг захворювання середнього ступеня тяжкості корелював зі зниженням рівня калію та магнію, в той час як з власних клінічних спостережень у пацієнтів з важким перебігом, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії, спостерігалися частіше показники гіперкаліємії, що, ймовірно, обумовлено наявністю супутньої патології.

Висновки. У пацієнтів, які отримували додаткове джерело магнію та калію у вигляді високодозового комплексу, зафіксовано нормалізацію рівнів калію та магнію вже з 3-го тижня лікування за наявності середньоважкого перебігу COVID-19. У групах з базисною терапією без застосування додаткового джерела мікроелементів рівень калію та магнію знижувався протягом усього періоду спостереження.

Застосування 300 мг магнію та 300 мг калію у вигляді цитрату протягом 3 міс продемонструвало позитивний вплив на полегшення симптомів захворювання та одужання пацієнтів.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, гіпокаліємія, гіпомагніємія, високодозовий комплекс, магній, калій, водно-електролітний баланс.

The impact of electrolyte disturbances on the course of the heart disease of COVID-19 and the possibilities of correction

О. К. Duda, V. O. Boyko, A. M. Pechinka, A. P. Golub, H. V. Batsiura, L. P. Kotsiubailo

COVID-19 is a disease that affects the whole human's organism and the symptoms and severity of its course vary greatly. Most patients with COVID-19 tolerate it in a mild form without hospitalization. However, severe and even fatal course of this disease is possible, especially in patients with blood circulatory system pathology.

The objective: to assess the impact of electrolyte disorders on the course of coronavirus disease and to find a reduction in the risk of developing cardiovascular complications in the form of heart rhythm disorders by correcting hypokalemia and hypomagnesemia.

Materials and methods. The study included 117 patients (16 women, 56 men) with coronavirus disease from 18 to 65 years old. All patients were examined for the level of electrolytes K^+ , Na^+ , Mg^{++} , Cl^- on the 2nd–4th day from the beginning of hospitalization, after 7–10–14 days and on the 3d, 6th, 12th weeks during outpatient observation. The effect of correction of electrolyte disorders was assessed by the duration of the disease and the dynamics of symptoms from the side of cardiac arrhythmia.

The patients were divided into four groups depending on the severity of the disease, electrolyte indicators, the presence of pneumonia and the prescribed treatment. The patients in the 1st and 3d groups received, in addition to basic therapy, a high-dose complex of potassium and magnesium 300 mg each based on citrate salt for 3 months. The groups were statistically homogeneous.

Results. The development of electrolyte disorders in the clinical manifestations of COVID-19 is associated with the systemic effect of the pathogen. During the study a relationship between mild and moderate severity of COVID-19 coronavirus disease and electrolyte imbalance was established. The course of the disease of moderate severity correlated with decreased potassium and magnesium concentrations, while from our own clinical observations, hyperkalemia indicators were observed more often

in patients with severe course, who were hospitalized in the intensive care unit, which is probably due to the presence of concomitant pathology.

Conclusions. In patients who received an additional source of magnesium and potassium in the form of a high-dose complex, the normalization of potassium and magnesium levels was determined from the 3rd week of treatment for moderate-severe COVID-19. In groups with basic therapy without the use of an additional source of elements, the level of potassium and magnesium decreased throughout the observation period.

The use of 300 mg of magnesium and 300 mg of potassium in the form of citrate for 3 months demonstrated a positive effect on the relief of symptoms of the disease and the recovery of patients.

Keywords: coronavirus disease, COVID-19, hypokalemia, hypomagnesemia, high-dose complex, magnesium, potassium, water and electrolyte balance.

Пандемія нової коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої вірусом SARS-CoV-2, стала викликом для глобальної системи охорони здоров'я. Інфікування супроводжується ураженням переважно дихальних шляхів, а у важких випадках – пневмонією, сепсисом, гострим респіраторним дистрес-синдромом, що часто супроводжується цитокіновим штормом. Механізм розвитку захворювання пов'язують із тропністю вірусу до рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту II типу (АПФ-2) [13], який переважно розташований в альвеолоцитах 2-го типу (до 80%). Водночас рецептори розташовані і в судинній стінці, що обумовлює поліморфну клінічну картину захворювання з можливими ускладненнями з боку різних органів і систем.

Фактори ризику важкого перебігу захворювання:

- вік старше 65 років,
- наявність супутньої хронічної соматичної патології, зокрема захворювань органів кровообігу.

Дослідження щодо COVID-19, представлені в літературі, підтверджують електролітні порушення у пацієнтів, включаючи дисбаланс натрію, калію, магнію, хлору та кальцію. Одним із найпоширеніших електролітних розладів є гіпонатріємія, яка супроводжується підвищеним ризиком смертності у госпіталізованих пацієнтів. Деякі препарати, які раніше використовувалися у протоколі лікування пацієнтів із COVID-19, наприклад хлорохін і гідроксихлорохін, можуть спричинити електролітний дисбаланс.

У хворих на COVID-19, які приймають препарати, що пригнічують ренін-ангіотензин систему, спостерігається зниження вироблення альдостерону, що може спричинити дисбаланс рідини та електролітів в організмі хворого.

Мінералокортикоїдний рецептор (MR), який має різні типи, експресується в різних тканинах, включаючи нирки, травний тракт, такий як товста кишка, центральна нервова система (ЦНС) і серце, і відомий як рецептор альдостерону. Активація MR приводить до зміни концентрації іонів. Ці зміни необхідні для підтримки балансу рідини та електролітів в організмі. Однак через наявність MR у товстому кишечнику, якщо шлях альдостерону змінюється, то всмоктування і секреція іонів у товстій кишці також порушуються, що спричинює дисбаланс рідини та електролітів.

Гіпокаліємія ускладнення COVID-19 може негативно впливати на гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) і збільшувати ризик розвитку серцевих «травм» у пацієнтів. Тому кількість іонів, зокрема натрію та калію, є значущим показником у хворих на COVID-19. Гіпокальціємія також є одним з електролітних розладів у пацієнтів із COVID-19, яке

може бути небезпечним, якщо його не контролювати, і може навіть збільшити рівень смертності. В окремих пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 фіксували синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH), що призводить до порушення балансу рідини та електролітів.

Виникнення нових мутантних штамів, зокрема Дельта (варіант B.1.617.2), супроводжувалось новою хвилею захворюваності з частим ураженням осіб молодого віку та розвитком поліорганної недостатності. Для прогнозування перебігу захворювання широко застосовують неспецифічні маркери запального процесу, такі як феритин, С-реактивний білок, інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та інші [1, 3].

Однак, крім вищенаведених маркерів, системна запальна відповідь в організмі супроводжується змінами водно-електролітного балансу. Так, у китайському когортному дослідженні 2020 р. було виявлено гіпокаліємію у 55% госпіталізованих на SARS-CoV-2, а H. Sarvazad et al. і D. Chen et al. виявили гіпомагніємію у 38% хворих на COVID-19 [14, 15]. Основними причинами електролітних розладів були застосована діуретична терапія (53,4%) та кортикостероїди (23,3%). У пацієнтів із тяжким перебігом інфекції, котрі лікувалися у відділенні інтенсивної терапії і реанімації, електролітні порушення фіксують ще частіше. Так, за повідомленнями дослідників з Китаю, гіпокаліємію вони виявили у 93% критично хворих на COVID-19 пацієнтів [16].

Аналіз п'яти досліджень із загальним розміром вибірки 1415 пацієнтів на COVID-19 продемонстрував такі тенденції динаміки показників електролітного балансу:

- рівень натрію – значно нижчий у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 – WMD – 0,91 ммоль/л [95% ДІ: від -1,33 до -0,50 ммоль/л];
- вміст калію – значно нижчий у хворих на COVID-19 із тяжким перебігом хвороби – WMD -0,12 ммоль/л [95% ДІ: від -0,18 до -0,07 ммоль/л], I 2 = 33%);
- вміст хлориду – не спостерігалось жодних статистичних відмінностей між пацієнтами з важкою та неважкою формою COVID-19 – WMD 0,30 ммоль/л [95% ДІ: від -0,41 до 1,01 ммоль/л];
- рівень кальцію – зафіксовано статистично значущу нижчу концентрацію у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 – WMD: -0,20 ммоль/л [95% ДІ: від -0,25 до -0,20 ммоль/л].

Аритмогенна роль COVID-19 може бути пов'язана з гіпоксією, електролітними порушеннями, гіповолемією та системним запаленням. Усі ці фактори мо-

жуть призводити до надшлуночкових та шлуночкових порушень ритму [17]. Нещодавнє дослідження продемонструвало, що нормальна електрокардіограма (ЕКГ) зустрічається лише у 26% пацієнтів з інфекцією COVID-19 [18]. S. Lei et al. (2020) повідомили, що аритмії були виявлені у 24% пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19 до стаціонару, та у 33% хворих, які потрапили до реанімації. Крім того, порушення ритму були незалежними предикторами внутрішньолікарняної летальності (11,5% проти 5,6%) [19].

За даними сучасної літератури, фібриляція передсердь (ФП) була виявлена у 19–21% усіх пацієнтів з COVID-19; в одному дослідженні повідомлялося про поширеність до 36% у хворих із серцево-судинними захворюваннями, при цьому ФП спостерігалась у 42% осіб, які не вижили. Отже, серед хворих на COVID-19 ФП реєструють у 2–4 рази частіше, ніж у загальній популяції.

Мета дослідження:

- провести аналіз впливу корекції електролітного дисбалансу, а саме калію та магнію, на перебіг та симптоми захворювання COVID-19;
- оцінити ефективність усунення дефіциту калію та магнію за допомогою призначення комплексу Панцикор на подальший перебіг захворювання;
- знизити ризики розвитку кардіоваскулярних ускладнень у вигляді порушень серцевого ритму за допомогою корекції гіпокаліємії та гіпомагніємії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4», яка надає допомогу хворим на коронавірусну хворобу, та за участі амбулаторних пацієнтів, обстежених в період з березня по грудень 2021 року. Для проведення дослідження було відібрано 117 пацієнтів (жінки та чоловіки віком 18–65 років) із підтвердженою за допомогою ПЛР-тесту коронавірусною інфекцією та ознаками лабораторно діагностованої гіпокаліємії та гіпомагніємії. Розподіл жінок і чоловіків був майже однаковий: жінок – 61, чоловіків – 56, середній вік пацієнтів становив $43,1 \pm 4,6$ року.

Аналіз крові на визначення електролітів K^+ , Na^+ , Mg^{++} , Cl^- проводили на 2–4-ту добу від початку госпіталізації, через 7–10–14 діб та на 3, 6, 12-му тижні під час амбулаторного спостереження. Також усім пацієнтам на амбулаторному етапі було проведено ЕКГ або Холтеровське моніторування ЕКГ на початку, через 3 та 12 тиж для виявлення порушень серцевого ритму.

Вплив корекції електролітного дисбалансу на перебіг та симптоми захворювання COVID-19 оцінювали:

- за динамікою наявності загальних симптомів/скарг: загальна слабкість, швидка втомлюваність, лихоманка, кашель, наявність парестезій, порушення сну, задишка, біль у горлі;
- вплив на показники серцевого ритму: наявність суправентрикулярної та шлуночкової екstrasистолії, синусової тахікардії та фібриляції пе-

редсердь (оцінювали за Холтеровським моніторуванням ЕКГ).

Критерії виключення з дослідження:

- хворі з тяжким перебігом коронавірусної інфекції з дихальною недостатністю, які потребують реанімаційних заходів;
- діти до 18 років;
- вагітні та жінки, які годують груддю;
- пацієнти з ознаками гіперкаліємії (рівень калію плазми крові $\geq 5,5$ ммоль/л);
- наявність супутньої хронічної патології: бронхіальна астма, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет 1–2-го типу.

Пацієнтів було розподілено на 4 групи за якістю перебігу захворювання та одержуваною терапією:

- **1 група (n = 28)** – хворі з легким перебігом та лабораторно підтвердженою коронавірусною інфекцією та гіпокаліємією, гіпомагніємією, лихоманкою, без розвитку пневмонії, які лікувались амбулаторно. Крім базисної терапії у складі супроводжуючої терапії, хворі отримували високодозовий комплекс калію та магнію по 300 мг на основі цитратної солі (Панцикор) протягом 3 міс.
- **2 група (n = 30)** – амбулаторні пацієнти з легким перебігом лабораторно підтвердженої інфекції COVID-19 та дефіцитом калію та магнію, лихоманкою, без розвитку пневмонії. Пацієнти отримували тільки препарати базисної терапії.
- **3 група (n = 29)** – пацієнти із середньотяжким перебігом, лабораторно підтвердженим діагнозом коронавірусної інфекції і зниженими рівнями калію та магнію та діагнозом пневмонії без дихальної недостатності (ДН), які спочатку перебували на стаціонарному лікуванні, а потім продовжували терапію амбулаторно. В якості терапії використовували препарати базисної терапії та високодозовий комплекс калію та магнію по 300 мг на основі цитратної солі (Панцикор) впродовж 3 міс.
- **4 група (n = 30)** – хворі із середньотяжким перебігом, лабораторно підтвердженим діагнозом інфекції COVID-19 і наявними гіпокаліємією та гіпомагніємією, а також діагнозом пневмонії без дихальної недостатності, які спочатку перебували на стаціонарному лікуванні, а потім продовжували терапію амбулаторно. В якості лікування використовували тільки препарати базисної терапії.

У пацієнтів з легким перебігом коронавірусної хвороби звернення до лікаря відбувалося в середньому на 3–4-ту добу від початку захворювання. Пацієнтів із середньотяжким перебігом перше звернення було асоційоване з госпіталізацією в заклад охорони здоров'я на 6–7-му добу.

Оцінювали наявність скарг пацієнтів на момент звернення і/або госпіталізації та після лікування, рівень сатурації, лабораторні маркери запалення: абсолютна кількість лімфоцитів, С-реактивний білок (СРБ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), креатинін,

Дані лабораторних показників на початку дослідження

Показник	Група 1 (базисна терапія + Панцикор), n = 28	Група 2 (базисна терапія), n = 30	Група 3 (базисна терапія + Панцикор), n = 29	Група 4 (базисна терапія), n = 30
Середній вік, років	40,6 ± 8,2	43,2 ± 7,5	39,3 ± 5,9	44,5 ± 7,7
Термін від початку захворювання до звернення до лікаря/госпіталізації, дні	3,9 ± 1,4	6,9 ± 2,2	4,2 ± 1,5	6,7 ± 2,4
Кількість лейкоцитів, ·10 ⁹ /л	9,4 ± 1,9	11,1 ± 1,6	9,3 ± 2,3	10 ± 3,1
Кількість лімфоцитів, ·10 ⁹ /л	4,3 ± 1,3	4,5 ± 1,4	3,9 ± 0,5	4,7 ± 1
ШОЕ, мм/год	24 ± 7,2	24 ± 3,6	22 ± 3,8	25 ± 3,2
С-реактивний білок	112,8 ± 14,3	129,15 ± 19,9	115,2 ± 19,1	135,2 ± 16,7
АЛТ, ОД/л	21,2 ± 3,8	27,39 ± 5,3	23,45 ± 5,5	26,19 ± 5,1
Сечовина, ммоль/л	5,06 ± 1	6 ± 1,2	6,9 ± 2,1	6,13 ± 1,3
Креатинін, мкмоль/л	83,63 ± 17,5	84,15 ± 15,5	112,5 ± 36,6	94,24 ± 27,3
Калій, ммоль/л	3,0 ± 0,8	3,1 ± 0,5	2,9 ± 0,7	3,2 ± 0,4
Натрій, ммоль/л	139,63 ± 37,4	141,03 ± 41,1	140,37 ± 45,5	138,77 ± 30,2
Хлор, ммоль/л	100,13 ± 18,3	101,4 ± 28,1	102,54 ± 19,9	101,8 ± 28,8
Магній, ммоль/л	0,65 ± 0,2	0,68 ± 0,2	0,67 ± 0,15	0,68 ± 0,2

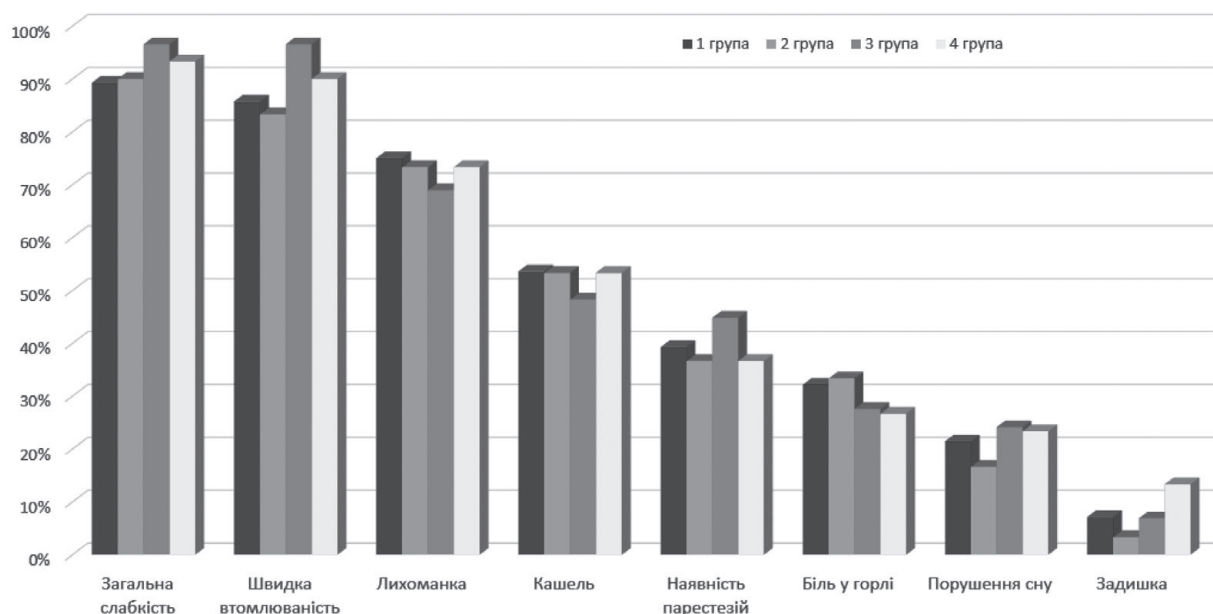


Рис. 1. Частка пацієнтів з наявністю скарг на момент звернення

сечовина, загальний білок, рівні калію (K⁺) та магнію (Mg⁺⁺) плазмі крові до та після лікування. Контроль клінічних та лабораторних показників проводили через 1–3–6–12 тиж. Для аналізу ознак електричної нестабільності серця досліджували кількість порушень серцевого ритму за добу, які визначалися на початку дослідження і через 3 та 12 тиж, за допомогою Холтеровського моніторингу ЕКГ, яке виконували з використанням приладу «Кардіосенс К» (ХАІ-МЕДИКА, Україна) за загальноприйнятою методикою (табл. 1–7, рис. 1–6).

Синусова тахікардія визначалась як надшлуночкова тахіаритмія з прискореним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень понад 100 за 1 хв. Надшлуночкова (суправентрикулярна) екстрасистоля фіксувалась при виникненні позачергового серцевого скорочення передсердя чи в атріовентрикулярному вузлі більш ніж 500 разів на добу. Шлуночкову екстрасистолю фіксували при виникненні ранніх шлуночкових, часто поліморфних екстрасистол більше ніж 300 за добу. Фібриляція передсердь визначалась як виникнення нападу хаотичного збу-

Показник порушень серцевого ритму на початку дослідження

Показник	Група 1 (базисна терапія + Панцикор), n = 28	Група 2 (базисна терапія), n = 30	P (χ ²)	Група 3 (базисна терапія + Панцикор), n = 29	Група 4 (базисна терапія), n = 30	P (χ ²)
	Хворі з легким перебігом інфекції COVID-19			Хворі із середньотяжким перебігом інфекції COVID-19		
Синусова тахікардія	27 (96,4%)	28 (93,3%)	0,595	27 (93,1%)	29 (96,6%)	0,533
Суправентрикулярна екстрасистоля ≥ 500/добу	19 (67,9%)	21 (70%)	0,860	18 (62,1%)	22 (73,3%)	0,355
Шлуночкова екстрасистоля ≥ 300/добу	3 (10,7%)	4 (13,3%)	0,759	1 (3,5%)	-	-
Фібриляція передсердь	1 (3,6%)	2 (6,7%)	0,595	2 (6,9%)	3 (10%)	0,669

Примітки: оцінка суттєвості різниці між групами за критерієм хі-квадрат (χ²); різниця між групами статистично не значуща (p > 0,05).

дження та скорочення передсердь тривалістю більше 2 хв.

За даними спостереження, на момент звернення пацієнти переважно скаржилися на загальну слабкість, швидку втомлюваність та наявність лихоманки і кашлю. Групи були статистично однорідні.

Вплив корекції електролітних порушень оцінювали за показниками тривалості захворювання, швидкості регресії симптомів та відновлення нормальних показників калію та магнію, а також за динамікою симптомів з боку порушення серцевого ритму.

Оброблення математичних даних виконували за допомогою пакета програм STATISTICA 10, ви-

користувалися тест Колгоровова-Смирнова для оцінювання нормальності розподілу досліджуваної ознаки, коефіцієнт Фішера та коефіцієнт Стьюдента (p) для оцінювання статистично значущої різниці результатів у порівнюваних групах. Різницю вважали значущою при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Електролітні порушення, такі як гіпомагніємія та гіпокаліємія – часті ознаки важкого перебігу інфекційного захворювання, а також голодування та алкогольного отруєння. Окрім того, вищенаведені порушення зустрі-

Таблиця 3

Динаміка скарг хворих до та після лікування

Показник	Хворі з легким перебігом інфекції COVID-19					Хворі із середньотяжким перебігом інфекції COVID-19				
	Група 1 (базисна терапія + Панцикор), n = 28		Група 2 (базисна терапія), n = 30		P (1-2)	Група 3 (базисна терапія + Панцикор), n = 29		Група 4 (базисна терапія), n = 30		P (3-4)
Скарги	на початку лікування	через 12 тиж лікування	на початку лікування	через 12 тиж лікування		на 12-му тижні лікування	на початку лікування	через 12 тиж лікування	на початку лікування	
Загальна слабкість	25 (89,3%)	6 (21,4%)*	27 (90%)#	11 (36,7%)*	0,199	28 (96,6%)	8 (27,6%)*	28 (93,3%)#	12 (40%)*	0,313
Швидка втомлюваність	24 (85,7%)	10 (35,7%)*	25 (83,3%)#	16 (53,3%)*	0,175	28 (96,6%)	12 (41,4%)*	27 (90%)#	18 (60%)*	0,151
Лихоманка	21 (75%)	0 (0%)*	22 (73,3%)#	0 (0%)*	-	20 (69%)	0 (0%)*	22 (73,3%)#	1 (3,3%)*	-
Кашель	15 (53,6%)	4 (14,3%)*	16 (53,3%)#	4 (13,3%)*	0,917	14 (48,3%)	2 (6,9%)*	16 (53,3%)#	4 (13,3%)*	0,412
Наявність парестезій	11 (39,3%)	0 (0%)*	11 (36,7%)#	2 (6,7%)*	0,149	13 (44,8%)	1 (3,4%)*	11 (36,7%)#	3 (10%)*	0,313
Біль у горлі	9 (32,1%)	0 (0%)*	10 (33,3%)#	0 (0%)*	-	8 (27,6%)	0 (0%)*	8 (26,7%)#	0 (0%)*	-
Порушення сну	6 (21,4%)	0 (0%)*	5 (16,7%)#	0 (0%)*	-	7 (24,1%)	0 (0%)*	7 (23,3%)#	1 (3,3%)*	-
Задишка	2 (7,1%)	0 (0%)	1 (3,3%)#	0 (0%)	-	2 (6,9%)	0 (0%)	4 (13,3%)#	1 (3,3%)	-

Примітки: P (1-2) та P (3-4) – оцінка вірогідності різниці між групами на 12-му тижні лікування; * – різниця статистично значуща в динаміці між початком лікування та 12 тиж (p < 0,05) у кожній групі; # – статистично значуща різниця між початковими значеннями між групами 1–2 та 3–4 була відсутня (p > 0,05).

Частка пацієнтів, у яких зникли скарги через 12 тиж лікування, %

Показник	Група 1 (базисна терапія + Панцикор), n = 28	Група 2 (базисна терапія), n = 30	Група 3 (базисна терапія + Панцикор), n = 29	Група 4 (базисна терапія), n = 30
Загальна слабкість	76*	59*	71*	57*
Швидка втомлюваність	58*	36*	57*	33*
Наявність парестезій	100*	81*	92*	91,8*

Примітка. * – Різниця статистично значуща в динаміці між початком лікування та 12 тиж у кожній групі (p < 0,05).

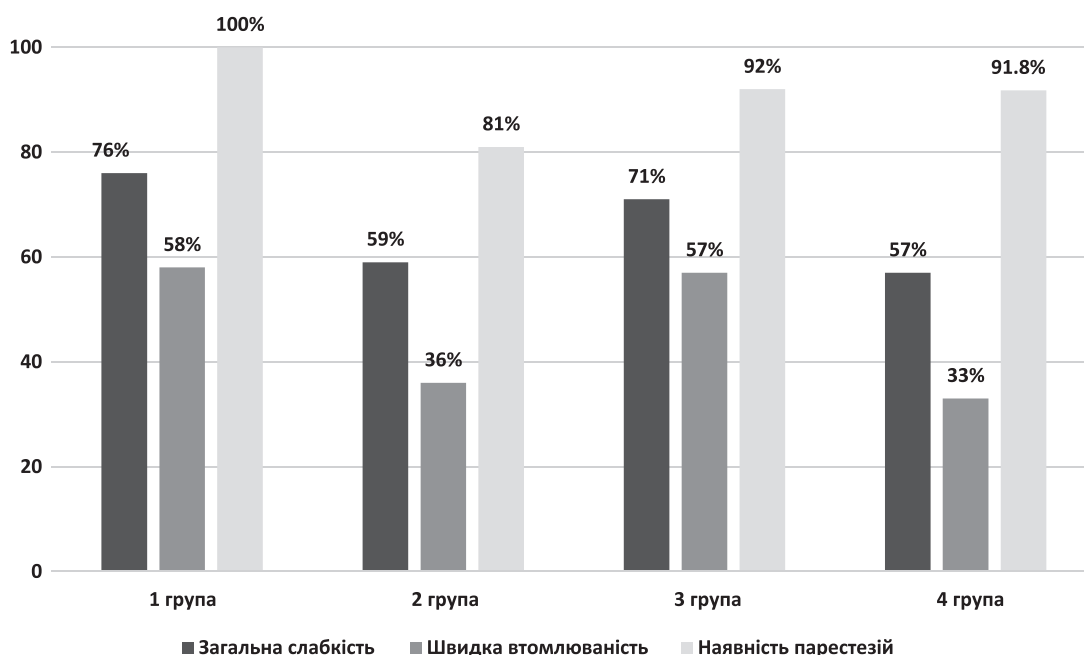


Рис. 2. Частка пацієнтів, у яких зникли скарги через 12 тиж лікування

Примітка. * – Різниця статистично значуща в динаміці між початком лікування та 12 тиж у кожній групі (p < 0,05).

Динаміка рівня калію у хворих усіх груп до та після лікування

Група	Вихідні значення калію, ммоль/л	Значення через 3 тиж, ммоль/л	Значення через 6 тиж, ммоль/л	Значення через 12 тиж, ммоль/л	P (0–12 тиж)
Група 1 (базисна терапія + Панцикор), n = 28	3,0 ± 0,8	3,4 ± 0,7	4,0 ± 0,8	4,2 ± 0,7*	< 0,0001*
Група 2 (базисна терапія), n = 30	3,1 ± 0,5	2,9 ± 0,7	2,9 ± 0,6	2,8 ± 0,7	0,093
P (між групами 1-2)	0,588	0,024#	< 0,001#	< 0,001#	
Група 3 (базисна терапія + Панцикор), n = 29	2,9 ± 0,7	3,6 ± 0,8	4,2 ± 0,8	4,4 ± 0,9*	< 0,0001*
Група 4 (базисна терапія), n = 30	3,2 ± 0,4	3,2 ± 0,5	3,10 ± 0,4	2,90 ± 0,6*	0,040*
P (між групами 3–4)	0,072	0,048#	< 0,001#	< 0,001#	

Примітка. *# – Різниця статистично значуща (p < 0,05), оцінка за критерієм Вілкоксона (у динаміці,*) та Манна-Уїтні (між групами,#).

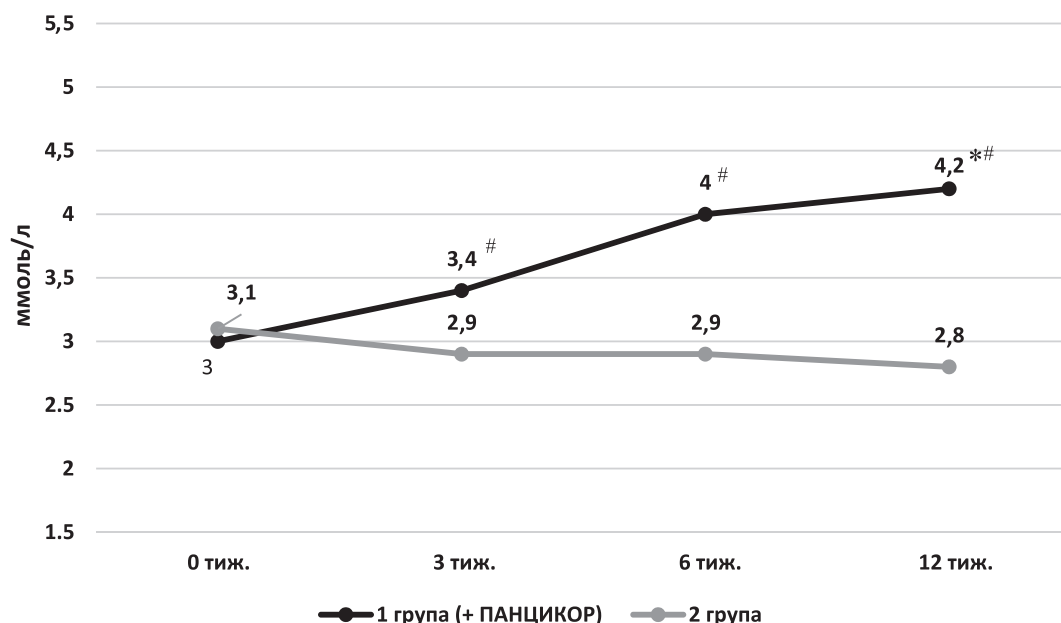


Рис. 3. Динаміка рівнів К⁺ до та після лікування у хворих на COVID-19 легкого ступеня (групи 1 і 2)

Примітка. *# – Різниця статистично значуща ($p < 0,05$), оцінка за критерієм Вілкоксона (у динаміці, *) та Манна-Уїтні (між групами, #).

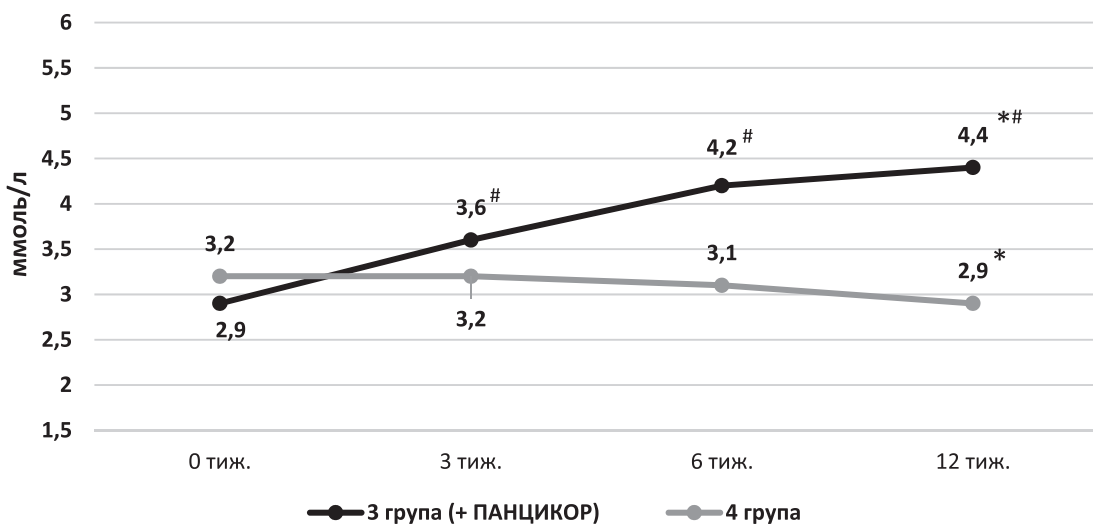


Рис. 4. Динаміка рівнів К⁺ до та після лікування у хворих на COVID-19 середнього ступеня (групи 3 і 4)

Примітка. *# – Різниця статистично значуща ($p < 0,05$), оцінка за критерієм Вілкоксона (у динаміці, *) та Манна-Уїтні (між групами, #).

чаються при тривалому вживанні петльових та тіазидних діуретиків, інгібіторів протонної помпи, препаратів наперстянки, антибіотиків (переважно аміноглікозидного ряду), що потрібно враховувати під час комплексного оцінювання стану пацієнта [2]. Роль електролітного дисбалансу у прогресуванні захворювання обумовлена значенням іонів у роботі нервової, серцево-судинної та видільної системи, як критичних для організму [10]. Крім вищенаведених малоспецифічних симптомів з боку нервової системи, розвиток гіпомагніємії пов'язаний з підвищенням ризику смертності [9].

Розвиток електролітних порушень за наявності інфекційних захворювань часто пов'язаний із системним

впливом збудника, зокрема на травний тракт та сечовидільну систему [5, 13]. Розвиток електролітних порушень у клінічній картині COVID-19 пов'язують саме із системним впливом збудника, який реалізується, за одними припущенням, через розвиток невідповідної секреції антидіуретичного гормону [11], а за результатами інших досліджень – через розвиток гіперальдостеронізму [4, 6]. Найчастіше фіксують такі зміни – гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія, рідко – гіпонатріємія [6–8]. Розвиток критичного порушення корелював зі зростанням рівня смертності, що дозволяло встановити прямий зв'язок ступеня тяжкості електролітного розладу з тяжкістю перебігу захворювання.

Динаміка рівня магнію у хворих усіх груп до та після лікування

Група	Вихідні значення калію, ммоль/л	Значення через 3 тиж, ммоль/л	Значення через 6 тиж, ммоль/л	Значення через 12 тиж, ммоль/л	P (0–12 тиж)
Група 1 (базисна терапія + Панцикор), n = 28	0,65 ± 0,2	0,72 ± 0,3	0,86 ± 0,3	0,90 ± 0,3*	0,002*
Група 2 (базисна терапія), n = 30	0,68 ± 0,2	0,67 ± 0,2	0,66 ± 0,3	0,66 ± 0,2	0,710
P (між групами 1–2)	0,594	0,527	0,039#	0,002#	
Група 3 (базисна терапія + Панцикор), n = 29	0,67 ± 0,15	0,74 ± 0,2	0,89 ± 0,2	0,93 ± 0,2*	<0,0001*
Група 4 (базисна терапія), n = 30	0,68 ± 0,2	0,65 ± 0,2	0,65 ± 0,2	0,63 ± 0,2	0,414
P (між групами 3–4)	0,844	0,180	<0,001#	<0,001#	

Примітка. * – Різниця статистично значуща (p < 0,05), оцінка за критерієм Вілкоксона (у динаміці, *) та Манна-Уїтні (між групами, #).

У проведеному дослідженні встановлено залежність між легким і середньотяжким ступенем коронавірусної хвороби COVID-19 та порушеннями електролітного балансу. Перебіг захворювання середнього ступеня тяжкості корелював зі зниженням рівня калію та магнію, в той час як за даними власних клінічних спостережень у пацієнтів з важким перебігом, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії, спостерігалися частіше показники гіперкаліємії, що, ймовірно, обумовлено наявністю супутньої патології. Критичних значень, які б дозволили встановити лабораторний діагноз гіпокаліємії чи гіпомангіємії, в ході дослідження не встановлено.

У пацієнтів були виявлені такі симптоми зниження рівня калію та магнію крові, як загальна слабкість, швидка

втомлюваність, втрата м'язової сили, періодичні парестезії у нижніх кінцівках. Використання препаратів електролітів в якості супровідної терапії коронавірусної хвороби має на меті полегшення симптомів пацієнтів, швидшого відновлення та нормалізацію лабораторних показників.

ВИСНОВКИ

1. Коронавірусна хвороба (COVID-19) залишається актуальною проблемою сучасної системи охорони здоров'я. Окрім суттєвого ураження респіраторної системи, вплив збудника характеризується порушеннями роботи інших органів і систем. Симптоми захворювання у вигляді слабкості, втомлюваності, порушення сну, дратівливості можуть бути пов'язані з порушеннями

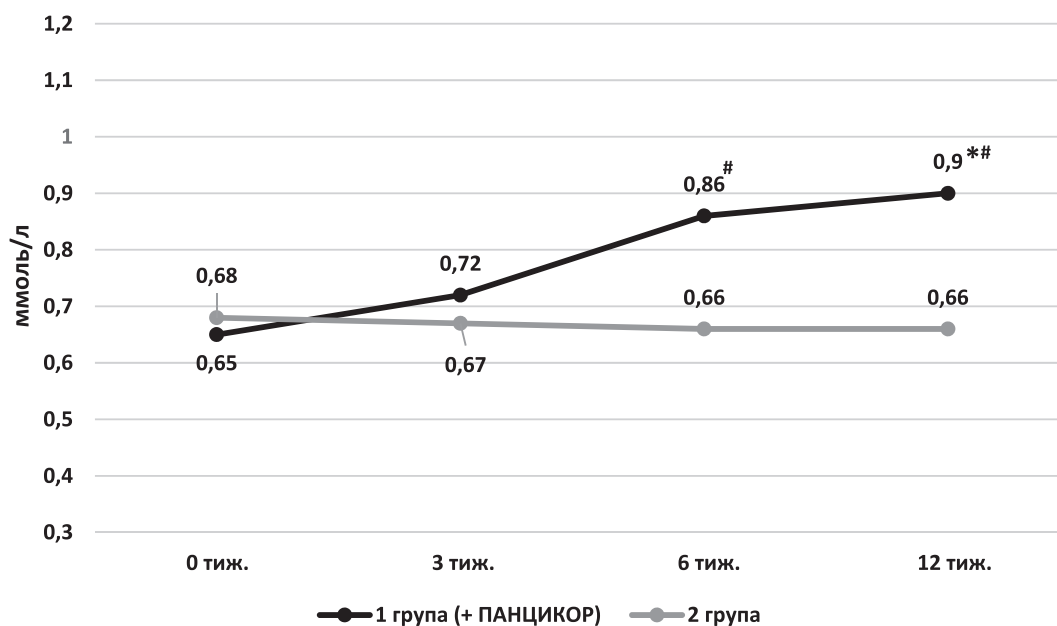


Рис. 5. Динаміка рівня Mg++ до та після лікування у хворих на COVID-19 легкого ступеня (групи 1 і 2)

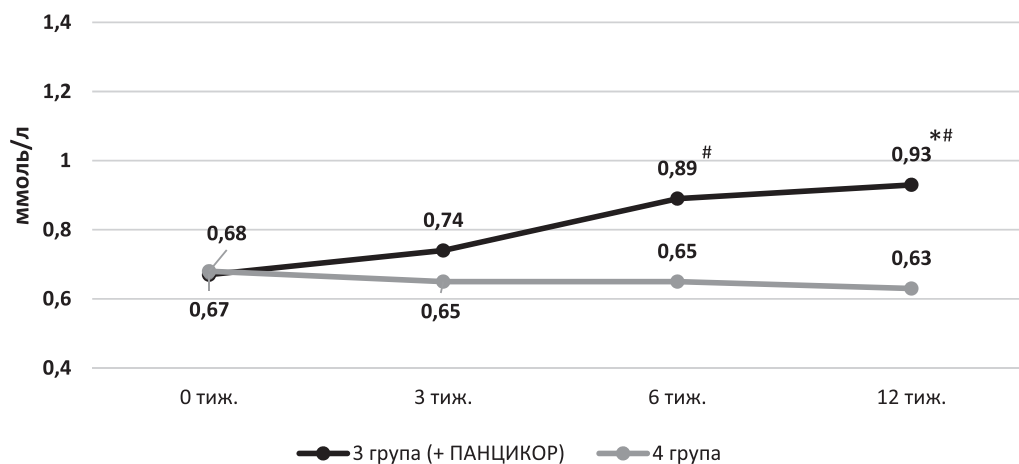


Рис. 6. Динаміка рівня Mg⁺⁺ до та після лікування у хворих на COVID-19 середнього ступеню (групи 3 і 4)

Примітка. [#] – Різниця статистично значуща (p<0,05), оцінка за критерієм Вілкоксона (у динаміці, *) та Манна-Уїтні (між групами, #).

Таблиця 7

Показники електричної активності міокарда до та після лікування

Показник	Група 1 (базисна терапія + Панцикор), n = 28		Група 2 (базисна терапія), n = 30		P (1–2) після лікування
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Середньодобова ЧСС за 1 хв	84 ± 16	69 ± 19,3	88 ± 15,8	74 ± 12,6	0,244
Середня ЧСС в денний період	93 ± 26,9	71 ± 14,8	96 ± 17,7	79 ± 13,8	0,038*
Середня ЧСС у нічний період	74 ± 10,6	62 ± 15,7	79 ± 14,7	70 ± 11,3	0,062
Суправентрикулярна екстрасистолія, к-ть/добу	1574 ± 289	567 ± 116	1608 ± 267	988 ± 292	< 0,001*
Шлуночкова екстрасистолія, к-ть/добу	954 ± 268	487 ± 103	848 ± 255	653 ± 101	< 0,001*
Пароксизми фібриляцій передсердь, к-ть епізодів/ добу тривалістю > 2 хв	6 ± 1,2	2 ± 0,6	5 ± 1,2	5 ± 1,5	< 0,001*

Показник	Група 3 (базисна терапія + Панцикор), n = 29		Група 4 (базисна терапія), n = 30		P (3–4) після лікування
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Середньодобова ЧСС за 1 хв	81 ± 16,2	61 ± 13,3	86 ± 26,2	77 ± 16,4	< 0,001*
Середня ЧСС в денний період	90 ± 14,1	66 ± 15	96 ± 16,4	81 ± 17,2	< 0,001*
Середня ЧСС у нічний період	75 ± 15,1	64 ± 12,2	77 ± 13,6	72 ± 12,8	0,151
Суправентрикулярна екстрасистолія, к-ть/добу	3054 ± 534	904 ± 233	3011 ± 816	1988 ± 546	< 0,001*
Шлуночкова екстрасистолія, к-ть/добу	944 ± 155	651 ± 147	не виявлено	не виявлено	-
Пароксизми фібриляцій передсердь, к-ть епізодів/ добу тривалістю > 2 хв	7 ± 1,3	4 ± 1,1	5 ± 1,2	4 ± 0,7	0,990

Примітки: статистична різниця між початковими значеннями між групами 1–2 та 3–4 відсутня; * – різниця статистично значима між групами після лікування за критерієм Манна-Уїтні (p < 0,05).

електролітного балансу, обумовленого системним впливом інфекції.

2. Пацієнти в гострий період COVID-19 мають високу вірогідність розвитку кардіологічних ускладнень у вигляді різноманітних аритмій, що прогностично погіршує прогноз перебігу хвороби. З огляду на це їм необхідно забезпечити цілодобовий кардіомоніторинг, а також проводити навчання медичних бригад вчасній діагностиці та наданню допомоги при порушеннях ритму у хворих на COVID-19.

3. Для повного розуміння клінічної картини захворювання у кожного окремого пацієнта слід оцінювати фактори ризику розвитку електролітних порушень та їх зв'язок з наявними скаргами.

4. У перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 спостерігається порушення рівня калію та магнію у пацієнтів з легким та середнім ступенем тяжкості хвороби. В таких випадках доцільно розглянути призначення препаратів або біологічно-активних добавок для корекції рівня електролітів, покращення стану пацієнта та швидшого відновлення.

5. Застосування препарату Панцикор, який містить 300 мг магнію та 300 мг калію у вигляді цитрату протягом 3 міс, продемонструвало позитивний вплив на полегшення симптомів захворювання та одужання пацієнтів, а саме:

- 1) у групі застосування комплексу Панцикор відзначено нормалізацію рівнів калію вже з 3-го тижня лікування за середньоважким перебігом COVID-19 та з 6-го тижня за легкого перебігу. У групах без застосування Панцикор рівень калію навпаки знижувався протягом усього періоду спостереження;
- 2) у групі застосування комплексу Панцикор зафіксовано підвищення рівнів магнію вже з 3-го тижня лікування при середньоважкому перебігу COVID-19 та ще раніше – за легкого перебігу. В групах без застосування комплексу Панцикор рівень магнію навпаки знижувався протягом усього періоду спостереження;
- 3) у групі Панцикор виявлено достовірне зниження ЧСС.

Відомості про авторів

Дуда Олександр Костянтинович – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: duda.doc.med@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0675-3890

Бойко Валентина Олександрівна – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: boykuscmu@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4950-9003

Печінка Анатолій Михайлович – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: anatol.pechinka@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4477-9450

Голуб Алла Петрівна – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: drulin.doc@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1247-4644

Бациора Ганна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: anna2016batsura@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6547-6558

Кощобайло Любов Петрівна – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: lubov010722@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6336-128X

Information about the authors

Duda Oleksandr K. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: duda.doc.med@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0675-3890

Boyko Valentina O. – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: boykuscmu@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4950-9003

Pechinka Anatoliy M. – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: anatol.pechinka@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4477-9450

Golub Alla P. – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: drulin.doc@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1247-4644

Batsiura Hanna V. – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: anna2016batsura@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6547-6558

Kotsiubailo Liubov P. – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: lubov010722@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6336-128X

КОМПЛЕКС КАЛІЮ І МАГНІЮ

ПАНЦИКОР

PANCICOR

ЛИШЕ ОДИН
ПАКЕТИК НА ДОБУ¹



ЦИТРАТ
КАЛІЮ-МАГНІЮ¹

Mg⁺⁺
K⁺



ПО 300 МГ
КАЛІЮ І МАГНІЮ¹

ДІЄТИЧНА ДОБАВКА «ПАНЦИКОР»/«PANCICOR» **Склад:** 1 саше містить: активні інгредієнти: цитрат магнію – 1,8 г (g) та цитрат калію-магнію – 1,2 г (g), що відповідає 300 mg (mg) магнію та 300 mg (mg) калію. **Рекомендації щодо застосування:** Панцикор є додатковим джерелом магнію та калію, які сприяють нормальній роботі нервової системи та нормальній функції м'язів. Також магній сприяє нормальній психічній діяльності, зменшенню втоми та втомлюваності, підтриманню електричного балансу, відіграє важливу роль у процесі поділу клітин, сприяє нормальному енергетичному метаболізму. Калій сприяє підтриманню нормального кров'яного тиску. Панцикор може рекомендуватись з метою нормалізації функціонального стану нервової та серцево-судинної систем при незбалансованому харчуванні або підвищеній потребі у мінеральних речовинах (магнії та калію) та енергії при негативному впливі довкілля, надмірних фізичних та психічних навантаженнях, при хронічній втомі, безсонні, дратівливості, станах постійної тривоги, м'язових спазмів, відчутті поколювання, для підтримки нормального психологічного стану та протидії стресовій ситуації або депресії, допомагає знизити відчуття втоми. **Застереження щодо застосування:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Панцикор не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Протипоказання:** індивідуальна несприйнятливості, тяжкі порушення функції нирок. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вміст 1 саше розчинити у 100-150 ml (мл) питної води кімнатної температури або овочевого чи фруктового соку (важлива послідовність – спочатку наливаемо рідину, а потім висипаємо порошок), розмішати та випити. Дорослим та дітям віком від 12 років і старше – вживати по 1 саше на добу, дітям віком від 6 до 12 років – по ½ саше на добу, дітям віком від 3 до 6 років – по ¼ саше на добу. Вживати після прийому їжі. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Умови зберігання:** зберігати в оригінальній упаковці за температури від 4 °C до 25 °C у сухому, недоступному для дітей місці. **Форма випуску:** порошок у саше по 3,0 g (г) ± 5%. **Виробник активного інгредієнту:** Др. Паул Лохманн ГмбН & Ко. КГаА, Німеччина / Dr. Paul Lohmann GmbH & Co. KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** ТОВ «ПРОФАРМА ПЛАНТ», просп. Перемоги, буд. 91, м. Київ, Україна, 03115, тел.: +38 (044) 422-50-70; фактична адреса потужностей (об'єкта) виробництва: вул. Київська, 221-Б, м. Бровари, Київська обл., Україна, 07400. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону пакувальника:** ТОВ «КФК «ГРІН ФАРМ КОСМЕТИК», вул. Артилерійська, 6, 61051, м. Харків; адреса потужностей виробництва: 61052, м. Харків, вул. Велика Панасівська, 96; тел: 057 758 7500. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону підприємства, яке здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів:** ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Перемоги, буд. 9, офіс 20, м. Київ, Україна, 03170, тел.: +38 (044) 422-50-70. Текст маркування дієтичної добавки Панцикор: TV У 10.8-34414427-014:2017. Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Даний матеріал створено за інформаційної/фінансової підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування Панцикор інакше, ніж це затверджено в тексті маркування/етикетування. Перед застосуванням Панцикор, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування. ©2024 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено: 01/2024. Матеріал придатний до: 19/01/2026

PRO PHARMA

ПОСИЛАННЯ

1. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020;510:475-82. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.019.
2. Atsmon J, Dolev E. Drug-induced hypomagnesaemia : scope and management. *Drug Saf*. 2005;28(9):763-88. doi: 10.2165/00002018-200528090-00003.
3. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
4. Malieckal DA, Uppal NN, Ng JH, Jhaveri KD, Hirsch JS; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Electrolyte abnormalities in patients hospitalized with COVID-19. *Clin Kidney J*. 2021;14(6):1704-07. doi: 10.1093/ckj/sfab060.
5. Albeladi FI, Wahby Salem IM, Albandar AA, Almusaylim HA, Albandar AS. Electrolyte imbalance in infectious disease patients at King Abdulaziz Hospital, Jeddah. *J Taibah Univ Med Sci*. 2021;17(2):256-63. doi: 10.1016/j.jtumed.2021.09.010.
6. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem*. 2020;57(3):262-5. doi: 10.1177/0004563220922255.
7. Mabillard H, Sayer JA. Electrolyte Disturbances in SARS-CoV-2 Infection. *F1000Res*. 2020;(9):587. doi: 10.12688/f1000research.24441.2.
8. Pourfridoni M, Abbasnia SM, Shafaei F, Razaviyan J, Heidari-Soureshjani R. Fluid and Electrolyte Disturbances in COVID-19 and Their Complications. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6667047. doi: 10.1155/2021/6667047.
9. Soliman HM, Mercan D, Lobo SS, Mélot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1082-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000060867.17556.A0.
10. Yasari F, Akbarian M, Abedini A, Vasheghani M. The role of electrolyte imbalances in predicting the severity of COVID-19 in the hospitalized patients: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2022;12(1):14732. doi: 10.1038/s41598-022-19264-8.
11. Yousaf Z, Al-Shokri SD, Al-Soub H, Mohamed MFH. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(6):E882-5. doi: 10.1152/ajpendo.00178.2020.
12. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
13. Zia S, Bhatti YA, Habib N, Ali Z, Akbar A, Sohail B. Association of Respiratory Tract Infections causing Alterations in Lung Parenchyma and Pulmonary Vasculature with Body Electrolyte Imbalance. *Pakistan J Med Health Sci*. 2022;16(6):37-9. doi: 10.53350/pjmh-2216637.
14. Sarvazad H, Cahngaripour SH, Eskandari RN, Izadi B. Evaluation of electrolyte status of sodium, potassium and magnesium, and fasting blood sugar at the initial admission of individuals with COVID-19 without underlying disease in Golestan Hospital, Kermanshah. *New Microbes New Infect*. 2020;38:100807. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100807.
15. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011122. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122.
16. Gawalko M, Kaplon-Ciešlicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100631. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100631.
17. Russo V, Rago A, Carbone A, Bottino R, Ammendola E, Della CN, et al. Atrial Fibrillation in COVID-19: From Epidemiological Association to Pharmacological Implications. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(2):138-45. doi: 10.1097/FJC.0000000000000854.
18. Li Y, Liu T, Tse G, Wu M. Electrocardiographic characteristics in patients with coronavirus infection: a single-center observational study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25(6):e12805.
19. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EclinicalMedicine*. 2020;21:100331. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100331.

Стаття надійшла до редакції 01.10.2024. – Дата першого рішення 07.10.2024. – Стаття подана до друку 08.11.2024

Оцінка задоволеності знаннями та практичними навичками з дисципліни «Отоларингологія» випускників спеціальності 222 «Медицина» та інтернів спеціальності «Отоларингологія»

О. Є. Кононов

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

Одним із головних завдань, що стоять перед системою охорони здоров'я, важливе місце посідає вдосконалення кадрової політики. Кваліфікація кадрового потенціалу сфери охорони здоров'я є однією з найважливіших складових забезпечення якості медичної допомоги, разом з їх ефективним розподілом, відповідною до медичних потреб населення чисельністю, віковою структурою, мотивацією до праці.

Мета дослідження: оцінювання рівня своєї додипломної підготовки з дисципліни «Отоларингологія» випускниками спеціальності «Медицина» та інтернами спеціальності «Отоларингологія».

Матеріали та методи. Під час дослідження визначали, чи задоволені випускники й інтерни тривалістю та обсягом навчальної програми з дисципліни «Отоларингологія», рівнем знань і практичних навичок з отоларингології, одержаних на додипломному рівні, а також аналізували бажання респондентів удосконалити свої знання та практичні навички після завершення навчання.

У дослідженні взяли участь 174 випускники закладів вищої освіти України та 103 інтерни, які навчалися до інтернатури в дев'яти різних вищих медичних освітніх закладах. Респондентами були досить молоді люди: середній вік випускників становив $22,4 \pm 2,3$ року, інтернів – $23,6 \pm 1,9$ року.

Під час аналізу були застосовані соціологічний, медико-статистичний, аналітичний, узагальнення, графічний методи дослідження.

Результати. Виявлено, що лише 51,1% випускників були задоволені рівнем теоретичних знань, 62,1% – рівнем практичних навичок, частково задоволені – 25,6% та 14,0% випускників відповідно, а незадоволені – 23,3% та 23,9% опитаних відповідно. Лише 37,4% інтернів були задоволені рівнем теоретичних знань, 15,9% – рівнем практичних навичок, частково задоволені – 9,1% та 27,7% цих респондентів відповідно, не задоволені 33,5% та 56,4% інтернів відповідно.

Відмінності даних в обох групах були достовірно значущими ($p < 0,05$). Усі респонденти мали бажання удосконалити свої знання і навички з отоларингології, більшість – з невідкладних станів та запальних захворювань.

Висновки. Результати дослідження продемонстрували низький рівень готовності до надання якісної медичної допомоги в умовах реальної клінічної практики випускниками закладів вищої освіти та інтернами, що свідчить про недоліки в організації навчання та контролю знань з даної дисципліни на профільних кафедрах та клінічних базах.

Ключові слова: кадрові ресурси, кваліфікація кадрів, медична освіта, навчальна програма, отоларингологія, отоларингологічна патологія, випускники спеціальності 222 «Медицина», інтерни.

Assessment of satisfaction with knowledge and practical skills in the discipline “Otolaryngology” of graduates of the specialty 222 “Medicine” and interns of the specialty “Otolaryngology”

О. Ye. Kononov

One of the main tasks in the health care system is the improvement of personnel policy. The qualification of the healthcare workforce is one of the most important components of ensuring the quality of medical care, along with their effective distribution, appropriate number, age structure, and motivation to work, in line with the medical needs of the population.

The objective: to assess the level of undergraduate training in the discipline “Otolaryngology” by graduate persons of the specialty “Medicine” and interns of the specialty “Otolaryngology”.

Materials and methods. During the study it was determined whether graduates and interns were satisfied with the duration and scope of the training program in the discipline “Otolaryngology”, the level of knowledge and practical skills in otolaryngology obtained at the undergraduate level, and also analyzed the respondents' desire to improve their knowledge and practical skills after completing their studies. 174 graduates of higher education institutions of Ukraine and 103 interns who studied before internship in nine different higher medical educational institutions took part in the study. The respondents were quite young people: the average age of graduates was 22.4 ± 2.3 years, interns – 23.6 ± 1.9 years.

During the analysis, sociological, medical-statistical, analytical, generalization, graphic research methods were used.

Results. It was found that only 51.1% of graduates were satisfied with the level of theoretical knowledge, 62.1% – with the level of practical skills, 25.6% and 14.0% of graduates were partially satisfied, respectively, and 23.3% and 23.9% persons were dissatisfied, respectively. Only 37.4% of interns were satisfied with the level of theoretical knowledge, 15.9% – with the level of practical skills, partially satisfied – 9.1% and 27.7% of these respondents, respectively, dissatisfied 33.5% and 56.4% of interns, respectively.

Data differences in both groups were significant ($p < 0.05$). All respondents had a desire to improve their knowledge and skills in otolaryngology, most of them – in emergency conditions and inflammatory diseases.

Conclusions. The results of the study showed a low level of readiness to provide high-quality medical care in the conditions of real clinical practice by graduates of higher education institutions and interns, which indicates shortcomings in the organization of training and control of knowledge in this discipline at specialized departments and clinical bases.

Keywords: personnel resources, qualification of personnel, medical education, training program, otolaryngology, otolaryngological pathology, graduates of specialty 222 “Medicine”, interns.

Кваліфікація кадрів сфери охорони здоров'я є однією з найважливіших складових забезпечення якості медичної допомоги, разом з їх ефективним розподілом, відповідною до медичних потреб населення чисельністю, віковою структурою, мотивацією до праці. Підготовка високопрофесійних, компетентних медичних кадрів є запорукою отримання високих результатів діяльності окремого медичного працівника, закладу охорони здоров'я, системи охорони здоров'я в цілому та, як наслідок, задоволеності пацієнтів медичною допомогою й покращення здоров'я населення [1–10].

Глобальна стратегія кадрових ресурсів для охорони здоров'я до 2030 року, прийнята Всесвітньою організацією охорони здоров'я, підготовку і навчання медичних кадрів визначає як один із ключових пріоритетів кадрової політики кожної країни [11]. Проте в Україні спостерігається низка проблем щодо підготовки кадрових ресурсів охорони здоров'я. Аналітичними матеріалами органів державної влади визнаний несучасним і нерелевантним зміст додипломної медичної освіти, що призводить до браку клінічного мислення та практичних навичок у майбутніх медичних працівників [12]. За даними дослідження якості медичної освіти виявлено, що в середньому українські інтерни правильно відповіли на 37,7% із 30 тестових завдань спеціально запропонованого субтесту ліцензійного іспиту «КРОК 3. Загальна лікарська підготовка» з надання допомоги при невідкладних станах за різними спеціальностями [13].

Проблема набуває особливої актуальності з огляду на воєнні події, коли спостерігається міграція населення і медичних працівників, зміна структури потреб громадян у медичній допомозі, а саме: підвищився попит на реабілітаційну, психологічну, ортопедо-травматологічну, комбустіологічну допомогу, інтенсивну терапію при вибухових травмах, зокрема з ураженням органу слуху, що потребує набуття та/або вдосконалення відповідних компетентностей медичних працівників [14]. Водночас зберігається необхідність у традиційних видах медичної допомоги при гострих і хронічних захворюваннях, зокрема за наявності отоларингологічної патології [15].

Питання підготовки медичних кадрів, кадрового забезпечення та якості кадрових ресурсів у сфері охорони здоров'я досліджували О. М. Гуцалок, 2019; Д. Богдан, А. Бойко, А. Василькова та ін., 2019; Ю. В. Вороненко та ін., 2019; О. П. Волосовець, В. М. Заболотько, А. О. Волосовець, 2020 [16–20]. Роботи цих авторів присвячені питанням забезпеченості населення України медичними кадрами, аналізу їх вікової структури, розподілу за ква-

ліфікаційними категоріями, міграційним процесам серед медичних працівників, обсягам підготовки та перепідготовки медичних кадрів, порівняльному аналізу динаміки кадрових ресурсів з даними європейських країн.

У контексті оцінки забезпечення належного професійного рівня медичних кадрів на етапі їхнього навчання важливим додатковим джерелом інформації є самооцінка випускниками та інтернами рівня своєї підготовки за навчальними програмами, зокрема, оволодіння ними теоретичними знаннями і практичними навичками за обраною спеціальністю та/або окремою дисципліною, що обумовило актуальність цього соціологічного дослідження.

Мета дослідження: аналіз оцінювання рівня своєї підготовки з дисципліни «Отоларингологія» випускниками спеціальності 222 «Медицина» та інтернами спеціальності «Отоларингологія».

Об'єкт, предмет і методи дослідження. Об'єктом дослідження обрано задоволеність підготовкою на додипломному рівні з дисципліни «Отоларингологія» випускниками спеціальності 222 «Медицина» та інтернами спеціальності «Отоларингологія».

Предметом дослідження визначено:

- 1) задоволеність тривалістю та обсягом навчальної програми з дисципліни «Отоларингологія», рівнем знань і практичних навичок з отоларингології, одержаних на кафедрах закладів вищої освіти та клінічних базах;
- 2) виявлення видів отоларингологічної патології, за якими б респонденти хотіли удосконалити свої знання і практичні навички після завершення навчання.

Методи дослідження: соціологічний (анкетного опитування), медико-статистичний, аналітичний, узагальнення, графічний.

З метою проведення соціологічного дослідження автором розроблена спеціальна анкета, яка складалася з 10 цільових запитань, відповідних об'єкту і предмету дослідження, з урахуванням питань щодо демографічних характеристик респондентів. Оцінка задоволеності респондентів теоретичною та практичною складовою програм підготовки на додипломному рівні та оволодіння ними теоретичними знаннями і практичними навичками передбачала використання п'ятирівневої цифрової шкали вимірювань відповідей з оцінками від 1 до 5 балів (табл. 1).

Підраховувались відносні, середні величини, стандартна похибка середньої величини, достовірність відмінностей відносних величин з коефіцієнтом достовірності відмінностей (p) середніх величин з використан-

Таблиця 1

Шкала вимірювань відповідей респондентів

Бали	1	2	3	4	5
Варіанти відповідей	Дуже незадоволений	Незадоволений	Частково задоволений	Задоволений	Дуже задоволений

Таблиця 2

Демографічні характеристики респондентів

Номер запитання анкети	Демографічні характеристики	Випускники, n = 174	Інтерни, n = 103
1	Середній вік (роки)	22,4±2,3	23,6±1,9
2	Стать (абс. число, %):		
2.1	- чоловіча	39 (22,4)	25 (23,9)
2.2	- жіноча	135 (77,6)	78 (76,1)
3	Жителі (абс. число, %):		
3.1	- міста	127 (72,9)	77 (74,6)
3.2	- села	47 (27,1)	26 (25,4)

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу демографічних даних респондентів представлені в табл. 2.

Як видно з отриманих даних, респондентами були досить молоді люди, які щойно завершили навчання у закладі вищої освіти (середній вік – 22,4 ± 2,3 року у випускників та 23,6 ± 1,9 року – у інтернів). В обох групах переважали жінки, а саме: 135 (77,6%) із 174 випускників та 78 (76,1%) – із 103 інтернів. Більшість респондентів були жителями міст – 127 (72,9%) випускників та 77 (74,6%) інтернів.

Усі обрані демографічні характеристики не відрізнялись між собою в досліджуваних групах респондентів.

Результати оцінки задоволеності респондентів щодо тривалості та обсягом теоретичної та практичної частини навчальних програм підготовки на додипломному рівні з дисципліни «Отоларингологія» представлені в табл. 3.

За даними аналізу представлених результатів зроблено висновки, що респонденти обох груп в цілому високо оцінили як тривалість, так і обсяг теоретичної та практичної складової програми. Проте були виявлені і деякі відмінності в оцінках. Оцінки «дуже задоволений» і «задоволений» за програмну

ням t-критерію Стюдента (t). Відмінності показників вважались достовірними при $t > 2$, $p < 0,05$. Застосовували пакет описової статистики MX Excel.

У дослідженні взяли участь 174 випускники закладів вищої медичної освіти м. Києва державної і приватної форм власності та 103 інтерни, які до інтернатури навчалися в 9-ти різних закладах вищої освіти України (як самостійних закладах вищої медичної освіти системи МОЗ України, так і медичних інститутах і факультетах у складі університетів системи МОН України).

Таблиця 3

Результати оцінки задоволеності респондентів тривалістю та обсягом навчальної програми підготовки з дисципліни «Отоларингологія»

Номер запитання	Запитання анкети/бальні оцінки	Відповіді			
		Випускників, n = 174		Інтернів, n = 103	
		Абс. число	%	Абс. число	%
4	Наскільки ви задоволені тривалістю навчання за освітньою складовою програми:				
4.1.	5 балів	99	56,9	48	46,6
4.2.	4 бали	58	33,3*	22	21,4*
4.3.	3 бали	9	5,2*	16	15,5*
4.4.	2 бали	7	4,0	10	9,4
4.5.	1 бал	1	0,6*	7	7,1*
5	Наскільки ви задоволені обсягом теоретичного матеріалу програми:				
5.1.	5 балів	84	48,3	46	44,8
5.2.	4 бали	66	37,9	40	39,1
5.3.	3 бали	16	9,2	9	8,3
5.4.	2 бали	6	3,4	5	4,4
5.5.	1 бал	2	1,2	3	3,4
6	Наскільки ви задоволені тривалістю навчання за практичною складовою програми:				
6.1.	5 балів	46	26,4	33	31,9
6.2.	4 бали	108	62,1	60	58,4
6.3.	3 бали	18	10,3	5	5,2
6.4.	2 бали	2	1,2	4	3,5
6.5.	1 бал	0	0	1	1,0
7	Наскільки ви задоволені обсягом практичного матеріалу програми:				
7	5 балів	54	31,0	29	27,9
7.1.	4 бали	104	59,8	58	56,3
7.2.	3 бали	10	5,2	11	10,8
7.2.	2 бали	3	2,0	3	3,0
7.3.	1 бал	3	2,0	2	2,0

Примітка. * – $p < 0,05$.

тривалість навчання поставили 90,2% випускників та 68,0% інтернів. Різниця в кількості осіб, які були задоволені і дуже задоволені, достовірно була вищою в групі випускників порівняно з групою інтернів.

Це може свідчити про досвід використання набутих на додипломному рівні знань інтернами під час інтернатури, коли вони більш поглиблено вивчають спеціальність, відчувають брак базових знань та вважають, що програма мала б бути більш тривалою. Відповідно, кількість інтернів, які були частково або дуже незадоволеними, достовірно перевищувала таку в аналогічних підгрупах випускників.

Середній бал задоволеності тривалістю навчання за освітньою складовою програми у випускників становив 4,4 бала, у інтернів – 3,9 бала.

Дуже задоволеними і задоволеними обсягом теоретичного матеріалу програми були 86,2% випускників та 83,9% інтернів, а частково задоволеними – 9,2 та 8,3% респондентів відповідно, достовірно значущих відмінностей не підтверджено; середній бал задоволеності за цією позицією становив 4,3 бала у випускників та 4,2 бала у інтернів.

Навчання за практичною складовою програми також отримало високі оцінки обох груп респондентів як в частині тривалості, так і обсягу: 88,5% випускників поставили оцінки у 5 і 4 бали за тривалість, а 90,8% – такі самі

оцінки за обсяг практичної складової програми. Такі самі оцінки за аналогічні позиції навчальної програми надали 90,3% та 84,2% інтернів відповідно. Незважаючи на певні відмінності у значеннях, достовірних відмінностей між отриманими результатами не підтверджено.

Середній бал задоволеності тривалістю навчання за практичною складовою програми випускників дорівнював 4,1 бала та 4,2 бала – за обсяг практичного матеріалу програми. Інтерни надали середню оцінку в 4,2 бала тривалості навчання за практичною складовою програми та 4,1 бала – за обсяг практичного матеріалу програми.

Більш цікавими виявились оцінки респондентів щодо одержаних знань і практичних навичок за результатами вивчення дисципліни/програми спеціальності «Отоларингологія» на додипломному рівні (табл. 4).

За результатами аналізу отриманих даних зроблено висновки, що оцінки інтернів «дуже задоволений» і «задоволений» рівнем знань і практичних навичок були значно нижчими у інтернів, ніж у випускників. Так, рівень своїх знань у 4 і 5 балів оцінили загалом 51,1% випускників і лише 37,4% інтернів, а практичних навичок – 62,1% випускників та лише 15,9% інтернів відповідно. Частково задоволеними одержаними знаннями виявились 25,6% випускників і тільки 9,1% інтернів, у той час як незадоволеність і повну незадоволеність висловили 23,3% випускників і 33,3% інтернів, і ця різниця достовірно підтверджена.

Таблиця 4

Оцінка респондентами рівня знань і практичних навичок за результатами підготовки за навчальною програмою з дисципліни «Отоларингологія»

Номер запитання	Запитання анкети/бальні оцінки	Відповіді			
		Випускників, n = 174		Інтернів, n = 103	
		Абс. число	%	Абс. число	%
8	Як би ви оцінили рівень ваших знань за результатами вивчення дисципліни/спеціальності «Отоларингологія»:				
8.1.	5 балів	14	8,1	5	4,4
8.2.	4 бали	75	43,0	34	33,0
8.3.	3 бали	45	25,6*	9	9,1*
8.4.	2 бали	26	15,2*	28	27,2*
8.5.	1 бал	14	8,1	7	6,3
9	Як би ви оцінили рівень ваших практичних навичок за результатами вивчення дисципліни/спеціальності «Отоларингологія»:				
9.1.	5 балів	20	11,5*	2	2,0*
9.2.	4 бали	88	50,6*	14	13,9*
9.3.	3 бали	25	14,0*	29	27,7*
9.4.	2 бали	28	16,3*	42	40,6*
9.5.	1 бал	13	7,6*	16	15,8*
10	За якими видами отоларингологічної патології ви б хотіли удосконалити свої знання і практичні навички після завершення навчання?				
10.1.	неінфекційна патологія	67	32,6	58	56,7
10.2.	запальні захворювання	93	53,5	68	66,0
10.3.	невідкладні стани	113	65,1	71	69,1
10.4.	онкологічна патологія	53	30,2	47	45,9
10.5.	інші	6	3,5	7	6,4

Примітка. * – p < 0,05.

Середній бал задоволеності одержаними знаннями у випускників становив 3,3 бала, у інтернів – 2,4 бала.

Часткову задоволеність набутими практичними навичками підтвердили своїми відповідями 14,0% випускників і 27,7% інтернів. Незадоволеними і зовсім незадоволеними рівнем оволодіння практичними навичками виявились майже четверта частина випускників (23,9%) та більше половини (56,4%) інтернів. Відмінності за цими позиціями достовірно відрізнялись між досліджуваними групами.

Середній бал задоволеності одержаними практичними навичками у випускників дорівнював 3,4 бала, у інтернів – 2,5 бала за 5-бальною шкалою.

Такі результати продемонстрували низький рівень базових знань і практичних навичок, які виявили у себе інтерни, зіштовхнувшись з необхідністю їх використання у практичній роботі під час проходження інтернатури, коли теоретичні знання і практичні навички, отримані на кафедрі і клінічній базі, потребують реалізації у ліжка пацієнта. Їх виявилось, за даними опитування, вкрай недостатньо.

Слід зазначити, що результати опитувань у групі випускників також є невтішними, але вони вищі, ніж у групі інтернів, оскільки ці респонденти ще не мають досвіду практичної роботи і не відчули в клінічних реаліях браку знань і вмінь, безпосередньо необхідних при наданні медичної допомоги пацієнту.

Ця ситуація повністю віддзеркалює проблеми якості кадрових ресурсів сфери охорони здоров'я, які можуть призводити до невідповідності у роботі лікаря, незадоволеності пацієнтів, неочікуваних результатів їх лікування, а отже, потребують вирішення.

Останнє питання анкети мало за мету виявити, за якими видами отоларингологічної патології респонденти хотіли б удосконалити свої знання і практичні навички після завершення навчання. Учасники могли надати відповіді одразу за кількома позиціями, тому сума відповідей не повинна була дорівнювати 100,0%. Результати свідчать, що і випускники, і інтерни найбільше цікавляться тематикою запальних захворювань і невідкладних станів в отоларингології. Загалом усі запропоновані теми були затребувані респондентами для більш глибокого вивчення.

Відомості про автора

Кононов Олександр Євгенович – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 472-01-23. E-mail: uadoctorkononov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0505-0296

Information about author

Kononov Oleg Ye. – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University, Kyiv; tel.: (097) 472-01-23. E-mail: uadoctorkononov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0505-0296

ПОСИЛАННЯ

1. Cavina TV. Human resources in the field of health care: state and prospects for development. *Investments: Pract Experience*. 2017;(15):95-8.
2. Salata IV, Horachuk WV. Training of personnel for the health care system: organizational and legal aspects. *Investments: Pract Experience*. 2021;(5):102-09. doi: 10.32702/2306-6814.2021.5.102.
3. Fung K. Otolaryngology-head and neck surgery in undergraduate medical education: advances and innovations. *Laryngoscope*. 2015;125(2):1-14. doi: 10.1002/lary.24875.
4. Sorichetti BD, Pauwels J, Jacobs TB, Chadha NK, Kozak EL, Kozak FK. High frequency of otolaryngology/ENT encounters in Canadian primary care despite low medical undergraduate experiences. *Can Med Educ J*. 2022;13(1):86-9. doi: 10.36834/cmaj.72328.
5. Hobbs FDR, Bankhead C, Mukhtar T, Stevens S, Perera-Salazar R, Holt T, et al. Clinical workload in UK primary care: a retrospective analysis of 100 million consultations in England, 2007-14. *Lancet*. 2016;387(10035):2323-30. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00620-6.
6. Kringos DS, Boerma W, van der Zee J, Groenewegen P. Europe's strong primary care systems are linked to better population health but also to higher health spending. *Health Aff (Millwood)*. 2013;(32):686-94. doi: 10.1377/hlthaff.2012.1242.
7. National Resident Matching Program. National Resident Matching

- Program, Results and Data: 2013 Main Residency Match. Washington, DC: National Resident Matching Program; 2013. Available from: <http://www.nrmp.org/wp-content/uploads/2013/08/applicantresultsbyspecialty2013.pdf>.
8. Stigler FL, Macinko J, Pettigrew LM, Kumar R, van Weel C. No universal health coverage without primary health care. *Lancet*. 2016;387:1811. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30315-4 27203497.
9. Sandhu DPS, Waddell A. Teaching ENT in Primary Care. *Otolaryngol (Sunnyvale)*. 2016;(6):2. doi: 10.4172/2161-119X.1000228.
10. Association of Faculties of Medicine of Canada. The future of medical education in Canada – a collective vision for MD education. Recommendation VII. Canada: Association of Faculties of Medicine of Canada; 2014. 54 p.
11. World Health Organization. Global strategy on human resources for health: Workforce 2030 [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 64 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/250368/9789241511131-eng.pdf>.
12. World Health Organization. The plan for the recovery of the health care system of Ukraine from the consequences of the war for 2022-2032 [Internet]. Geneva: WHO; 2022. 24 p. Available from: https://www.who.int/docs/default-document-library/esprovider2/default-document-library/ukr---pfhsru-v-11-page-by-page.pdf?sfvrsn=bdf6ac8_2&download=true.
13. Ministry of Health of Ukraine. Strategy for the development of medical education in Ukraine [Internet]. Kyiv; 2016. 42 p. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/1/8475-medical_education_analytics.pdf.
14. Halushka AM, Podolian YuV, Shvets AV, Horshkov OO. Peculiarities of combat trauma accompanied by acubar trauma in servicemen participating in hostilities. *Ukr J Military Med*. 2019;(19):56-66.
15. Office of the President of Ukraine. Assessment of the impact of war on people. Ukraine Office of the President of Ukraine [Internet]. Kyiv: UNICEF; 2023. 136 p. Available from: <https://www.undp.org/sites/g/files/zskgke326/files/2023-09/undp-ua-hia-ukr-2.pdf>.
16. Hutsaliuk OM. Analysis of the state of staffing in the health care sector of Ukraine during the reform period. *Visnyk Ekonom Nauky Ukr*. 2019;(2):110-4. doi: 10.37405/1729-7206.2019.2(37).110-14.
17. Kadrovi resursy systemy okhorony zdorovia v Ukraini. Personnel resources of the healthcare system in Ukraine. Situational analysis [Internet]. Kyiv; 2019. 133 p. Available from: <https://www.skeptic.in.ua/wp-content/uploads/HRH-situational-analysis-2019.pdf>.
18. Volosovets OP, Zabolotko VM, Volosovets AO. Staffing of the healthcare sector in Ukraine and the world. Modern challenges. *Ukr Med Visti*. 2020;1(84):20-6. doi: 10.32471/umv.2709-6432.84.57.
19. Voronenko YV, Koshova SP, Tolstakov AK. Informational and psychological technologies development of educational competencies in medical e-education. *Wlad Lek*. 2019;72(11):2167-71.
20. Vlasenko VR. Regarding staffing of the healthcare industry. National institute of strategic research [Internet]. In: National Institute for Strategic Studies. Kyiv: NISS; 2022. 9 p. Available from: <https://niss.gov.ua/sites/default/files/2021-09/ohorona-zdorovya.pdf>.

Стаття надійшла до редакції 28.06.2024. – Дата першого рішення 04.07.2024. – Стаття подана до друку 08.08.2024

Нормативно-правове регулювання організації та проведення клінічних досліджень на міжнародному рівні для гарантії безпеки пацієнта

Н. Я. Жилка¹, О. С. Щербінська¹, І. С. Асауленко²

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

²Міжнародна контрактно-дослідницька організація Сінеос Хелс, м. Київ

Клінічні дослідження (КД) на міжнародному рівні за участю людини обов'язково підпорядковуються чітким та вичерпним міжнародним етичним стандартам у затверджених документах, які діють з 1964 року, з метою захисту права людини на здоров'я та їх безпеки. З того часу у світі напрацьовані численні регуляторні документи у сфері КД, які базуються на вивчені попереднього досвіду щодо дотримання насамперед правил безпеки пацієнта, а також постійно оновлюються з метою включення регуляторних та організаційних технологій у відповідь на виклики часу або запити суспільства.

Нормативно-правові документи щодо проведення клінічних досліджень, які наведені в оглядовій статті, є директивними документами для багатьох країн, навіть, якщо якась країна не брала участі у їх розробці, зокрема для України. Участь Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) висвітлюється в багатьох методичних матеріалах для можливості впровадження директивних документів в країнах-членах ВООЗ, що свідчить про її лідируючі позиції в дослідженні громадського здоров'я та зацікавленості в контролі безпеки щодо людини, яка бере участь у КД та пацієнтів. ВООЗ об'єднує партнерство державних органів з міжвладними органами та недержавними організаціями, що забезпечують медичне обслуговування, фондами, спонсорами КД, науково-дослідницькими центрами та фармацевтичними компаніями для досягнення ефективного результату, а також попередження порушення етичних норм, позаяк дослідження пов'язані зі здоров'ям і потенційно можуть принести учасникам не тільки користь, а й шкоду.

У статті також висвітлені неврегульовані на сьогодні питання щодо діючих нормативно-правових актів, які не дають детальної формалізації, а вирішення багатьох проблем проведення КД залишається на розсуд розробника. Міжнародний досвід регулювання КД свідчить, що жодна з регуляторних систем не є абсолютно досконалою, тому слід проводити постійний моніторинг ефективності та оновлення.

На сьогодні інформація щодо КД доступна тільки для Регуляторних Органів Європейського Союзу, Єврокомісії та національних регуляторних органів, провідні компанії-спонсори КД викладають інформацію про свої дослідження лише на власних сайтах, а єдиний загальноєвропейський інформаційний ресурс про КД відсутній. Виявлено, що новітній підхід глобального регулювання КД працює на користь провідних транснаціональних корпорацій за рахунок розповсюдження патентного права, що обмежує право на проведення КД середніми та малопотужними фармацевтичними компаніями.

Проведений аналіз нормативно-правових документів щодо регулювання організації та проведення КД на міжнародному рівні продемонстрував, що документи потребують удосконалення та оновлення з урахуванням викликів часу щодо поширення основних хвороб людства.

Ключові слова: клінічні дослідження, нормативно-правові документи, регуляторні акти, етичні правила, здоров'я, безпека.

Regulatory and legal regulation of the organization and conduct of clinical trials at the international level to guarantee patient safety

N. Ya. Zhyłka, O. S. Shcherbinska, I. S. Asaulenko

Clinical trials (CT) at the international level with human participation are necessarily subject to clear and comprehensive international ethical standards in approved documents that have been in force since 1964, in order to protect the human right to health and their safety. Since then, numerous regulatory documents in the field of CT have been developed in the world, which are based on the study of previous experience in compliance, primarily with patient safety rules, and are also constantly updated to include regulatory and organizational technologies in response to the challenges of the time or requests of society. The regulatory and legal documents on the conduct of clinical trials, which are given in the review article, are directive documents for many countries, even if a country did not participate in their development, in particular for Ukraine.

The participation of the World Health Organization (WHO) is highlighted in many methodological materials for the possibility of implementing directives in WHO member countries, which indicates its leading position in public health research and interest in safety control for a person participating in clinical trials and patients. WHO combines partnerships of state bodies with inter-governmental bodies and non-governmental organizations providing medical care, foundations, clinical trials sponsors, research centers and pharmaceutical companies to achieve an effective result, as well as prevent violations of ethical norms, since research is related to health and can potentially bring participants not only benefit, but also harm. The article also highlights currently unsettled issues regarding current regulatory and legal acts that do not provide detailed formalization, and the solution of many problems of clinical trials remains at the discretion of the developer. International experience in regulating clinical trials shows that none of the regulatory systems is absolutely perfect, so it is necessary to constantly monitor its effectiveness and update it. Today, information on clinical trials is available only to the Regulatory Authorities of the European Union, the European

Commission and national regulatory authorities, and leading clinical trial sponsor companies publish information about their studies only on their own websites, and there is no single pan-European information resource on clinical trials. It was found that the latest approach to global clinical trial regulation works in favor of leading transnational corporations by spreading patent law, which limits the right to conduct clinical trials by medium-sized and small pharmaceutical companies.

The analysis of regulatory documents on the organization and conduct of clinical trials at the international level showed that the documents need to be improved and updated taking into account the challenges of the time regarding the spread of major human diseases.

Keywords: *clinical trials, regulatory documents, regulatory acts, ethical rules, health, safety.*

За результатами аналізу встановлено, що проведення клінічних досліджень (КД) у світі за участю людини обов'язково підпорядковується чітким та вичерпним міжнародним етичним стандартам у затверджених документах, які діють з 1964 року та регулярно оновлюються, відповідаючи всім новим вимогам часу.

Гельсінська Декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» регламентує низку етичних стандартів щодо захисту прав, безпеки та благополуччя пацієнтів-учасників КД. Провідними засадами Гельсінської Декларації є:

- запобігання ризикам у випробуванні;
- повне та своєчасне інформування пацієнта;
- дотримання конфіденційності щодо інформації про пацієнта;
- принцип добровільності у прийнятті рішень пацієнтом;
- своєчасне та вичерпне застосування механізмів захисту прав пацієнта;
- захист безпеки та здоров'я пацієнта [1].

Регулюючим документом також є світовий стандарт «Належна клінічна практика» – ICH GCP [2], що унормовує єдині вимоги до КД за участю людини. Всі країни світу, в яких пацієнти беруть участь у міжнародних клінічних випробуваннях, визнають зазначені документи на законодавчому рівні. Це сукупність правил щодо планування, виконання, оцінювання і документування клінічних випробувань, додержання яких забезпечує точність отриманих даних, захист прав осіб, які беруть участь у випробуваннях, конфіденційність даних про цих осіб. Проте термін GCP не повністю відображає свою суть, оскільки не належить безпосередньо до медичної практики (лікування людей).

Більш точна назва використовується Британською асоціацією фармацевтичної індустрії – Good Clinical Research Practice (Належна практика клінічних досліджень) або назва, яка використовується Скандинавською радою з ліків – Good Clinical Trial Practice (Належна практика клінічних випробувань. GCP) як міжнародний етичний і науковий стандарт якості планування, проведення досліджень з участю людей, документального оформлення й представлення результатів із забезпеченням захисту прав особистості (пацієнта і лікаря); запобігання фальсифікації або помилці; підтвердження (непідтвердження) ефективності та безпеки випробовуваного препарату. Настанову з GCP прийнято Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини (International Conference on Harmonization – ICH) [2].

Завданням Настанови GCP ICH є встановлення єдиного для країн Європейського Союзу (ЄС), Японії та Сполучених штатів Америки (США) стандарту, що сприяє взаємовизнанню клінічних даних для уповно-

важених регуляторних органів цих держав. Метою GCP є стандартизація підготовки досліджень, збір даних, їх перевірка та аналіз, ведення документації, визначення зобов'язань фармацевтичної промисловості (спонсорів досліджень), клінічних дослідників і тих, хто контролює хід досліджень. Принципи GCP охоплюють планування, організацію, моніторинг, аудит, аналіз, звітність і документацію клінічного випробування, а також гарантують, що ці дослідження є науково та етично обґрунтованими [2].

У документі визначено, що КД слід проводити відповідно до етичних принципів, що базуються на Гельсінській декларації й відповідають вимогам GCP та чинного законодавства. Сучасні вимоги GCP до проведення клінічних випробувань вважаються дуже суворими щодо дотримання прав людей, які беруть участь у дослідженні, а також довіри до результатів випробувань.

Правила GCP є логічним продовженням GLP у сфері КД. Упровадження правил GCP дозволяє:

- поліпшити методологію клінічних випробувань і отримати більш надійні результати досліджень щодо ефективності та безпеки;
- гарантувати захист інтересів учасників випробувань;
- прискорити розробку нових препаратів і доступ пацієнтів до них;
- прискорити розробниками або виробниками вихід на нові доступні ринки;
- клінічним установам брати участь у міжнародних клінічних випробуваннях.

Відповідність правилам GCP забезпечує загальне визнання результатів КД. Проте слід зазначити, що правила GCP стосуються лише організації та методології дослідницьких робіт, а тому їх дотримання не може гарантувати наукової цінності результатів КД [2].

Одним із найважливіших фундаментальних міжнародних документів, що унормовує етичні правила у клініці та під час проведення медичних досліджень, є Міжнародний кодекс медичної етики, заснований на Женевській декларації, головною метою якого є встановлення етичних принципів діяльності лікарів у всьому світі, виходячи з їхніх обов'язків перед пацієнтами та колегами з усього світу [3, 4].

З точки зору практичної реалізації механізмів захисту пацієнта у клінічному випробуванні, передбачених законом, важливу роль саме в етичному аспекті відіграють незалежні етичні комісії при медичних установах, які розглядають документи перед початком дослідження, надаючи свій висновок, питання та рекомендації Замовнику, а також контролюють дотримання етичних принципів та охорони безпеки пацієнтів у клінічних центрах медичних установ протягом усього терміну КД [5].

На сучасному рівні регулювання проведення КД міжнародною спільнотою розроблені етичні принци-

пи за результатами обговорення та їх перегляду [6, 7], де були використані авторитетні заяви, звіти та керівництва, такі, як Нюрнберзький кодекс (1947 р.) [8], Загальна декларація прав людини (1948 р.) [9], Міжнародний пакт про громадянські та політичні права Організації Об'єднаних Націй (ООН) (1966 р.) [10], Звіт Бельмонта (1979 р.) [11], Керівництво з Належної клінічної практики (GCP) Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH) (1996 р.) [2], Ов'єдська конвенція Ради Європи (1997 р.) [12], Загальна декларація про біоетику та права людини ЮНЕСКО (2005 р.) [13], Керівництво ЮНЕЙДС/ВООЗ «Етичні аспекти біомедичних досліджень щодо профілактики ВІЛ» (2007/2012 рр.) [14], Стандарти та інструкції з етичної оцінки досліджень стосовно здоров'я за участю людини, що розроблені ВООЗ (2011 р.) [15], Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації (2013 р.) [1], Міжнародні угоди про цивільні та політичні права та Міжнародна угоди про економічні, соціальні та культурні права людини (1996 р.) [16], Амстердамська декларація щодо прав пацієнта (1994 р.) [17].

На сучасному етапі розвитку організації КД міжнародна спільнота, урахувавши фундаментальні як в історичному вимірі, так і в їхній суті, керується регуляторними практиками, що виникли внаслідок становлення регуляторної науки як наукової дисципліни для оцінки впливу нового законодавства, розроблених відповідних нормативних правових актів та забезпечення судових розглядів [18]. Пізніше вченими запропоновано визначення регуляторної науки як наукового методу для покращення розробки, експертизи та всебічної оцінки нових лікарських засобів і медичних виробів, що вимагають державної реєстрації для їх використання у медичній практиці [19].

У 2010 р. авторитетне агентство світу з лікарських засобів – FDA (Food and Drug Administration, Управління з продовольства і медикаментів США) оголосило про нову програму з покращення регулювання процесом КД, яка покладена в основу світових систем регулювання процесом КД [20]. Численні результати інноваційних ініціатив FDA лягли в основу транснаціональних посібників Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів і застосовуються не лише у США, а й у країнах ЄС та Японії [20]. Наукова рада FDA також вирішує питання модернізації існуючих регуляторних механізмів та розробку нових регуляторних механізмів [21]. Європейське агентство з лікарських засобів EMA (European Medicines Agency) застосовує регуляторні рішення для оцінки якості, ефективності та безпеки лікарських засобів [22].

У світовій регуляторній практиці спільними зусиллями інституцій та організацій, задіяних у регуляції та організації КД розроблені рекомендації щодо його удосконалення. Використання міжнародних настанов (GCP, Q8, Q9, Q10 та стандартів серії ISO 9001 (International Organization for Standardization, Міжнародна організація стандартизації) стали основою для створення Системи управління якістю в організації КД [23].

Вивчення світового досвіду з питань проведення КД продемонструвало, що на сьогодні в усьому світі до-

слідники керуються основними правилами GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика) [2]. Дотримання зазначеного стандарту є для суспільства гарантією того, що права, безпека та благополуччя суб'єктів дослідження є захищеними, узгоджуються з принципами, закладеними Гельсінською Декларацією ВМА, і що дані клінічного випробування є достовірними [2, 3].

GCP є єдиними для країн ЄС, США та Японії, що має сприяти взаємному визнанню цих КД уповноваженими органами цих країн. На сьогодні КД є головним інструментом отримання доказів ефективності та безпеки лікарських засобів (ЛЗ) при їх виведенні на світовий ринок. Дотримання стандарту GCP гарантує не лише дотримання прав суб'єктів дослідження, а й якість та достовірність отриманих у результаті дослідження даних. Зазвичай, суспільство контролює цей процес за допомогою комісії з питань етики, розробник – здійснюючи моніторинг своїх досліджень, а держава – за допомогою національного регулювання [2]. Водночас розроблені діючі нормативно-правові акти не дають детальної формалізації, тому вирішення багатьох проблем проведення КД залишається на розсуд розробника [2, 24].

Отже, регуляторна система менеджменту КД є базовим інструментом для досягнення кінцевої мети – клінічної цінності ЛЗ. Спектр нормативних документів та систем зовнішньої оцінки (акредитація, сертифікація, інспекційний контроль та ін.) в міжнародній сфері КД є різноманітним. Тому необхідно вибудувати гармонійну систему нормативно-правового регулювання для забезпечення якості та безпеки ЛЗ.

Одним із показників контролю проведення КД є те, що збільшується кількість попереджувальних листів FDA щодо проблем із цілісністю даних. Англійська аббревіатура ALCOA означає відповідність, розбірливість, одночасність, оригінальність і точність, що технічно допомагає переконатися в тому, що паперові й електронні дані відповідають нормам і вказівкам FDA. Техніка ALCOA може допомогти забезпечити аудиторський контроль, який фіксує такі деталі, як додавання, видалення або зміни інформації в електронному записі, не приховуючи оригінальний запис. Журнали аудиту полегшують реконструкцію деталей, що стосуються електронного запису.

Абревіатуру ALCOA вперше придумав Стен В. Вулен з Управління контролю за дотриманням правил FDA у 90-х роках минулого століття. ALCOA використовується як основа для забезпечення цілісності даних і має важливе значення для забезпечення належної практики документації (GDP). ALCOA також поширюється на паперові й електронні дані. Принципи ALCOA мають важливе значення для системи життєвого циклу у разі подання скарг та стимулювання ініціатив щодо цілісності даних. Complete, Consistent, Enduring and Available (CCEA) було додано до ALCOA у 2010 р. ALCOA-CCEA більш відомий як ALCOA-C або ALCOA+ [25]:

- *відповідність*: усі паперові та електронні дані мають бути пов'язані з особою, яка створила дані, включно з тим, хто та коли виконав дію. Внесення може бути здійснено шляхом запису ручним способом, шляхом ініціалізації та датування паперового запису або контрольного журналу в електронній системі;

- *розбірливість*: усі паперові та електронні дані мають бути розбірливими та постійними. Забезпечення чіткості та постійності записів сприяє їх доступності протягом життєвого циклу даних, включаючи зберігання паперових та електронних даних;

- *одночасність*: означає запис паперових або електронних даних під час їх виконання. Для того, щоб дані були достовірними, позначки дати й часу мають бути в порядку виконання. Дані ніколи не повинні мати «задню дату» або заповнювати форми з очікуваними результатами до виконання;

- *оригінальність*: вихідні дані на паперових або електронних носіях, на яких записані початкові дані, включаючи протокол, форму, блокноти, електронну таблицю, базу даних або програмне забезпечення. Це все вимагає розуміння того, де генеруються вихідні дані, щоб забезпечити збереження їх вмісту;

- *точність*: паперові та електронні дані мають бути точними та ідентичними, вони повинні бути без помилок, повними, правдивими та відображати спостереження. Редагування повинно виконуватися лише з використанням принципів GDP;

- *повнота*: усі паперові та електронні дані, включаючи оригінальні результати тестів і результати повторних тестів, повинні бути належним чином записані з чіткою ідентифікацією особи, яка виконує тест, а також часу його проведення;

- *послідовність*: передбачає послідовність подій і має відповідати очікуваній послідовності операцій і відповідним чином позначатися датою чи часом, щоб продемонструвати, що дані є одночасними;

- *витривалість*: паперові та електронні дані належним чином записуються в лабораторних зошитах або в перевірених системах програмного забезпечення, включаючи електронні таблиці і бази даних;

- *наявність*: паперові та електронні дані повинні бути легкодоступними для перегляду, перевірок протягом необхідного терміну існування запису. Паперові та електронні дані мають бути чітко проіндексовані і відповідним чином позначені для полегшення пошуку [25].

Цей документ є власністю компанії Quality Systems Compliance LLC і надається за чіткої умови, що документ та інформація, що міститься в ньому, не будуть використовуватися, розголошуватися чи відтворюватися повністю або частково з будь-якою метою, яка не була дозволена в письмовій формі компанією Quality Systems Compliance LLC. Компанія Quality Systems Compliance LLC не несе відповідальності за будь-яке використання, розголошення або відтворення документу, повністю чи частково, що виходить за межі конкретної мети, для якої він був створений чи розроблений. За будь-яке несанкціоноване використання цього документу відповідає Користувач [25].

Одним з найважливіших факторів, що впливають на інноваційні процеси у сфері КД є державне регулювання і доступ до централізованої системи реєстрації ЛЗ. Для Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) було поставлено завдання щодо забезпечення прозорості даних про КД на інтернет-порталі. На виконання Постанови було створено кілька доступних для населення ресурсів (баз даних), таких як EUDRACT

(European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials, База Даних Клінічних Випробувань Регуляторних Органів ЄС), EU CTR (Реєстр Клінічних випробувань, Clinical Trials Register). Також створювалися національні реєстри КД. Це передусім стосувалося правового регулювання обігу ЛЗ вторинного права ЄС. При цьому інформація є доступною лише для ЕМА, Єврокомісії та національних регуляторних органів.

Найбільш досконалим на сьогодні міжнародним реєстром клінічних досліджень вважається реєстр Національного інституту здоров'я США (ClinicalTrials.gov). Але проблема полягає в тому, що провідні компанії-спонсори КД викладають інформацію про свої дослідження лише на власних сайтах, а єдиного загальноєвропейського інформаційного ресурсу щодо клінічних досліджень немає [26].

З метою вирішення цієї проблеми у 1989 р. скандинавські країни прийняли уніфіковані правила клінічних досліджень для північних країн (Good clinical trial practice Nordic guidelines), а в 1991 р. країни Європейського економічного суспільства затвердили загальні правила для всієї Співдружності (European guidelines), після чого у 1997 р. були підписані «Міжнародні гармонізовані тристоронні правила Належної клінічної практики» (International Conference on Harmonization Guidelines Good Clinical Practice, ICH GCP, які з 1997 р. почали діяти у США, ЄС та Японії [27].

У 2016 р. основоположний міжнародний етичний і науковий стандарт якості для розробки, проведення, запису та звітування про КД, які передбачають участь людей, оновлений і доповнений. Відповідність цьому стандарту забезпечує громадську впевненість у тому, що права, безпека та благополуччя суб'єктів КД захищені відповідно до принципів, які беруть свій початок у Гельсінкській декларації, і що дані клінічних випробувань є достовірними [1].

Метою цієї настанови ICH GCP є надання уніфікованого стандарту для ЄС, Японії та США, щоб полегшити взаємне прийняття клінічних даних регуляторними органами в цих юрисдикціях. Керівництво було розроблено з урахуванням поточної належної клінічної практики ЄС, Японії та США, а також Австралії, Канади, країн Північної Європи та ВООЗ. Цих вказівок слід дотримуватися під час створення даних клінічних випробувань, які планується подати до регуляторних органів. Принципи, встановлені в цій настанові, можуть також застосовуватися і до інших КД, які можуть вплинути на безпеку та благополуччя людей.

Інноваційним шляхом FDA створює консорціуми з різних об'єднань пацієнтів, фармацевтичних компаній, університетів та наукових інститутів й фахівців FDA для планування та проведення досліджень у галузі регуляторної науки [28]. До речі, проблема регулювання КД широко вивчається на прикладі двох провідних регуляторних механізмів – у ЄС та США. Як свідчать наукові джерела, новітній підхід глобального регулювання клінічних досліджень працює на користь провідних транснаціональних корпорацій (ТНК) за рахунок розповсюдження патентного права [2, 29–32], обмежує право на проведення КД середніми та малопотужними фармацевтичними компаніями.

З іншого боку, патентування на прикладі вивчення розвинених ринків США та Європи, а також безлічі інших країн, що йдуть шляхом посилення вимог до КД, захисту ЛЗ та патентування, стверджують, що саме такий шлях має позитивний вплив на охорону здоров'я та медичне забезпечення країн. Подібні точки зору також підтверджуються значним збільшенням тривалості життя в розвинених країнах та успіхом у боротьбі з летальними випадками, зокрема дитячими [33].

Ці тенденції є суперечливими, оскільки генеричні ЛЗ мають зазвичай набагато меншу вартість, ніж запатентовані ЛЗ, їх доступність для населення значно вища. Багато державних регуляторів, зокрема ВООЗ, виступають на підтримку їх виробництва та розповсюдження. З іншого боку, посилений патентний захист ускладнює поширення життєво необхідних лікарських препаратів, ефективність та безпечність яких була доведена у КД, знижуючи їх доступність для економічно нестабільних країн і для широких верств населення [2].

Міжнародний досвід регулювання клінічних досліджень свідчить, що незважаючи на розвиненість регуляторної науки та регуляторної системи у деяких країнах жодна з регуляторних систем не є цілком зразковою, тому у побудові регуляторної системи необхідно враховувати найкращі практики та їх імплементації.

Публікація методичних матеріалів ВООЗ відображає її лідируючі позиції в дослідженні громадського здоров'я та в біомедичних дослідженнях протягом тривалого часу, особливо щодо вакцин і препаратів проти так званих забутих хвороб. У цих видах діяльності ВООЗ працює в партнерстві з її 193 державами-членами, іншими міжвладними органами та недержавними організаціями, такими як групи, що забезпечують медичне обслуговування, фондами, що спонсорують дослідження, науково-дослідницькими центрами та фармацевтичними компаніями.

Зростаюча складність таких досліджень, які можуть включати діяльність державно-приватних партнерств, координація учасників з різних установ і кількох країн, залучення спонсорських організацій, розташованих далеко від громади, на території яких проводиться дослідження, зростання комерційного спонсорування досліджень і збір (а також, можливо, транспортування у віддалені сховища) біологічних зразків супроводжується посиленням міжнародних досліджень, уваги до етичних проблем.

В основі цієї зростаючої занепокоєності лежить знання того факту, що дослідження, пов'язані зі здоров'ям, потенційно можуть принести учасникам не тільки користь, а й шкоду. Можливість спричинення шкоди особливо є значною в умовах, коли учасники дослідження є соціально та економічно вразливими, бідними та неграмотними, коли у них немає іншого доступу до отримання медико-санітарної допомоги.

Усі науково-дослідні проекти, що здійснюються за підтримки ВООЗ, розглядаються Етичним Комітетом ВООЗ з огляду на етичні аспекти наукових досліджень ВООЗ або одними з регіональних деяких країн етичних комітетів. Окрім означеного секретар Етичної комісії організовує освітні програми для співробітників штаб-квартири ВООЗ, для регіональних і відділень країн-членів ВООЗ, відповідальних за розробку і контроль КД, а також безпосередньо для членів Етичного комітету.

Крім того, при розгляді науково-дослідницьких проектів Секретаріату Етичного комітету стало відомо про умови (насамперед творчих, але не тільки, у країнах з обмеженими ресурсами), в яких для наукових співробітників, а також для комітетів, які проводять етичну та наукову експертизу проектів, було б корисно підвищити рівень освіти в галузі дослідницької етики. У своїх освітніх програмах з етики наукових досліджень секретар Етичного комітету активно використовує описи випадків із практики, а також дискусії на основі ситуаційних задач за участі як персоналу ВООЗ, так і зовнішніх експертів, особливо колеги Гарвардської школи громадського здоров'я.

З 1999 р. у рамках «Програми Гарвардської школи громадського здоров'я з питань етики в міжнародних наукових дослідженнях в галузі охорони здоров'я» проводиться щорічний тижневий семінар з дослідницької етики. Із самого початку на цьому семінарі були представлені вчені, дослідники, адміністратори та члени Етичного комітету з розвинених країн та країн, що розвиваються, співробітники органів державної влади, університетів та недержавних організацій. Семінари знайомлять слухачів з важливими (а іноді суперечливими) поняттями в галузі етики наукових досліджень завдяки поєднанню лекцій і дискусійних завдань на основі ситуаційних задач.

Організатори з Гарвардської школи громадського здоров'я також виявили, що описані випадки з практики спонукають слухачів опиратися на власне розуміння етично допустимих дій, а також аналізувати їх, що забезпечує захист від культурних упереджень. Аналіз ситуаційних завдань допомагає слухачам вийти за рамки загальних фразеологічних термінів і сформулювати конкретні відповіді на дилеми, які виникають у дослідників і членів Етичного комітету в їх практичній роботі [34].

Рада міжнародних науково-медичних організацій є міжнародною недержавною структурою, яка підтримує офіційні відносини з ВООЗ, заснована у 1949 р. під егідою ВООЗ і ООН з питань освіти, науки і культури (ЮНЕСКО) з мандатом підтримки відносин співпраці з ООН. Рада міжнародних науково-медичних організацій спільно з ВООЗ розпочала свою роботу в галузі етики біомедичних досліджень в кінці 70-х років ХХ ст., поставивши перед собою завдання у співпраці з ВООЗ підготувати відповідні керівні принципи. Метою цього документу було і нині залишається надати виявлені на міжнародному рівні всі загальні етичні принципи з детальними поясненнями їх практичного застосування з акцентом на реалізації наукових досліджень в умовах обмеженості ресурсів. Підсумком стало «Пропоновані міжнародні етичні керівні принципи для біомедичних досліджень з участю людей у якості суб'єктів» (Proposed International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects) [6,35-40].

Отже, аналіз нормативно-правового регулювання КД продемонстрував, що в світі існують численні правові та регуляторні механізми, які необхідно використовувати для удосконалення вітчизняної регуляторної практики з метою їх інтеграції. Водночас численні нормативно-правові регуляторні документи потребують перегляду, оновлення та уніфікації.

Відомості про авторів

- Жилка Надія Яківна** – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 790-85-85. *E-mail: zhyjka.nadya@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0732-1141
- Щербінська Олена Станіславівна** – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5401-7110
- Асауленко Ігор Сергійович** – Міжнародна контрактно-дослідницька організація Сінеос Хелс, м. Київ; тел.: (050) 377-70-63. *E-mail: ihorasaulenko@gmail.com*
ORCID: 0009-0002-5248-3190

Information about the authors

- Zhyjka Nadiya Ya.** – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 790-85-85. *E-mail: zhyjka.nadya@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0732-1141
- Shcherbinska Olena S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5401-7110
- Asaulenko Ihor S.** – MD, International Clinical Research Organization Syneos Health, Kyiv, tel.: (050) 377 70 63. *E-mail: ihorasaulenko@gmail.com*
ORCID: 0009-0002-5248-3190

ПОСИЛАННЯ

- Verkhovna Rada of Ukraine. Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. Document No. 990_005; 2008 Oct 01. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text.
- Ministry of Health of Ukraine. Guideline Medicines. Good clinical practice [Internet]. 2009. Order No. 95; 2009 Feb 16. Kyiv: State Enterprise «State Pharmacological Center»; 2009. Available from: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-7-0-2008/>.
- WMA General Assembly. WMA International Code of Medical Ethics [Internet]. P. Lanesberg; 2006. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/c8/index.html>.
- Kovaleva OM, Safargalina-Kornilova NA, Gerasymchuk NM. Deontology in medicine: a textbook. Kharkiv; 2014. 258 p.
- Clinical Research Ukraine. Ethics of clinical trials in international documents [Internet]. Kyiv: CRUPP. Available from: <https://crupp.org/uk/etika-klinichnih-doslidzhen-v-miznarodnih-dokumentah/>.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans (4 ed.). Geneva: CIMS; 2016. 119 p.
- van Delden JJ, van der Graaf R. Revised CIOMS International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans. JAMA. 2017;317(2):135-6. doi: 10.1001/jama.2016.18977.
- National Institutes of Health. The Nuremberg Code [Internet]. 1947. Bethesda: National Institutes of Health; 1947. Available from: <https://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. Universal Declaration of Human Rights. Adopted and proclaimed by resolution 217 A (III) of the UN General Assembly [Internet]. 1948. Document No. 995_015, 1948 Dec 10. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_015#Text.
- Verkhovna Rada of Ukraine. International Covenant on Civil and Political Rights [Internet]. 1973. Document No. 995_043, 1973 Oct 19. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_043#Text.
- U.S. Department of Health and Human Services. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research [Internet]. Office for Human Research Protections (OHRP); 2018. Available from: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>.
- Council of Europe. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine Oviedo Convention and its Protocols [Internet]. 1999. Ratification of the Convention ETS No. 164; 1999 Dec 1. Available from: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/oviedo-convention>.
- United Nations Organization. UNESCO General Declaration on Bioethics and Human Rights [Internet]. In: Adopted by Resolution of the General Conference of UNESCO on the Report of Commission III at the 18th Plenary Meeting; 2005 Oct 19; USA. USA: UNO; 2005. Available from: <https://www.un.org/en/about-us/universal-declaration-of-human-rights>.
- World Health Organization. Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials (UNAIDS/07.28E/JC1349) [Internet]. Geneva: WHO; 2007. 72 p. Available from: https://data.unaids.org/pub/manual/2007/jc1349_ethics_2_11_07_en.pdf.
- World Health Organization. Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants [Internet]. Geneva: WHO; 2011. 41 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241502948>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights, Social and Cultural Rights [Internet]. 1973. Document No. 995_042; 1973 Oct 19. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_042#Text.
- World Health Organization. Declaration on policy in the field of patient rights in Europe [Internet]. In: E European Conference on Patient Rights; 1994 Mar 28-30; Netherlands. Geneva: WHO; 1994. 17 p. Available from: https://books.google.de/books/about/A_Declaration_on_the_Promotion_of_Patient.html?id=EPPr4GgAACAAJ&redir_esc=y.
- Moghissi AA, Calderone RA, Estupigan C, Koch R, Manfredi K, Vanderdys V. Requirements for Transparency and Communicability of Regulatory Science. Dose-Response. 2018;16(4). doi: 10.1177/1559325818813056.
- Suprin M, Chow A, Pillwein M, Rowe J, Ryan M, Rygiel-Zbikowska B, et al. Quality Risk Management Framework: Guidance for Successful Implementation of Risk Management in Clinical Development. Ther Innov Regul Sci. 2019;53(1):36-44. doi: 10.1177/2168479018817752.
- Tantsyura V, Dunn IMC, Waters J, Fendt K, Kim YJ, Viola D, et al. Extended Risk-Based Monitoring Model, On-Demand Query-Driven Source Data Verification, and Their Economic Impact on Clinical Trial Operations. Therap Innov Regulatory Sci. 2016;50(1):115-22. doi: 10.1177/21684790155960208.
- U.S. FOOD & Drug Organization. Advancing Regulatory Science at FDA: Focus areas of regulatory science (FARS) [Internet]. New Hampshire: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2022. 68 p. Available from: <https://www.fda.gov/media/161381/download>.
- European Medicines Agency. Road map to 2015 The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health [Internet]. United Kingdom: EMA; 2015. 28 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/road-map-2015-european-medicines-agencys-contribution-science-medicines-health_en.pdf.
- Kolodyezna T.Yu. Substantiation of scientific and methodological approaches to improving the quality management of clinical trials of drugs. Q [dissertation]. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2020. 255 p.
- European Medicines Agency. CH guideline Q9 on quality risk management [Internet]. United Kingdom: EMA; 2015. 20 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf.
- Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Center for Veterinary Medicine (CVM). Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry (FDA-2018-D-3984) [Internet]. New Hampshire: Office of Communications, Division of Drug Information Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration; 2018. 17 p. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-integrity-and-compliance-drug-cgmp-questions-and-answers>.

26. European Patient Forum. The EMA increases transparency of clinical trial data – EPF statement [Internet]. Belgium: EPF; 2014. 2 p. Available from: https://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/clinicaltrials/epf-statement-ct-ema-policy_2014.pdf.
27. Labrie Y. What Role Do the Public and Private Sectors Play in Pharmaceutical Innovation? [Internet]. Montreal (Quebec): Montreal Economic Institute. 2014. 4 p. Available from: https://www.iedm.org/sites/default/files/pub_files/note08_14_en.pdf.
28. Center of Biomedical Innovation. NEWDIGS offers comment on CMS Proposed Rule supporting Value-Based Purchasing, July 20th, 2020 [Internet]. MITCBI; 2020. Available from: <https://cbi.mit.edu/newdigs-offers-comment-on-cms-proposed-rule-supporting-value-based-purchasing-july-20th-2020/>.
29. Kuglin FA. Pharmaceutical Supply Chain (1st ed.) [Internet]. Boca Raton: CRC Press; 2015. 206 p. Available from: <https://doi.org/10.1201/b18697>.
30. Singh V, Chakraborty K, Vincent L. Pharmaceutical patenting trends on drugs and lifestyle diseases: an analysis of Indian and global status. *Curr Sci*. 2017;113(4):725-32.
31. Olson MK. Managing delegation in the FDA: reducing delay in new-drug review. *J Health Polit Policy Law*. 2004;29(3):397-430. doi: 10.1215/03616878-29-3-397.
32. Minie M, Chopra G, Sethi G, Horst J, White G, Roy A, et al. CANDO and the infinite drug discovery frontier. *Drug Discov Today*. 2014;19(9):1353-63. doi: 10.1016/j.drudis.2014.06.018.
33. Organisation for Economic Cooperation and Development(OECD). Health at a Glance 2015: OECD Indicators [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2015. Available from: https://doi.org/10.1787/health_glance-2015-en.
34. World Health Organization. Ethical aspects of conducting international health research. A collection of case studies [Internet]. Geneva: WHO; 2012. 214 p. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44118/9789244547724_rus.pdf.
35. World Health Organization. Sharing and reuse of health-related data for research purposes: WHO policy and implementation guidance [Internet]. Geneva: WHO; 2022. 18 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240044968>.
36. World Health Organization. International code of medical ethics [Internet]. B: 3rd General Assembly of the World Medical Association; 1949 Oct; London. London: WHO; 1949. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/>.
37. Council on Ethical and Judicial Affairs. AMA's Code of Medical Ethics [Internet]. AMA Code of Medical Ethics; 2001. Available from: <https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/principles-of-medical-ethics.pdf>.
38. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2) [Internet]. United Kingdom: EMA; 2018. 68 p. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline>.
39. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); World Health Organization. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva: WHO; 2016. 60 p.
40. Ostrovska B.V. Bioethical principles as an affirmation of a new level of human rights protection in international law. *Legal Journal of the National Academy of Internal Affairs*. 2018;16(2):22-6.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2024. – Дата першого рішення 11.09.2024. – Стаття подана до друку 14.10.2024

Особливості клінічного перебігу одонтогенних запальних захворювань щелеп і м'яких тканин в осіб, які вживають наркотики

О. О. Тимофєєв¹, О. П. Вєсова¹, Н. О. Ушко¹, С. В. Максимча², А. І. Кривошеєва²

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

² Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет»

Мета дослідження: аналіз особливостей клінічного перебігу одонтогенних запальних захворювань щелеп та білящелепних м'яких тканин у наркозалежних осіб.

Матеріали та методи. Проведено обстеження та лікування 294 наркозалежних пацієнтів з одонтогенними запальними захворюваннями щелеп та м'яких тканин. Усім хворим проведено загальноприйняте клінічне та рентгенологічне обстеження при зверненні та в динаміці лікування. У хворих виявлено первинні одонтогенні запальні процеси в щелепі, а саме: періодонтит, періостит та остеомієліт.

Достовірність результатів обстеження обчислювали згідно з критеріями Стюдента. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати. В учасників дослідження виявлені атипові клініко-рентгенологічні особливості перебігу періодонтитів, періоститів, остеомієлітів, абсцесів та флегмон, а саме: прогресуючий характер, значна поширеність ураження, своєрідна клінічна симптоматика. У наркозалежних осіб відзначено незадовільне загоєння постекстракційних і післяопераційних ран, дуже низьку ефективність проведених лікувальних заходів, рецидивний перебіг, що слід враховувати під час лікування даної категорії хворих.

Висновки. Розроблені схеми лікування одонтогенних гнійно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки та шиї у наркозалежних осіб сприяють швидшій ліквідації гнійно-запального процесу (порівняно з традиційним лікуванням), покращують загоєння післяопераційних гнійних ран та скорочують виникнення місцевих післяопераційних запальних ускладнень у 3–4 рази.

Ключові слова: наркоманія, періодонтит, періостит, остеомієліт, абсцеси, флегмони.

Features of the clinical course of odontogenic inflammatory diseases of the jaws and soft tissues in drug users

О. О. Tymofieiev, O. P. Vesova, N. O. Ushko, S. V. Maksymcha, A. I. Kryvosheieva

The objective: to analyze the features of the clinical course of odontogenic inflammatory diseases of the jaws and paramaxillary soft tissues in drug addicts.

Materials and methods. 294 drug-addicted patients with odontogenic inflammatory diseases of the jaws and soft tissues were examined and treated. All patients underwent a generally accepted clinical and X-ray examinations at the first visit and during the course of treatment. Primary odontogenic inflammatory processes in the jaw were found in the patients, namely: periodontitis, periostitis and osteomyelitis.

The reliability of the examination results was calculated according to Student's criteria. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Atypical clinical and radiological features of the course of periodontitis, periostitis, osteomyelitis, abscesses and phlegmons were found in the study participants, namely: progressive nature, significant prevalence of lesions, peculiar clinical symptoms. Unsatisfactory healing of post-extraction and postoperative wounds, very low effectiveness of the medical measures, relapse course, which should be taken into account during the treatment of this category of patients, were found in drug addicts.

Conclusions. The developed schemes for the treatment of odontogenic purulent-inflammatory diseases of the soft tissues of the maxillofacial region and neck in drug-addicted persons contribute to the faster elimination of the purulent-inflammatory process (compared to traditional treatment), improve the healing of postoperative purulent wounds, and reduce the occurrence of local postoperative inflammatory complications in 3–4 times.

Keywords: drug addiction, periodontitis, periostitis, osteomyelitis, abscesses, phlegmons.

Поняття «наркоманія», «наркотики», «наркоман» стали частиною життя людства й особливою проблемою у другій половині ХХ століття та на початку ХХІ століття.

Наркоманія як результат останніх десятиліть життя суспільства стала повсякденним поняттям, а її загроза залишила далеко позаду небезпеку алкоголізму чи психічних захворювань. Це соціально-біологічна загроза,

що має глобальний масштаб. Проблема наркотиків є найбільшою з небезпек, які загрожують сьогодні нашому суспільству. У найближчі десятиліття наркоманія може завдати шкоди, що перевищує всі біди, які тільки траплялися в історії людства. Середній вік сучасних наркоманів становить 20–25 років, наркоманія вражає молодих людей та загрозово поширюється у напрям-

ку ще більшого омолодження. Сьогодні наркоманія набуває все більшого розмаху і в найближчому майбутньому ми зіткнемося із ситуацією, коли наркотизмом буде вражена значна частина молодого покоління.

В останні роки лікарям-стоматологам все частіше доводиться стикатися з нетиповими формами клінічного перебігу одонтогенних запальних захворювань щелеп. Однією з причин атипового перебігу цих захворювань може бути вживання хворими наркотиків [1, 2, 5, 6, 9, 14, 21].

Мета дослідження: виявлення особливостей клінічного перебігу одонтогенних запальних захворювань щелеп та білящелепних м'яких тканин в осіб, які вживають наркотики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За останні п'ять років проведено клінічне обстеження та лікування 294 хворих з одонтогенними гнійно-запальними захворюваннями м'яких тканин, які вживають наркотик «гвинт».

Хворим при госпіталізації та в процесі лікування було проведено загальноклінічне обстеження, а саме:

- з'ясування скарг,
- збір анамнезу,
- огляд,
- пальпація,
- рентгенографія щелеп,
- загальний аналіз крові та сечі.

Первинними одонтогенними запальними процесами в щелепі були такі захворювання, як періодонтит, періостит та остеомієліт. Отримані цифрові дані клінічних обстежень опрацьовані варіаційно-статистичним методом з використанням персонального комп'ютера. Достовірність результатів обстеження обчислювали згідно з критеріями Ст'юдента. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Періодонтити у наркозалежних осіб найчастіше мають хронічний перебіг, рідше – загострений. У 53,3% випадків хворі вказують на біль у ділянці одного зуба, у 46,7% спостерігаються множинні ураження зубів, які розташовані не тільки на різних сторонах однієї щеле-

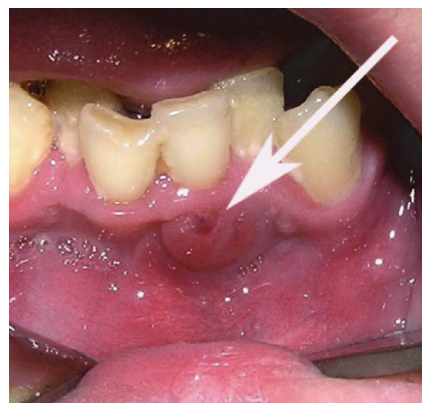
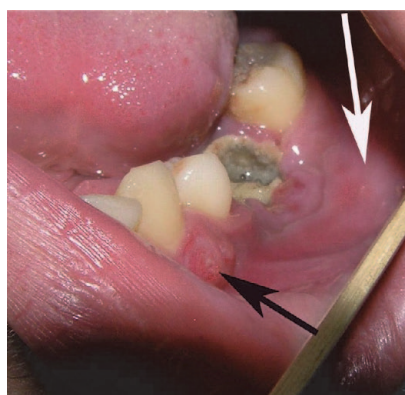


Рис. 1. Нориця на слизовій оболонці альвеолярного відростка (вказана стрілкою) при періодонтиті

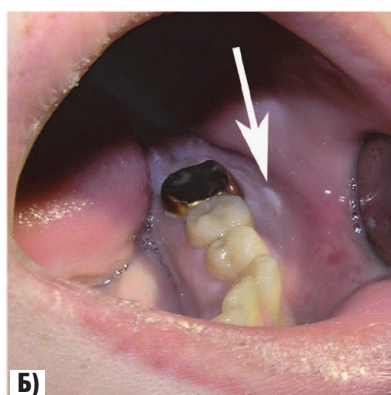
пи, але і на різних щелепах. Періодонтити мають агресивний та прогресуючий характер, супроводжуються інтенсивним болем, вираженою запальною реакцією, погано піддаються консервативному лікуванню. На альвеолярних відростках у ділянці періодонтитних зубів виявляються нориці з гнійним екссудатом (рис. 1).

Привертає увагу те, що періодонтити зустрічаються не тільки в каріозних, а й в інтактних зубах. Рентгенологічно виявляють не тільки характерні ознаки періодонтитів, а й осередки остеопорозу у відповідній ділянці тіла щелепи. Зважаючи на неефективність консервативного лікування більшість періодонтитних зубів у цих хворих видаляють. Загоєння постекстракційних ран відбувається повільно.

Періостити у наркозалежних осіб фіксують у гострій та хронічній формі. Гостра форма зазвичай супроводжує періодонтити, характеризується помірно вираженим або млявим клінічним перебігом. Відмінною особливістю є те, що слизова оболонка альвеолярного відростка та перехідної складки має застійно-синюшний вигляд, пастозна, в ділянці альвеолярного відростка виявляють нориці із незначним гнійним вмістом. Згадженості перехідної складки у звичному значенні цього терміну не спостерігають, позаяк гнійний вміст субперіостальних абсцесів спорожнюється через нориці, що знаходяться в ділянці альвеолярного відростка (рис. 2).



А)



Б)

Рис. 2. Вигляд порожнини рота хворої з періоститом: а – згладженість перехідної складки (біла стрілка), нориця на слизовій оболонці альвеолярного відростка (чорна стрілка); б – нориця (вказана стрілкою), через яку самостійно спорожнївся субперіостальний абсцес

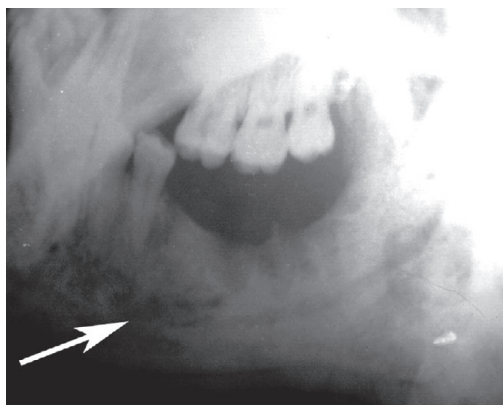


Рис. 3. Вогнища остеопорозу (вказані стрілкою) на рентгенограмі нижньої щелепи хворого з одонтогенним періоститом

При натисканні на перехідну складку через норичеві отвори виділяється гнійний ексудат. Рентгенологічні ознаки гострого періоститу (рис. 3) відповідають таким, як у хворих з періодонтитом.

Хронічна форма періоститів зазвичай супроводжує остеомієліти і характеризується рентгенологічним потовщенням окістя [3, 7, 10, 11, 18, 19].

Остеомієліти щелеп у наркозалежних осіб характеризуються хронічним прогресуючим перебігом із загостреннями. Вони мають характерну клінічну картину: виявляється оголення кісткової тканини альвеолярного відростка в ділянці однієї (рідко) або декількох

лунок (частіше) раніше видалених зубів. Чітко видно зубні комірки (alveoli dentales) на місці раніше видалених зубів, які відокремлені одна від одної деформованими зубними перегородками (septa interalveolaria). Оголена кісткова тканина альвеолярного відростка щелепи оточена слизовою оболонкою блідо-рожевого кольору (частіше) або гіперемованою (рідше), кісткові лунки зазвичай заповнені гнійним ексудатом, що має «пінистий» вигляд. Оголена кісткова тканина має брудно-сірий, тьмяний, матовий або жовто-коричневий колір, а у деяких місцях вкрита нальотом брудного та/або сіро-зеленого кольору. Кісткова тканина завжди виглядає «з'їденою» внаслідок відсутності в ділянці патологічного вогнища грануляційної тканини. В деяких ділянках між оголеною і деформованою кістковою тканиною альвеолярного відростка верхньої щелепи можуть спостерігатися зовнішньо інтактні зуби. Слизова оболонка перехідної складки блідо-рожевого кольору, дещо потовщена і малоболісна. М'які тканини навколо оголеної кістки потовщені і вкриті слизовою оболонкою як блідо-рожевого кольору (частіше), так і гіперемованою (в місцях скупчення нальоту брудно-сірого кольору), малоболісні (рис. 4, 5, 8).

Остеомієліт верхньощелепних кісток має агресивний перебіг, дифузний характер, супроводжується вираженою інфільтрацією оточуючих м'яких тканин, характеризується швидким розповсюдженням на слизову оболонку верхньощелепної пазухи з обширними кістковими дефектами та утворенням широких ороантральних сполучень (рис. 4).

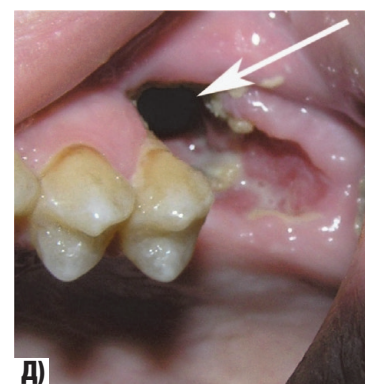
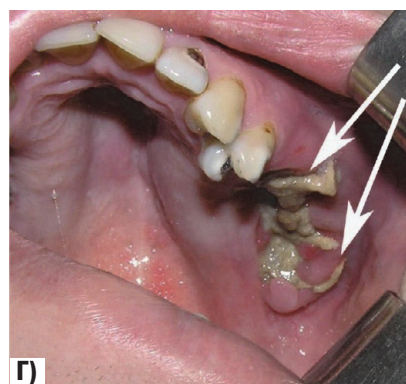
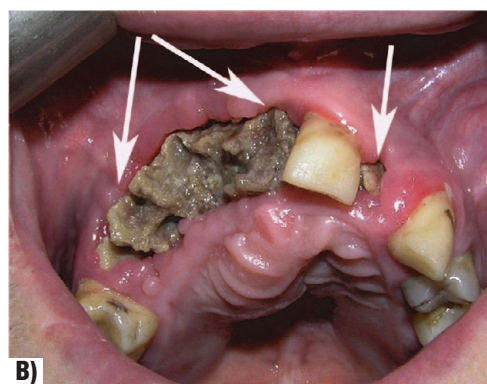
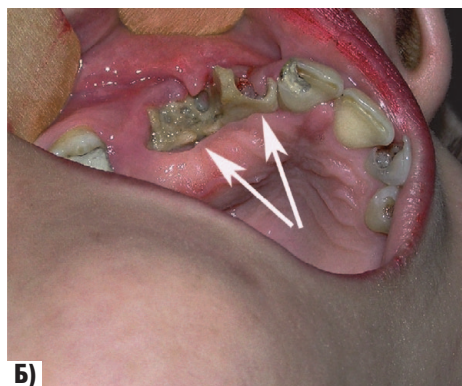
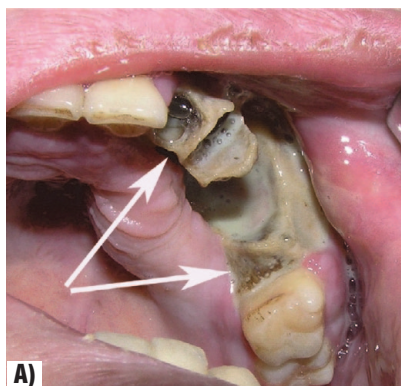


Рис. 4. Вигляд порожнини рота хворих з остеомієлітом верхньої щелепи: а, б, в, г – виявляються обширні секвестри верхньощелепної кістки (вказані стрілками); д – дефект кісткової тканини (вказаний стрілкою), який сполучає порожнину рота з верхньощелепним синусом (ороантральне співустя)



Рис. 5. Вигляд порожнини рота хворих з обмеженими (а) та осередковими (б) формами остеомієліту нижньої щелепи

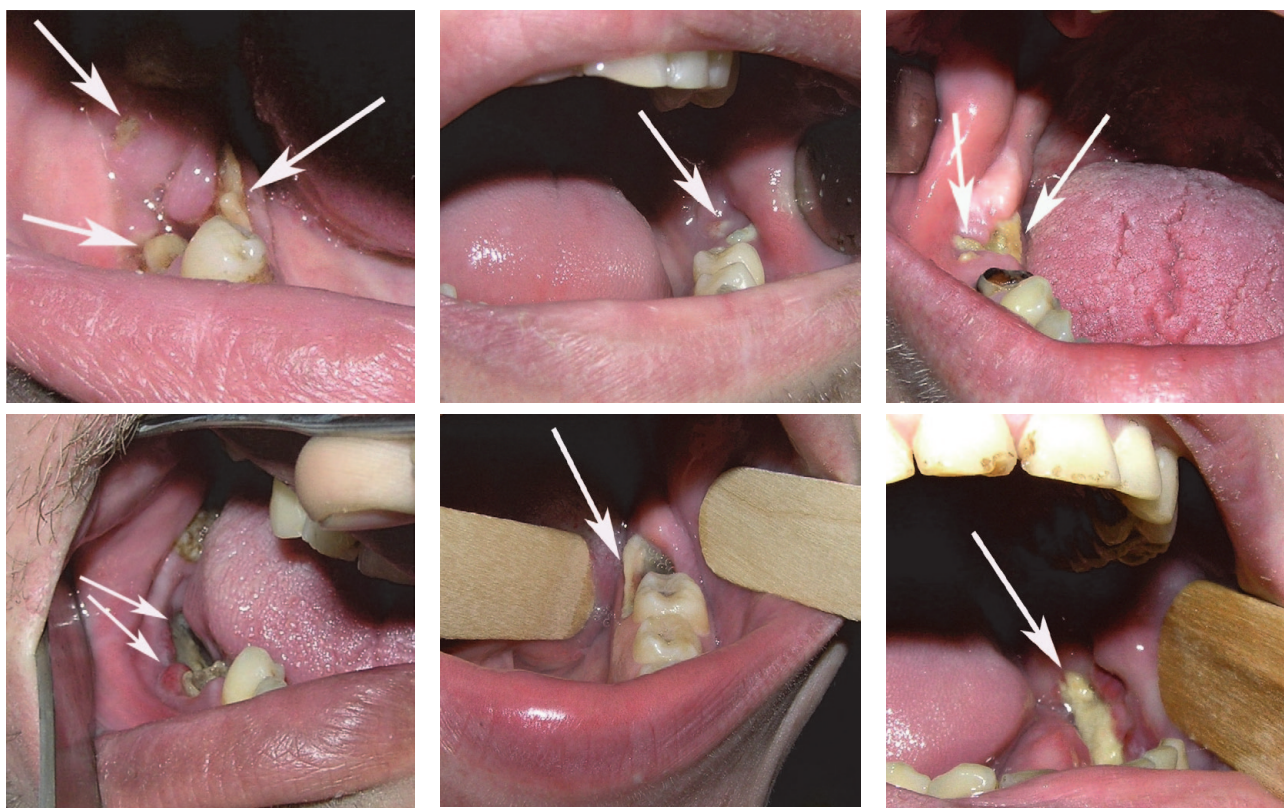


Рис. 6. Прогресуючий перебіг остеомієліту

Остеомієліт нижньощелепної кістки може бути обмеженим, осередковим і розлитим (дифузним) [4, 13, 16, 27–29].

При обмежених і осередковій формах хронічного остеомієліту нижньої щелепи патологічний процес локалізується в межах одного або двох видалених зубів (рис. 5).

Нами було виявлено, що через 2–3 тиж в динаміці неефективного лікування хворого в амбулаторних умовах у вогнищі запалення відбувається подальше оголення значної ділянки альвеолярної кістки, яка виглядає вже «з'їденою», тьмяного або брудно-сірого кольору з вогнищами, заповненими гнійним ексудатом. Грануляційна тканина в запальних вогнищах зазвичай не виявляється (рис. 6).

Терміни формування секвестрів на 1–2 тиж перевищують такі, що характерні для даної локалізації при звичайному одонтогенному остеомієліті. Особливістю рентгенологічної картини остеомієлітів у наркозалежних осіб є те, що ділянки остеомієліту фіксують на фоні вогнищ остеопорозу щелепи (рис. 7).

При розлитих формах хронічного остеомієліту нижньої щелепи ділянки оголення альвеолярної кістки виходять за межі трьох і більше зубів (рис. 8).

Кісткова тканина оголюється не тільки в ділянці альвеолярного гребня, а й у ділянці тіла щелепи, та має характерний зовнішній вигляд. На рентгенограмах нижньої щелепи на фоні вогнищ остеопорозу визначаються ділянки розрідження кісткової тканини різної величини з формуванням секвестрів (рис. 9).

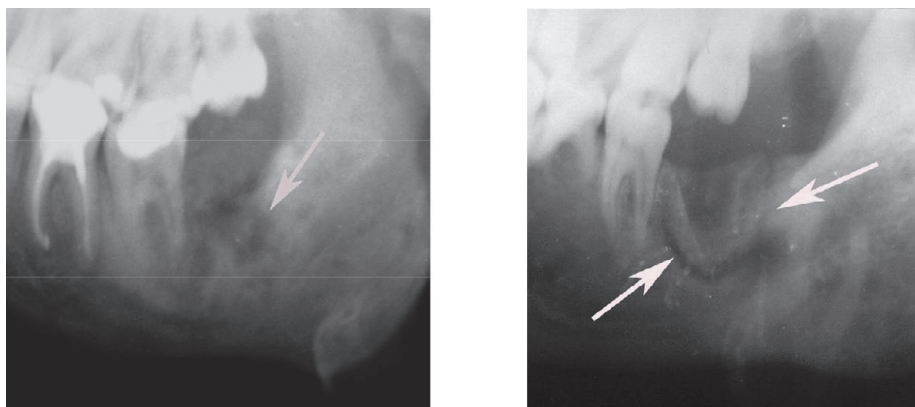


Рис. 7. Рентгенограми нижньої щелепи хворих з обмеженою та осередковою формами остеомієліту

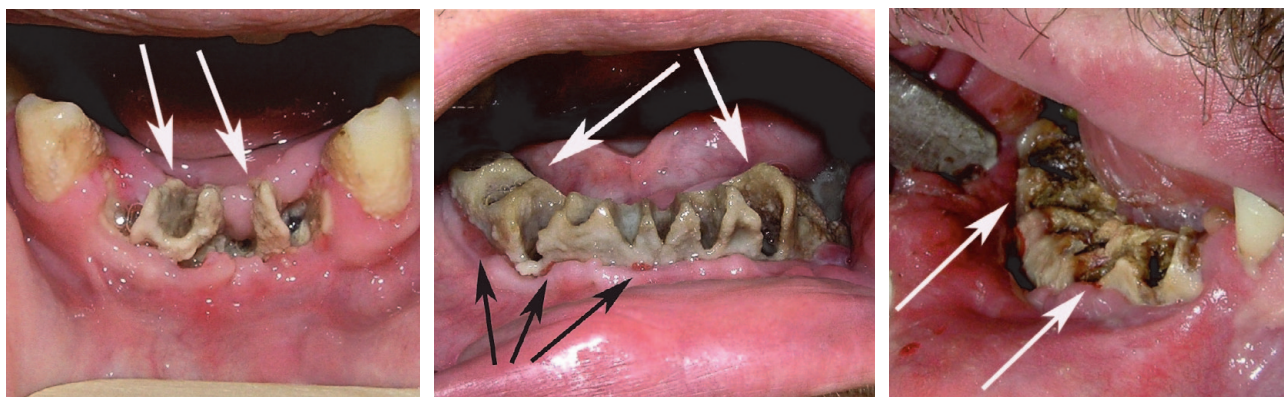


Рис. 8. Вигляд порожнини рота хворих з дифузною формою остеомієліту нижньої щелепи. Визначаються обширні секвестри в різних відділах нижньощелепної кістки.

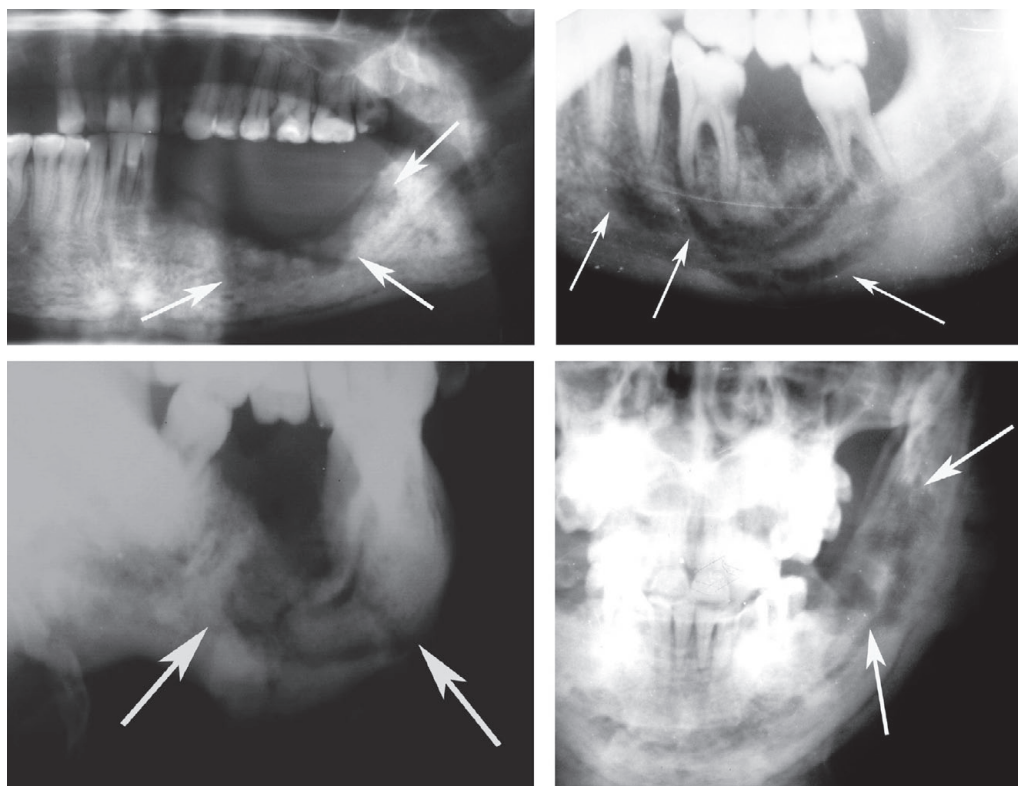


Рис. 9. Рентгенограми нижньої щелепи хворих з дифузними формами остеомієліту

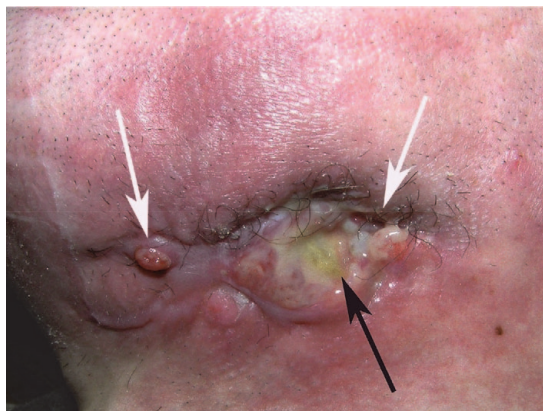


Рис. 10. Зовнішній вигляд хворого із гнійно-запальним захворюванням білящелепних м'яких тканин: білі стрілки – нориці на шкірі; чорна стрілка – оголена кісткова тканина щелепи

Терміни формування секвестрів при дифузних формах остеомієлітів у наркозалежних осіб на 2–3 тиж перевищують такі при звичайному одонтогенному остеомієліті [22, 25, 26].

Під час проведення секвестрэктомії часто можна виявити, що значні ділянки кістки тьмяного або брудно-сірого (брудно-жовтого) кольору не відокремилися і мають нежиттєздатний (мармуровий) вигляд внаслідок відсутності в них кровопостачання. В цих випадках хірургу необхідно видалити нежиттєздатну кісткову тканину до тих ділянок, доки не будуть виявлені функціонуючі кісткові судини з наступним максимально можливим закриттям кісткового дефекту щелепи місцевими м'якими тканинами. У всіх цих хворих обов'язково відзначається незадовільне загоєння післяопераційних ран, а також дуже низька ефективність проведених лікувальних заходів [8, 12, 15, 17, 20, 23, 24].

Загострення хронічного остеомієліту щелеп часто ускладнюються запаленням білящелепних м'яких тканин. Часто виникають **абсцеси та флегмони** м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки та шиї, які мають особливий перебіг. Абсцеси і флегмони мають затяжний характер перебігу, відрізняються значним ура-

женням та вираженою інфільтрацією м'яких тканин, характеризуються гіперемією, а також наявністю на шкірі поодиноких або множинних нориць, через які виділяється гнійний вміст, наявністю гнійно-некротичних вогнищ (рис. 10, 11).

Післяопераційні рани мають в'яле загоєння, повільно заповнюються в'ялими поодинокими грануляціями, які просякнуті серозно-гнійним екссудатом. Нерідко краї післяопераційних ран розведені і крізь відкриті рани м'яких тканин оголюється кісткова тканина щелепи, яка має жовтий колір та вкрита серозно-гнійним екссудатом. Краї післяопераційних ран на шкірі рихлі, гіперемовані, стоншені, легко розриваються при натягуванні (під час спроби зведення країв), частково некротизовані.

Лікування хронічних періодонтитів або хронічних періодонтитів у стадії загострення у наркозалежних осіб полягає у хірургічному лікуванні – видаленні причинного зуба. Лікування гострих гнійних періодонтитів у хворих, які вживають наркотики, полягає у видаленні причинного зуба та розтині гнійного вогнища, що знаходиться під періостом. Якщо гнійно-запальний осередок раніше самостійно вже розкрився, необхідно широке його розкриття для забезпечення безперешкодного відтоку гнійного вмісту.

Під час проведення секвестрэктомії при хронічному одонтогенному остеомієліті у наркозалежних хворих необхідно видалити всю нежиттєздатну кісткову тканину (секвестри) до появи ділянок кістки з наявністю кісткових кровеносних судин, що функціонують. Надалі слід закрити кістковий дефект місцевими м'якими тканинами.

ВИСНОВКИ

Одонтогенні запальні захворювання щелеп та білящелепних м'яких тканин у наркозалежних осіб мають атиповий характер клінічного перебігу: прогресуючий характер, значна поширеність ураження, своєрідна клінічна симптоматика. У цих хворих обов'язково відзначається незадовільне загоєння постекстракційних і післяопераційних ран, дуже низька ефективність проведених лікувальних заходів, рецидивний перебіг, що слід враховувати під час лікування цієї категорії хворих.



Рис. 11. Зовнішній вигляд (а) та рентгенограма (б) хворого з гнійно-запальним захворюванням білящелепних м'яких тканин. Стрілками позначені множинні нориці на шкірі та осередки розрідження кісткової тканини в проекції цих нориць.

Розроблені схеми лікування одонтогенних гнійно-запальних захворювань м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки та шиї у хворих, що вживають наркотики, сприяють швидкій ліквідації гнійно-запального процесу (порівняно з традиційним лікуванням), покращують загоєння післяопераційних гнійних ран: лікування пацієнтів з гнійними лімфаденітами (4–5 днів), абсцесами (5–6 днів), флегмонами (8–9 днів) та дозволяють уникнути розвитку такого грізного гній-

но-запального ускладнення, як хронічний сепсис (при традиційному лікуванні хронічний сепсис фіксували у 3,5% випадків у подібних хворих).

Запропоновані схеми лікування скорочують виникнення місцевих післяопераційних запальних ускладнень у 3–4 рази (залежно від нозологічної форми та запропонованого методу лікування). Первинні та вторинні шви у цієї категорії хворих використовувати не рекомендується.

Відомості про авторів

Тимофєєв Олексій Олександрович – д-р мед. наук, проф., заслужений діяч науки і техніки України, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (095) 328-07-04. *E-mail: tymofeev@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-3191-6025.

Весова Олена Петрівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 332-26-89. *E-mail: elen.vesova@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7018-0487

Ушко Наталія Олексіївна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (068) 707-77-07. *E-mail: natalia.ushko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6752-5560

Максимча Сергій Васильович – канд. мед. наук, доц., Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет»; тел.: (063) 859-94-26. *E-mail: maksemch@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-1210-1058

Кривошеєва Анна Ігорівна – канд. мед. наук, Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет»; тел.: (050) 380-05-29. *E-mail: ann.kryvosheieva@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6663-4052

Information about the authors

Tymofieiev Oleksii O. – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (095) 328-07-04. *E-mail: tymofeev@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7018-0487

Vesova Olena P. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 332-26-89. *E-mail: elen.vesova@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7018-0487

Ushko Nataliia O. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (068) 707-77-07. *E-mail: natalia.ushko@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6752-5560

Maksymcha Sergii V. – MD, PhD, Associate Professor, Private Higher Educational Establishment «Kyiv Medical University»; tel.: (063) 859-94-26. *E-mail: maksemch@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-1210-1058

Kryvosheieva Anna I. – MD, PhD, Private Higher Educational Establishment «Kyiv Medical University»; tel.: (050) 380-05-29. *E-mail: ann.kryvosheieva@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6663-4052

ПОСИЛАННЯ

1. Yazdaniyan M, Armoon B, Noroozi A, Mohammadi R, Bayat AH, Ahounbar E, et al. Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):44. doi: 10.1186/s12903-020-1010-3.
2. Sosyn IK, Goncharova EY, Chuev YuF. Clinical and diagnostic algorithms of opioid dependence. *East Eur J Internal Fam Med.* 2017;(1):17-22.
3. Bugorkova IA. The prevalence of dental diseases in drug-addicted patients for the development of a risk reduction program. *Ukr Health Nation.* 2015;34(2):28-30.
4. Al Bush MM. An oral cavity profile in illicit Drug abusers? *J Indian Soc Periodontol.* 2019;23(6):517-24. doi: 10.4103/jisp.jisp_716_18.
5. Fedun IR, Furdychenko AI, Ilchishin MP, Baryliak AYA, Han IV, Voznyi OV, et al. Influence of drug addiction on oral pathology and peculiarities of stomatologic assistance to drug-dependent patients (literature review). *Zaporizhzhya Med J.* 2020;123(6):858-64. doi: 10.14739/2310-1210.2020.6.218473.
6. Kostenko EA, Foros AI. Analysis of changes in dental status in patients with drug addiction. *Modern Dent.* 2016;(2):120-3.
7. Owlia F, Karbassi MHA, Sadehghipour M, Behnia A. Evaluating of Cervical Caries and Periodontitis among Drug Abusers in an Iranian Population. *Ann Res Rev Biol.* 2017;12(3):1-8. doi: 10.9734/ARBB/2017/31183.
8. Saied-Moallemi Z, Taheri A, Hatami H. Investigating the relation of drug abusing and oral health in addicts. *J Isfahan Med School.* 2015;33(333):643-52.
9. Hossain KMS, Kakoli AS, Mesbah FB, Mian AH. Prevalence of Oral and Dental Diseases and Oral Hygiene Practices among Illicit Drug Abusers. *J Alcohol Drug Depend.* 2018;6(1):301. doi: 10.4172/2329-6488.1000301.
10. Saini GK, Gupta ND, Prabhat KC. Drug addiction and periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(5):587-91. doi: 10.4103/0972-124x.119277.
11. Shekarchizadeh H, Khani MR, Mohebbi SZ, Ekhtiari H, Virtanen JI. Oral health status and its determinants among opiate dependents: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):5. doi: 10.1186/s12903-018-0691-3.
12. Albertson TE. Specific poisons and drugs: diagnosis and treatment. *Opiates and opioids.* In: Kent O., editor. *Poisoning and drug overdose.* 6th ed. New York: McCraw – Hill Companies, Inc.; 2012, p. 301-12.
13. Nittayanta W, Jealae S, Winn T. Oral Canadian HIV-infected heterosexuals and intravenous drug users Thailand. *J Oral Pathol Med.* 2002;30:347-54. doi: 10.1034/j.1600-0714.2001.300604.X.
14. Du M, Bedi R, Guo L, Champion J, Fan M, Holt R. Oral health status of heroin users in a rehabilitation centre in Hubei province, China. *Community Dent Health.* 2001;18(2):94-8.
15. Cook H, Peoples J, Paden M. Management of the oral surgery patient addicted to heroin. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989;47(3):281-5. doi: 10.1016/0278-2391(89)90232-2.

16. D'Amore MM, Cheng DM, Kressin NR, Jones J, Samet JH, Winter M, et al. Oral health of substance-dependent individuals: impact of specific substances. *J Subst Abuse Treat.* 2011;41(2):179-85. doi: 10.1016/j.jsat.2011.02.005.
17. Pradhan A, Slade GD, Spencer AJ. Access to dental care among adults with physical and intellectual disabilities: residence factors. *Aust Dent J.* 2009;54(3):204-11. doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01120.x.
18. Reece AS. An intriguing association between dental and mental pathology in addicted and control subjects: a cross-sectional survey. *Br Dent J.* 2008;205(11):E22. doi: 10.1038/sj.bdj.2008.932.
19. Timofeev OO. Maxillofacial surgery: textbook - 2nd edition. Kyiv: VSC «Medicine»; 2017, p. 144-353.
20. Egloff-Juras C, Gallois A, Salleron J, Massard V, Dolivet G, Guillet J, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(1):66-70. doi: 10.1111/jop.12646.
21. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(5):455-64. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.04.007.
22. Booth RE. 'Krokodil' and other home-produced drugs for injection: a perspective from Ukraine. *Int J Drug Policy.* 2013;24(4):277-8. doi: 10.1016/j.drugpo.2013.05.009.
23. King R, Tanna N, Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab-a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(4):289-99. doi: 10.1016/j.oooo.2018.11.012.
24. Sergent JF, Bader G, Hamong J, Peigne L, Lejeune S. Krokodil (desomorphine) – induced osteonecrosis of the maxilla: a case report and literature review. *J Oral Med Oral Surg.* 2019;25-6. doi: 10.1051/mbcb/2019011.
25. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Gunst IM, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Desomorphine goes «crocodile». *J Addict Dis.* 2012;31(4):407-12. doi: 10.1080/10550887.2012.735570.
26. Skowronek R, Celiński R, Chowaniec C. «Crocodile»--new dangerous designer drug of abuse from the East. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(4):269. doi: 10.3109/15563650.2012.660574.
27. Van Hout MC. Kitchen chemistry: A scoping review of the diversionary use of pharmaceuticals for non-medical use and home production of drug solutions. *Drug Test Anal.* 2014;6(7-8):778-87. doi: 10.1002/dta.1622.
28. van Kempen EEJ, Brand HS. Effects of krokodil (desomorphine) use on oral health - a systematic review. *Br Dent J.* 2019;227(9):806-12. doi: 10.1038/s41415-019-0854-x.
29. Hakobyan K, Poghosyan Y. Spontaneous bone formation after mandible segmental resection in «krokodil» drug-related jaw osteonecrosis patient: case report. *Oral Maxillofac Surg.* 2017;21(2):267-70. doi: 10.1007/s10006-017-0613-6.

Стаття надійшла до редакції 30.05.2024. – Дата першого рішення 05.06.2024. – Стаття подана до друку 11.07.2024

Процеси пероксидації ліпідів у реконвалесцентів після COVID-19: їх діагностичне значення та корекція під впливом реабілітаційного лікування

О. І. Лемко, М. Л. Габор, Н. В. Вантюх, Д. В. Решетар, С. В. Лукашук

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород

Незважаючи на світові заходи протидії пандемії COVID-19, людству не вдалось повністю позбавитись вірусу SARS-CoV-2. І хоча зараз спостерігається відносно легший перебіг гострого періоду COVID-19, все ще зберігається небезпека розвитку постковідного синдрому зі стійкими мультисистемними порушеннями, що зумовлює необхідність відновлювального лікування у період реконвалесценції.

Мета дослідження: оцінювання вираженості оксидативного стресу та можливої ролі імунотоксичних уражень у реконвалесцентів після COVID-19 у взаємозв'язку з важкістю хвороби та термінами обстеження після гострого періоду, а також аналіз динаміки виявлених змін під впливом реабілітаційного лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 91 реконвалесцента після COVID-19. У пацієнтів віком від 21 до 67 років у гострий період зафіксовано прояви ковідної пневмонії. Серед них легкий перебіг COVID-19 був у 46 хворих, перебіг середньої важкості – у 31 особи, важкий – у 14 пацієнтів. Протягом 1–3 тиж після стаціонарного лікування на курс реабілітаційного лікування поступили 55 пацієнтів, а через 2–3 міс – 36 обстежених. До групи порівняння увійшли 25 реконвалесцентів після негоспітальних бактеріальних пневмоній. В якості контролю для лабораторних показників обстежено 27 практично здорових осіб.

Під час обстеження вивчали порушення в системі перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) – антиоксидативний захист (АОЗ), досліджуючи у крові рівень кінцевих продуктів ПОЛ – основ Шиффа (ОШ) та ферменту АОЗ – каталази. Для кількісної оцінки дисбалансу в системі ПОЛ–АОЗ розраховували коефіцієнт вираженості оксидативного стресу (КВОС). Наявність ендогенної інтоксикації оцінювали шляхом визначення у сироватці крові молекул середньої маси (МСМ) спектрофотометричним методом. Для оцінювання розвитку імунотоксичних уражень визначали рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Основним компонентом лікування було використання галоаерозольтерапії (сухих аерозольних середовищ кам'яної солі із заданою концентрацією та дисперсністю) – 18–20 сеансів на курс. Крім того, реабілітаційне лікування включало щадний режим з регулярним проведенням лікувальних фізичних вправ, необхідну базову бронхолітичну і протизапальну терапію (за показаннями).

Результати. До лікування в обстежених реконвалесцентів виявлені ознаки вираженого оксидативного стресу та ендотоксемії, що проявлялось достовірним підвищенням рівня ОШ у контрольній групі та у пацієнтів після бактеріальних пневмоній. Ці зміни поєднувались з достовірним зростанням вмісту МСМ в 1,3 раза та рівня ЦІК у 2,1 раза, що зумовлює розвиток тканинних ушкоджень і постковідного синдрому. Виявлені зміни не залежали суттєво від термінів обстеження і були вираженими навіть при легкому перебігу COVID-19.

Після курсу реабілітаційного лікування у всіх пацієнтів незалежно від важкості хвороби спостерігалось гальмування ліпопероксидації, яке супроводжувалось зростанням активності каталази і підтверджувалось достовірним зменшенням величини КВОС, зменшенням ендотоксемії і рівня ЦІК. Позитивна динаміка досліджуваних показників була дещо більш виражена при легкому перебігу COVID-19, але під кінець курсу лікування жоден показник не досяг рівня контролю. Цей факт підтверджує патогенетичну значущість досліджуваних процесів у розвитку постковідного синдрому і визначає необхідність удосконалення реабілітаційного лікування реконвалесцентів після COVID-19.

Висновки. Після COVID-19 у реконвалесцентів спостерігаються порушення окисно-відновного балансу з розвитком оксидативного стресу, проявами ендогенної інтоксикації та імунотоксичних реакцій, які суттєво не залежать від важкості гострого періоду хвороби і зберігаються тривалий час, що може бути підґрунтям розвитку постковідного синдрому. Відновлювальна терапія на основі галоаерозольтерапії зумовлює покращення клініко-функціональних показників та зменшення проявів оксидативного стресу й ендотоксемії, однак не забезпечує повноцінної компенсації цих змін, що визначає необхідність корекції реабілітаційного комплексу з акцентом на відновлення окислювального гомеостазу.

Ключові слова: реконвалесценти після COVID-19, постковідний синдром, оксидативний стрес, імунотоксичні ушкодження, галоаерозольтерапія.

Lipid peroxidation processes in convalescents after COVID-19: their diagnostic significance and correction under the influence of rehabilitation treatment

О. І. Lemko, M. L. Gabor, N. V. Vantiukh, D. V. Reshetar, S. V. Lukashchuk

Despite global response to the COVID-19 pandemic, humanity has not been able to completely eliminate the SARS-CoV-2 virus. And although the acute period of COVID-19 is currently relatively mild, there is still a risk of the post-COVID syndrome with persistent multisystem disorders development, which necessitates restorative treatment during the convalescence period.

The objective: to assess the severity of oxidative stress and the possible role of immune complex lesions in convalescents after COVID-19 in relation to the severity of the disease and the timing of examination after the acute period, as well as to analyze the dynamics of the detected changes under the influence of rehabilitation treatment.

Materials and methods. 91 convalescents after COVID-19 were examined. In patients aged 21 to 67 years, the manifestations of COVID pneumonia were diagnosed during the acute period. Among them, 46 patients had a mild course of COVID-19, 31 persons had a moderate course, and 14 patients had a severe course. Within 1–3 weeks after inpatient treatment 55 patients were admitted to a rehabilitation treatment course, and after 2–3 months – 36 persons. The comparison group included 25 convalescents after community-acquired bacterial pneumonia. As a control for laboratory indicators, 27 practically healthy individuals were examined. During the examination the disorders in the lipid peroxidation (LPO) – antioxidant protection (AOP) system were studied, examining the level of LPO end products – Schiff bases (SB) and the AOP enzyme – catalase in the blood. To quantify the imbalance in the ROS-AOD system, the oxidative stress severity index (OSI) was calculated. The presence of endogenous intoxication was assessed by determining the average mass molecules (AMM) in the blood serum by spectrophotometric method. To assess the development of immune complex lesions, the level of circulating immune complexes (CIC) was determined.

The main component of the treatment was the use of haloaerosol therapy (dry aerosol media of rock salt with a given concentration and dispersion) – 18–20 sessions per course. In addition, rehabilitation treatment included a gentle regimen with regular therapeutic physical exercises, the necessary basic bronchodilator and anti-inflammatory therapy (according to indications).

Results. Before the treatment in the convalescents there were the signs of pronounced oxidative stress and endotoxemia, which was manifested by a significant increase in the level of BS in the control group and in patients after bacterial pneumonia. These changes were combined with a significant increase in MSM content by 1.3 times and in CIC level by 2.1 times, which causes the development of tissue damage and post-covid syndrome. The detected changes did not significantly depend on the timing of the examination and were pronounced even with a mild course of COVID-19.

After the course of rehabilitation treatment all patients, regardless of the severity of the disease, had inhibition of lipoperoxidation, which was accompanied by an increase in catalase activity and was confirmed by a significant OSI decrease, a decrease in endotoxemia and CIC level. The positive dynamics of the studied indicators was somewhat more pronounced with a mild course of COVID-19, but by the end of the course of treatment, none of the indicators reached the control level. This fact confirms the pathogenetic significance of the studied processes in the development of post-covid syndrome and determines the need to improve rehabilitation treatment of convalescents after COVID-19.

Conclusions. After COVID-19 disease the convalescents have disturbances in the redox balance with the development of oxidative stress, manifestations of endogenous intoxication and immune complex reactions, which do not significantly depend on the severity of the acute period of the disease and persist for a long time, which may be the basis for the development of post-covid syndrome.

The rehabilitation therapy based on haloaerosol therapy leads to an improvement in clinical and functional indicators and a decrease in the manifestations of oxidative stress and endotoxemia, but does not provide full compensation for these changes, which determines the need to correct the rehabilitation complex with an emphasis on restoring oxidative homeostasis.

Keywords: convalescents after COVID-19, post-covid syndrome, oxidative stress, immune complex damage, haloaerosol therapy.

Найбільш грізний період пандемії COVID-19 уже позаду, однак, не дивлячись на всі прийняті заходи, це не значить, що людству вдалось повністю позбавитись вірусу SARS-CoV-2. Значно змінився перебіг захворювання, що пов'язано як з проведеною вакцинацією, так і численними мутаціями самого вірусу, що дає йому змогу ухилятися від імунної відповіді. Водночас науковці доводять, що інфекція, спричинена SARS-CoV-2, незважаючи на відносно легший перебіг хвороби, може суттєво впливати на стан здоров'я людей в цілому з можливим розвитком тривалого постковідного синдрому [1–4].

Існують дещо різні підходи до визначення симптомів, які свідчать про наявні у пацієнта прояви постковідного синдрому. Зокрема, E. Ladds і співавтори зазначають, що якщо певні клінічні ознаки та зміни лабораторних показників (насамперед імунологічних) зберігаються впродовж двох і більше тижнів після гострого періоду хвороби, то цей стан можна розцінювати як довготривалі наслідки COVID-19 [4, 5].

На думку інших дослідників, для постковідного синдрому характерні стійкі мультисистемні прояви, які тривають понад 12 тиж після первинної діагностики COVID-19 [6]. Важкими проявами цього синдрому вважають серцево-судинні, тромботичні та цереброваскулярні ускладнення, цукровий діабет 2-го типу, ниркову недостатність, фіброз легень тощо [6–8]. Тому дослідження патогенетичних основ розвитку постковідних ускладнень і можливості їх корекції в ранній післягострий період залишаються актуальними [9].

Серед головних патогенетичних механізмів збереження стійких мультисистемних проявів у постгострий період COVID-19 називають системну запальну реакцію, імунну дисрегуляцію, оксидативний стрес, стійку ендотеліальну дисфункцію та пов'язаний з ними стан гіперкоагуляції [8, 10]. Вважається, що оксидативний стрес, який призводить до системних тканинних ушкоджень, є одним з головних механізмів у виникненні та прогресуванні низки захворювань, зокрема пов'язаних з вірусними інфекціями [8, 11–14]. Водночас відомо, що оксидативний стрес та запалення взаємно підсилюють один одного, спричиняючи розвиток системного гіперзапального стану, коагулопатії, аутоімунних реакцій тощо [15].

На ранніх стадіях SARS-CoV-2 інфекції виділення активних форм кисню (АФК) допомагає активувати імунні клітини та пригнічувати реплікацію вірусу. Однак подальше неконтрольоване виробництво АФК і оксидативний стрес, що розвивається внаслідок цього, призводять до реплікації вірусу [13] та можуть ще більше посилити запальний процес, спричиняючи пошкодження клітин і тканин та поліорганну недостатність [16, 17].

Заслужують на увагу дані S. Soomro (2019), який на основі аналізу літератури дійшов висновку, що активні форми кисню та азоту роблять значний внесок у розвиток хронічного запалення [18]. Автор детально описує патогенез запалення, що розвивається на основі залучення активних форм кисню й

азоту та активації сигнальних каскадів у відповідь на оксидативний стрес [18]. Отже, оцінюючи порушення ліпопероксидації та вираженість оксидативного стресу, що при цьому розвивається, можна опосередковано охарактеризувати активність запалення, яке є безпосереднім наслідком цих процесів.

Суттєву роль оксидативного стресу в розвитку COVID-19 підтверджують також дослідження, які пов'язують високі рівні перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у таких пацієнтів з вищим ризиком інтубації або смерті протягом 28 днів та значною фібропроліферацією в паренхімі легень [19, 20]. Також доведено, що індукований SARS-CoV-2 оксидативний стрес зумовлює розвиток хронічного запалення та пошкодження ендотелію, навіть після елімінації вірусних частинок [21]. Продемонстровано, що лабораторні прояви окислювально-відновного дисбалансу спостерігались навіть через 4 міс після активної фази інфекції, зокрема при легкому перебігу COVID-19 [22]. Тому моніторинг відповідних лабораторних показників може вчасно виявити дані порушення, а коректне комплексне лікування дає можливість попередити розвиток серйозних віддалених наслідків та коморбідної патології у вигляді тих чи інших проявів Long Covid.

Враховуючи, що визначення АФК є доволі складним, для оцінювання вираженості оксидативного стресу найчастіше використовують показники ПОЛ [23].

Мета дослідження: у реконвалесцентів після COVID-19 оцінити вираженість оксидативного стресу та можливе включення імунітетних уражень у взаємозв'язку з важкістю хвороби та термінами обстеження після гострого періоду хвороби, а також дослідити динаміку виявлених змін під впливом реабілітаційного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 91 реконвалесцента після COVID-19 віком 21–67 років (середній вік становив $54,1 \pm 1,39$ року). Серед них жінок було 58 (63,7%), чоловіків – 33 (36,3%).

В анамнезі та медичних документах обстежених осіб не було даних про попередні рецидивуючі чи хронічні хвороби, які б могли зумовити порушення окислювального гомеостазу. У всіх обстежених в гострий період хвороби зафіксовано прояви ковідної пневмонії, у зв'язку з чим, згідно з направленням сімейного лікаря, хворі лікувались стаціонарно.

З урахуванням клініко-рентгенологічних даних легкий перебіг COVID-19 був діагностований у 46 хворих, перебіг середньої важкості – у 31 особи, а важкий – у 14 пацієнтів. Після завершення стаціонарного лікування пацієнти проходили курс реабілітаційного (відновлювального) лікування в ДУ Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України. Протягом 1–3 тиж після стаціонарного лікування (до 1 міс) на курс реабілітаційного лікування поступило 55 пацієнтів, а протягом 2–3 міс – 36 обстежених. За цей період (з моменту виписки із стаціонару до поступлення на курс відновлювального лікування) пацієнтам не проводили

жодних реабілітаційних заходів. Тому порівняння цих двох груп дає можливість аналізувати можливі (потенційні) зміни досліджуваних показників без застосування лікувальних заходів.

Обстежено також групу порівняння, в яку увійшли 25 реконвалесцентів після негоспітальних бактеріальних пневмоній легкого і середньоважкого перебігу. Окрім того, в якості контролю для лабораторних показників обстежено 27 практично здорових осіб. Групи порівняння та контрольна були зіставні з пацієнтами групи дослідження за віком і статтю.

Метаболічні порушення в системі перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) – антиоксидантний захист (АОЗ) до і після лікування вивчали на основі дослідження кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові (основ Шиффа – ОШ) за методикою Л. М. Овсянникової і співавторів [24] та одного з основних ферментів АОЗ – каталази (КАТ) в еритроцитах крові за методом Л. П. Галактіонової і співавторів [25]. Вміст ОШ у сироватці крові як кінцевого продукту ПОЛ відображає зміни на всіх проміжних ланках цього процесу. Це дає можливість отримати загальну характеристику ПОЛ, уникаючи багатокомпонентних лабораторних досліджень, що особливо актуально для первинної ланки медичної допомоги.

Водночас за результатами попередніх обстежень хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), активність каталази є більш чутливим показником стану АОЗ порівняно із супероксиддисмутазою (СОД). Зокрема, пригнічення активності каталази спостерігається у 95,3% хворих на ХОЗЛ навіть при стабільному перебігу хвороби у фазі ремісії. Для кількісної оцінки вираженості дисбалансу в системі ПОЛ–АОЗ на основі цих показників розраховували коефіцієнт вираженості оксидативного стресу (КВОС) за наступною формулою:

$$КВОС = (ОШ / Нош) : (КАТ / Нкат),$$

де ОШ – вміст основ Шиффа в сироватці крові хворого, Нош – рівень ОШ в сироватці крові практично здорових осіб, КАТ – активність каталази в еритроцитах крові хворого, Нкат – активність каталази в еритроцитах крові практично здорових осіб.

Збільшення співвідношення вище $1,00 \pm 0,04$ свідчить про недостатність нейтралізуючого впливу каталази на деструкцію ліпідів цитоплазматичних мембран.

Велике значення в розвитку метаболічних розладів має ендогенна інтоксикація, яку оцінювали на основі визначення в сироватці крові молекул середньої маси (МСМ) спектрофотометричним методом за Н. І. Габріелян та співавторами [26].

Для оцінки розвитку імунітетних уражень, які з одного боку можуть бути наслідком впливу оксидативного стресу на тканини, а з іншого – посилюють тканинні пошкодження, визначали також рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) шляхом преципітації з поліетиленгліколем з молекулярною масою 6000 (ПЕГ 6000) за V. Naskova [27]. Для оцінки вираженості імунітетних уражень (пошкодження клітин і тканин за рахунок впливу циркулюючих імунних комплексів), які часто супроводжують запальні процеси (особливо з хронічним перебігом) і

є одним з найбільш поширених механізмів реалізації аутоімунних реакцій, розраховували також коефіцієнт імунокомплексного ураження за формулою:

$$\text{Коефіцієнт імунокомплексного ураження} = \text{ЦІК} / N_{\text{цк}}$$

де ЦІК – вміст циркулюючих імунних комплексів в сироватці хворого; $N_{\text{цк}}$ – вміст циркулюючих імунних комплексів у сироватці практично здорових осіб.

Враховуючи досвід відновлювального лікування хворих після негоспітальних бактеріальних пневмоній [28], було запропоновано включити галоаерозоль-терапію (ГАТ), під якою ми розуміємо проведення групових інгаляцій сухим аерозолем кам'яної солі з концентрацією не менше 4 мг/м³ та заданою дисперсністю [29], у комплекс реабілітації реконвалесцентів після COVID-19. Створення такого галоаерозолу забезпечується роботою галогенераторів, які можуть виробляти аерозолі концентрацією до 80–100 мг/м³ з відповідним спектром дисперсності аерозольних частинок. Галоаерозолі заданої концентрації (> 4 мг/м³) та дисперсності за рахунок гіперосмолярного впливу покращують дренажну функцію бронхів і забезпечують сануючий вплив на дихальні шляхи, що веде до гальмування активності місцевого запалення та опосередковано забезпечує зниження активності системного запального процесу, здійснює непрямий імуномодуючий вплив та сприяє сповільненню активності процесів ліпопероксидації [30, 31].

Курс ГАТ включав період адаптації до галоаерозолу – 2–3 дні, протягом яких щоденно відбувалося поступове збільшення тривалості процедур від 15 до 60 хв (15 хв, 30 хв, 45 хв, 60 хв) та основний лікувальний період, що включав щоденні, крім неділі, сеанси ГАТ тривалістю 60 хв кожний. У цілому курс лікування становив 18–20 сеансів ГАТ. Початкова концентрація цього аерозолу під час лікувального сеансу була на рівні 40–50 мг/м³, аерозольні частинки розміром до 6 мкм становили 70–75%, що забезпечило інтенсивний галоаерозольний вплив на бронхіальне дерево. Контроль концентрації та дисперсності аерозолу здійснювався лазерно-оптичною системою. Крім того, реабілітаційне лікування включало щадний режим з регулярним проведенням лікувальних фізичних вправ, необхідну базову бронхолітичну і протизапальну терапію (за показаннями).

Дослідження схвалені комісією з біоетичної експертизи при ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України» та проведені згідно з письмовою згодою учасників. Накопичення даних та їх математичне оброблення проводили з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Excel LTSC MSO. Оскільки значення показників, що вивчалися, підлягали нормальному розподілу, для опису змінних використовували параметричні методи: середнє арифметичне значення (M), його статистичну похибку (m) та середньоквадратичне відхилення (δ), а також визначали критерій Стюдента для нез'язаних (між різними групами обстежених) та зв'язаних (між показниками до і після відновлювального лікування) вибірок (t). Результати аналізу вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При поступленні на лікування всі пацієнти відзначали певні хворобливі прояви, серед яких найбільш часто – скарги на виражену загальну слабкість, зниження працездатності, відчуття дискомфорту в грудній клітці, кашель, задишку різного ступеня вираженості, а загальний стан свого здоров'я обстежувани оцінювали в середньому на 76,9% із можливих 100%. Ці скарги підтверджувались певними змінами при спірографічному обстеженні більш як у половині випадків.

Водночас під час лабораторних досліджень виявлені характерні ознаки розвитку оксидативного стресу та ендогенної інтоксикації (табл. 1). Це виражалось значною інтенсифікацією окисних реакцій з надмірним накопиченням у крові кінцевих продуктів ПОЛ (ОШ) (рівень ОШ був вище контролю в 1,5 раза), що відображає зміни на всіх проміжних ланках цього процесу в цілому.

Слід зазначити, що рівні ОШ у реконвалесцентів після ковідної пневмонії були достовірно вищими за такі у пацієнтів після негоспітальної бактеріальної пневмонії ($0,46 \pm 0,01$ од.оп.г./мл проти $0,36 \pm 0,01$ од.оп.г./мл; $p < 0,001$), що підтверджує суттєво вищий рівень окисних реакцій у даного контингенту пацієнтів, а, отже, більшу вираженість тканинних ушкоджень.

Підвищення рівня ОШ відбувалося на тлі зниженої активності ферментативної ланки АОЗ, а саме каталази в 1,2 раза, що зумовило достовірне зростання КВОС в 1,9 раза (див. табл. 1). Цей факт ще раз підтверджує значний дисбаланс в оксидантно-антиоксидантній системі, який підтримує активність запального процесу і розвиток віддалених ускладнень. Водночас величина КВОС у реконвалесцентів після ковідної пневмонії була достовірно вищою порівняно з такою після негоспітальних бактеріальних пневмоній ($1,89 \pm 0,05$ ум.од. проти $1,58 \pm 0,06$ ум.од.; $p < 0,001$). Імовірно цим і пояснюється висока частота розвитку віддалених ускладнень після COVID-19.

Слід зазначити, що при порівнянні виявлених змін у реконвалесцентів після COVID-19 залежно від термінів обстеження після завершення гострого періоду (до 1 міс або протягом 2–3 міс) суттєвих змін не виявлено (див. табл. 1).

Отже, без проведення відновлювального лікування в період реконвалесценції (протягом 1–3 міс) прояви оксидативного стресу після ковідної пневмонії не зменшуються, що і може бути основою для розвитку Long Covid.

Оксидативний стрес безпосередньо призводить до наростання ендогенної інтоксикації, що спричинює посилення тканинних і клітинних ушкоджень в цілому та розвитку коморбідної патології. Наявність ендотоксемії у реконвалесцентів після COVID-19 проявлялось суттєвим збільшенням кількості МСМ як одного з інтегральних показників метаболічних порушень (див. табл. 1). Накопичення в організмі ендотоксинів (МСМ) призводить до порушень гемодинаміки, проникності мікросудин, функції дихальних ферментів, а також до метаболічного ацидозу на тлі структурних пошкоджень органів, тканин, клітин, зумовлюючи збільшення кількості різних проявів запального та аутоімунного характеру. Однак рівень МСМ в обстежених хворих приблизно відповідав такому у пацієнтів після негоспітальної бактеріальної пневмонії, що, ймо-

Таблиця 1

Показники ПОЛ-АОЗ, рівнів МСМ та ЦІК у реконвалесцентів після COVID-19 у віддалений період (M±m)

Показник	Контроль, n=27	Усього хворих, n=91	Терміни обстеження		p'
			до 1 міс, n=55	2–3 міс, n=36	
ОШ, од.оп.г./мл p0	0,30±0,01	0,46±0,01 <0,001	0,45±0,01 <0,001	0,48±0,02 <0,001	<0,2
Каталаза, % p0	68,6±0,83	56,5±0,58 <0,001	56,2±0,79 <0,001	56,9±0,85 <0,001	-
КВОС, ум.од. p0	0,99±0,07	1,89±0,05 <0,001	1,85±0,05 <0,05	1,95±0,11 <0,001	-
МСМ, ум.од. p0	0,50±0,01	0,64±0,01 <0,001	0,64±0,01 <0,001	0,64±0,01 <0,001	-
ЦІК, ммоль/л p0	17,1±1,02	38,1±1,81 <0,001	38,5±2,31 <0,001	37,6±2,97 <0,001	-
ЦІК/НЦІК, ум.од. p0	1,00±0,06	2,2±0,11 <0,001	2,3±0,13 <0,001	2,2±0,17 <0,001	-

Примітки: p₀ – достовірність показників хворих порівняно з контролем; p' – достовірність різниці показників між групами обстежених пацієнтів.

Таблиця 2

Показники ПОЛ-АОЗ, рівнів МСМ та ЦІК у реконвалесцентів після COVID-19 залежно від важкості перенесеного COVID-19 (M±m)

Показник	Контроль, n=27	Важкість COVID-19			p'
		легка, n=46	середньоважка, n=31	важка, n=14	
ОШ, од.оп.г./мл p ₀	0,30±0,01	0,44±0,01 <0,001	0,48±0,02 <0,001	0,50±0,03 <0,001	p ₁₋₂ <0,1 p ₁₋₃ <0,1
Каталаза, % p ₀	68,6±0,83	56,9±0,91 <0,001	56,4±0,89 <0,001	55,4±1,29 <0,001	-
КВОС, ум.од. p ₀	0,99±0,07	1,79±0,07 <0,001	1,94±0,09 <0,001	2,08±0,13 <0,001	p ₁₋₂ <0,2 p ₁₋₃ <0,05
МСМ, ум.од. p ₀	0,50±0,01	0,64±0,01 <0,001	0,64±0,01 <0,001	0,65±0,01 <0,001	-
ЦІК, ммоль/л p ₀	17,1±1,02	35,8±2,85 <0,001	41,5±2,83 <0,001	38,2±3,54 <0,001	p ₁₋₂ <0,2 p ₁₋₃ <0,3
ЦІК/НЦІК, ум.од. p ₀	1,00±0,06	2,1±0,17 <0,001	2,4±0,17 <0,001	2,2±0,21 <0,001	-

Примітки: p₀ – достовірність показників хворих порівняно з контролем; p' – достовірність різниці показників між групами обстежених пацієнтів.

Таблиця 3

Динаміка досліджуваних показників у реконвалесцентів після COVID-19 під впливом реабілітаційного лікування (M±m)

Показник	Контроль, n=27	Важкість перебігу COVID-19			p'
		легка, n=46	середньоважка, n=31	важка, n=14	
ОШ, од.оп.г./мл p	0,30±0,01	0,44±0,01* 0,34±0,01* <0,001	0,48±0,02* 0,36±0,02* <0,001	0,50±0,03* 0,41±0,04* <0,1	p ₁₋₂ нд. p ₁₋₃ <0,05
Каталаза, % p	68,6±0,83	56,9±0,91* 65,9±0,60* <0,001	56,4±0,89* 63,6±0,69* <0,001	55,4±1,29* 63,3±0,79* <0,001	p ₁₋₂ <0,02 p ₁₋₃ <0,02
КВОС, ум.од. p	0,99±0,07	1,79±0,07* 1,20±0,04* <0,001	1,94±0,09* 1,31±0,06* <0,001	2,08±0,13* 1,49±0,12* <0,01	p ₁₋₂ <0,1 p ₁₋₃ <0,05
МСМ, ум.од. p	0,50±0,01	0,64±0,01* 0,53±0,01* <0,001	0,64±0,01* 0,53±0,01* <0,001	0,65±0,01* 0,53±0,01* <0,001	-
ЦІК, ммоль/л p	17,1±1,02	35,8±2,85* 22,0±1,49* <0,001	41,5±2,83* 24,4±1,67* <0,001	38,2±3,54* 25,0±3,74* <0,02	-
ЦІК/НЦІК, ум.од. p	1,00±0,06	2,1±0,17* 1,3±0,09* <0,001	2,4±0,17* 1,3±0,11* <0,001	2,2±0,21* 1,5±0,22* <0,02	-

Примітки: в чисельнику – показники хворих до лікування, у знаменнику – після лікування; * – достовірність різниці показників порівняно з контролем; p – достовірність різниці показників хворих до і після лікування; p' – достовірність різниці показників після лікування між групами хворих; нд – недостовірна різниця показників.

вірно, пов'язано з інтенсивним стаціонарним лікуванням хворих у гострому періоді COVID-19.

Після підтвердження впливу оксидативного стресу також підтверджувався високими рівнями загальних ЦІК, які перевищували контроль у 2,2 рази ($p < 0,001$), що відображає можливе розгортання аутоімунних реакцій. Однак ні збільшення кількості МСМ, ні рівень ЦІК не залежали суттєво від термінів обстеження (див. табл. 1), що ще раз підтверджує необхідність проведення реабілітаційного лікування після ковідної пневмонії.

Проведено також аналіз досліджуваних показників залежно від важкості перебігу COVID-19 (табл. 2). У всіх обстежених пацієнтів спостерігались виражені прояви оксидативного стресу, наростання ендогенної інтоксикації та підвищення рівня загальних ЦІК, що описані вище, без значної різниці залежно від важкості перебігу хвороби в гострому періоді. Відзначено тільки тенденції до зростання рівня кінцевих продуктів ПОЛ (ОШ) у реконвалесцентів при середньоважкому і важкому COVID-19 порівняно з легким його перебігом ($p < 0,1$). Це підтверджувалось збільшенням величини КВОС, особливо при важкому перебігу ковідної пневмонії ($p < 0,05$) та аналогічними змінами з боку ЦІК.

Отже, виражені прояви оксидативного стресу, які супроводжуються імунокомплексними ураженнями, спостерігають навіть при легкому перебігу COVID-19, що підтверджує літературні дані про велику ймовірність розвитку Long COVID у контингенту таких хворих.

Після курсу реабілітаційного лікування, основним компонентом якого була ГАТ, у всіх пацієнтів незалежно від важкості хвороби в гострому періоді спостерігалось гальмування ліпопероксидації, що супроводжувалось зростанням активності каталази і підтверджувалось достовірним зменшенням величини КВОС (табл. 3).

Однак, не дивлячись на достовірну динаміку досліджуваних показників, жоден з них не досяг рівня контрольної групи практично здорових осіб. Цей факт підтверджує суттєве значення активації ПОЛ у розгортанні запальних процесів та тканинних ушкоджень при COVID-19, диктує необхідність удосконалення запропонованого реабілітаційного комплексу та визначає доцільність його доповнення іншими медикаментозними чи немедикаментозними засобами, спрямованими на відновлення окисно-відновлювального балансу.

Водночас слід зазначити, що рівень ОШ, якого вдалося досягнути наприкінці лікування у пацієнтів після легкого

COVID-19, був достовірно нижчим за такий у пацієнтів з важким перебігом хвороби. Це супроводжувалось також більш суттєвим зростанням активності каталази та зменшенням величини КВОС порівняно з реконвалесцентами з середньоважким і важким перебігом ковідної пневмонії (див. табл. 3), що необхідно враховувати під час розроблення нових реабілітаційних комплексів. Досягнуті кінцеві рівні МСМ як критерію ендогенної інтоксикації та ЦІК не залежали значимо від важкості перенесеного COVID.

Позитивна динаміка лабораторних показників супроводжувалась покращенням клінічного стану пацієнтів, що підтверджувалось зростанням їх суб'єктивної самооцінки в середньому від 76,9% до 89,8% із можливих 100% та покращенням даних спірографічного обстеження навіть у тих випадках, коли їх початковий рівень був у межах нормальних величин.

Отже, реконвалесцентам після COVID-19, враховуючи отримані клініко-функціональні дані, а особливо лабораторні показники, які характеризують активність процесів ліпопероксидації та опосередковано вказують на активність запального процесу в цілому, а також докази наявності ендогенної інтоксикації, доцільно рекомендувати комплексне відновлювальне лікування з акцентом на відновлення окислювального гомеостазу.

ВИСНОВКИ

1. У реконвалесцентів після COVID-19 спостерігаються виражені порушення окислювально-відновного балансу з розвитком оксидативного стресу, який поєднується з проявами ендогенної інтоксикації і значним зростанням ЦІК, що може приводити до суттєвих тканинних ушкоджень і бути підґрунтям для розвитку постковідного синдрому.

2. Ці зміни не залежать суттєво від важкості перебігу COVID-19, виявляються навіть при легкому перебігу хвороби та зберігаються в організмі тривалий час (до 3–4 міс), що визначає необхідність проведення відновлювального лікування в період реконвалесценції.

3. Відновлювальне лікування на основі використання курсу ГАТ з визначеними параметрами концентрації та дисперсності приводить до покращення клініко-функціональних показників і зменшення проявів оксидативного стресу та ендотоксемії. Проте повноцінної компенсації цих змін досягнути не вдалося, що визначає необхідність корекції даного реабілітаційного комплексу з акцентом на відновлення окислювального гомеостазу.

Відомості про авторів

Лемко Ольга Іванівна – д-р мед. наук, проф., ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород; тел.: (031) 265-82-20, (050) 950-95-96. *E-mail: o.i.lemko@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7668-9498

Габор Магдаліна Людвиківна – канд. біол. наук, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород

Вантюх Наталія Володимирівна – канд. мед. наук, доц., ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород; тел.: (095) 401-46-54. *E-mail: natalyvan1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1609-3657

Решетар Діана Василівна – ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород; тел.: (099) 199-38-16. *E-mail: dvreshetar@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4876-466X

Лукашук Світлана Василівна – канд. мед. наук, доц., ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород; тел.: (050) 977-17-66. *E-mail: svit.lu@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7797-938X

Information about authors

Lemko Olha I. – MD, PhD, DSc, Professor, GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod; tel.: (031) 265-82-20, (050) 950-95-96. *E-mail: o.i.lemko@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7668-9498

Gabor Magdalyana L. – Candidate of Biological Sciences, GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod

Vantiukh Nataliia V. – MD, PhD, Associated Professor, GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod; tel.: (095) 401-46-54. *E-mail: nataliyan1@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1609-3657

Reshetar Diana V. – GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod; tel.: (099) 199-38-16. *E-mail: dvoreshetar@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4876-466X

Lukashchuk Svitlana V. – MD, PhD, Associated Professor, GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod; tel.: (050) 977-17-66. *E-mail: svit.lu@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-7797-938X

ПОСИЛАННЯ

- Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):497. doi: 10.3390/vaccines9050497.
- O'Hara M, Jordan R. Comorbidities and COVID-19: better understanding is essential for health system planning. *BMJ*. 2022;377:1431. doi: 10.1136/bmj.n1431.
- Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-39. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
- Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 «long Covid» patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y.
- Bull-Ottersson L, Baca S, Saydah S, Boehmer TK, Adjei S, Gray S, et al. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18-64 and ≥65 Years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(21):713-17. doi: 10.15585/mmwr.mm7121e1ex.
- Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45-57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y.
- Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2022;20(1):138. doi: 10.1186/s12967-022-03346-2.
- Georgieva E, Ananiev J, Yovchev Y, Arabadzhiev G, Abrashev H, Abrasheva D, et al. COVID-19 Complications: Oxidative Stress, Inflammation, and Mitochondrial and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14876. doi: 10.3390/ijms241914876.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;(11):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- Valgimigli L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. *Biomol*. 2023;13(9):1291. doi: 10.3390/biom13091291.
- Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J*. 2020;(39):644-56. doi: 10.1007/s10930-020-09935-8.
- Foo J, Bellot G, Pervaiz S, Alonso S. Mitochondria-mediated oxidative stress during viral infection. *Trends Microbiol*. 2022;30(7):679-92. doi: 10.1016/j.tim.2021.12.0116.
- Forcados G, Muhammad A, Oladipo O, Makama S, Meseko CA. Metabolic Implications of Oxidative Stress and Inflammatory Process in SARS-CoV-2 Pathogenesis: Therapeutic Potential of Natural Antioxidants. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;(11):654813. doi: 10.3389/fcimb.2021.654813.
- Vollbracht C, Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front Pharmacol*. 2022;(13):899198. doi: 10.3389/fphar.2022.899198.
- Muhammad Y, Kani YA, Iliya S, Muhammad JB, Binji A, El-Fulaty AA, et al. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med*. 2021;(1):2050312121991246. doi: 10.1177/2050312121991246.
- Stufano A, Isgrò C, Palese LL, Caretta P, De Maria L, Lovreglio P, et al. Oxidative Damage and Post-COVID Syndrome: A Cross-Sectional Study in a Cohort of Italian Workers. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7445. doi: 10.3390/ijms24087445.
- Soomro S. Oxidative Stress and Inflammation. *Open J Immunol*. 2019;09(01):1-20. doi: 10.4236/oji.2019.91001.
- Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, González-Benito H, et al. Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol*. 2021;48:10218. doi: 10.1016/j.redox.2021.102181.
- Yang C, Tan Y, Li Z, Hu L, Chen Y, Zhu S, et al. Pulmonary redox imbalance drives early fibroproliferative response in moderate/severe coronavirus disease-19 acute respiratory distress syndrome and impacts long-term lung abnormalities. *Ann Intensive Care*. 2024;(14):72. doi: 10.1186/s13613-024-01293-3.
- Alfarouk K, Alhoufie S, Hifny A, Schwartz L, Alqahtani AS, Ahmed SBM, et al. Of mitochondrion and COVID-19. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021;(36):1258-67. doi: 10.1080/14756366.2021.1937144.
- Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, Christodoulatos GS, Papavasileiou G, Petropoulou D, et al. Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges. *Int J Mol Sci*. 2023;(24):10458. doi: 10.3390/ijms241310458.
- Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants*. 2019;8(3):72. doi: 10.3390/antiox8030072.
- Ovsianikova LM, Alokina SM, Drobinina OV. Biochemical and biophysical methods of assessment of oxidative homeostasis disorders in persons exposed to radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: methodological recommendations. *Kyiv*; 1999. 18 p.
- Galaktionova LP, Molchanova AV, Elchaninova SA, Varshavskaya BYa. The state of lipid peroxidation in patients with gastric and duodenal ulcers. *Clin Lab Diagnostics*. 1998;(6):10-4.
- Gabrielyan NI, Levitsky ER, Dmitriev AA. Screening method for the determination of medium molecules in biological liquids: methodological recommendations. *Moscow*; 1985. 19 p.
- Haskova V, Kaslik J, Matejckova M. New technique of circulating immunocomplex estimation in human sera. *Casopis Lekaru Ceskich*. 1977;116(14):436-7.
- Lemko O, Vantuykh N, Reshetar D. The role of haloaerosoltherapy in immunorehabilitation of convalescents after community acquired pneumonia. *Balneo Res J*. 2015;6(1):13-9. doi: 10.12680/balneo.2015.1080.
- Lemko O, Lemko I. Speleotherapy, halotherapy, haloaerosoltherapy: definitions, mechanisms of influence, perspectives of usage (part II). *Asthma Allergy*. 2018;(3):34-41. doi: 10.31655/2307-3373-2018-3-34-41.
- Lemko O, Lemko I. Haloaerosoltherapy: Mechanisms of Curative Effect and Place in the Respiratory Rehabilitation. *Balneo PRM Res J*. 2021;12(4):365-75. doi: 10.12680/balneo.2021.464.
- Lemko OI. Artificial analogies of speleotherapy and their medical use [Internet]. In: Abstracts Proceedings of the 18th Congress of Speleology. 2022 July 24-31; Savoie Mont-Blanc. Savoie Mont-Blanc; 2022, p. 365-68. Available from: https://uis-speleo.org/wp-content/uploads/2022/09/actes_congres_uis_web_volum_e_6.pdf.

Стаття надійшла до редакції 31.07.2024. – Дата першого рішення 06.08.2024. – Стаття подана до друку 06.09.2024

Sodium sensitivity / sodium resistance in patients with arterial hypertension: effect on lipids profile, glucose level, clinical and anthropometric parameters

L. P. Sydoruk, B. A. Lytvyn

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

The objective: to determine the lipid metabolism, glucose level, individual clinical and anthropometric indicators depending on sodium sensitivity/sodium resistance and gender in patients with essential arterial hypertension (EAH).

Materials and methods. 100 patients with stage II EAH and 60 practically healthy individuals of the control group took part in the study. All persons underwent a complex of clinical and laboratory examinations. Sodium sensitivity/sodium resistance was determined according to the method of M.H. Weinberger. Metabolism was analyzed according to the lipid profile (total cholesterol, high- and low-density lipoproteins – HDL-C, LDL-C, atherogenicity coefficient, triacylglycerols – TG), glucose, creatinine, cystatin-C, bilirubin and albuminuria in blood. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), their ratio (WC/HC) were also determined.

Results. The course of EAH in sodium sensitivity patients is characterized by higher BMI and WC than in sodium resistance patients, regardless of gender – by 29.32–33.54% ($p < 0.001$) and 15.02–23.40% ($p < 0.001$), a higher ratio WC/HC, but only in men – by 8.51% ($p = 0.003$), which is probably greater than that in women of all study groups by 6.82–28.75% ($p \leq 0.028–0.001$). At the same time, sodium sensitivity hypertensive men had marginally higher albuminuria – by 42.34% ($p = 0.05$) and higher blood levels of creatinine and cystatin-C than sodium resistance men – by 11.39% ($p = 0.022$) and 11.88% ($p = 0.022$), which causes a lower estimated glomerular filtration rate, but probably only for cystatin-C – by 12.23% ($p = 0.044$), respectively.

Probable differences, taking into account sodium sensitivity, were not found in the blood pressure levels, lipid and glucose concentrations in the patients. In the control group sodium sensitivity individuals have a higher TG level than sodium resistance individuals – by 58.50% ($p = 0.011$) with lower HDL cholesterol in both women and men – by 15.82% ($p = 0.004$) and 41.04% ($p = 0.004$), respectively.

Conclusions. Sodium sensitivity in EAH patients is associated with changes in certain anthropometric parameters (higher BMI, WC) regardless of gender and metabolic factors (greater albuminuria, higher levels of cystatin-C and blood creatinine, WC/HC), but only in men.

Keywords: sodium sensitivity, sodium resistance, arterial hypertension, lipids, anthropometry, cystatin-C, creatinine, albuminuria.

Солечутливість / солерезистентність у хворих на артеріальну гіпертензію: вплив на жировий обмін, рівень глюкози, окремі клініко-антропометричні параметри

Л. П. Сидорчук, Б. А. Литвин

Мета дослідження: визначення ліпідного обміну, рівня глюкози, окремих клініко-антропометричних показників залежно від солечутливості/солерезистентності та статі у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 100 хворих на ЕАГ II стадії та 60 практично здорових осіб групи контролю. Усім обстеженим проведено комплекс клініко-лабораторних обстежень. Солечутливість/солерезистентність визначали за методикою М. Н. Weinberger. Метаболізм аналізували за ліпідним профілем (загальним холестеролом, ліпопротеїнами високої і низької щільностей – ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, коефіцієнтом атерогенності, триацилгліцеролами – ТГ), вмістом у крові глюкози, креатиніну, цистатину-С, білірубину та альбумінурією. Також визначали індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), стегон (ОС), їх співвідношення (ОТ/ОС).

Результати. Перебіг ЕАГ у солечутливих пацієнтів характеризується більшим ІМТ та ОТ, ніж у солерезистентних, незалежно від статі – на 29,32–33,54% ($p < 0,001$) та 15,02–23,40% ($p < 0,001$), вищим співвідношенням ОТ/ОС, але тільки у чоловіків – на 8,51% ($p = 0,003$), що вірогідно переважає такий у жінок усіх груп спостереження на 6,82–28,75% ($p \leq 0,028–0,001$). Водночас у солечутливих гіпертензивних чоловіків виявлено погранично більшу альбумінурію – на 42,34% ($p = 0,05$) та вищі рівні у крові креатиніну і цистатину-С, ніж у солерезистентних – на 11,39% ($p = 0,022$) і 11,88% ($p = 0,022$), що зумовлює нижчу розраховану швидкість клубочкової фільтрації, але вірогідно тільки за цистатином-С – на 12,23% ($p = 0,044$) відповідно. Вірогідних відмінностей з урахуванням солечутливості у хворих за рівнями АТ, концентрацією в крові ліпідів та глюкози не виявлено. У групі контролю у солечутливих осіб вміст ТГ вище, ніж у солерезистентних – на 58,50% ($p = 0,011$) за нижчого ХС ЛПВЩ як у жінок, так і чоловіків – на 15,82% ($p = 0,004$) і 41,04% ($p = 0,004$) відповідно.

Висновки. Солечутливість у хворих на ЕАГ асоціює зі змінами окремих антропометричних параметрів (вищими ІМТ, ОТ) незалежно від статі та метаболічних чинників (більшою альбумінурією, вищими рівнями цистатину-С і креатиніну крові, ОТ/ОС), але тільки у чоловіків.

Ключові слова: солечутливість, солерезистентність, артеріальна гіпертензія, ліпіди, антропометрія, цистатин-С, креатинін, альбумінурія.

Arterial hypertension (AH) has become the leading cause of premature death on the planet, affecting 1.28 billion adults between the ages of 30 and 79. Most patients (2/3) live in low- and middle-income countries [1]. But almost 50% of them do not know about this disease. Whereas essential AH (EAH) insidiously affects target organs (vessels, heart, brain, kidneys, etc), regardless of whether a person is aware of the AH or not, becoming one of the leading causes of death worldwide [2, 3].

Hypertension and chronic kidney disease (CKD) are linked tightly, since AH can lead to nephron function deterioration and progressive CKD can contribute to the worsening of hypertension [4]. The pathophysiology of CKD comorbid with hypertension is complex and includes the various factors interaction: a decrease in the functioning nephrons number, sodium retention and fluid volume increase, sympathetic nervous system stimulation, RAAS system activation, oxidative stress, endothelial dysfunction, metabolic changes, genetic factors etc [5–7].

All these factors affect patients in different ways, depending on their individual sensitivity to sodium, which determines the volume-dependent mechanisms of blood pressure (BP) elevation activity. Therefore, preclinical or early clinical diagnosis of EAH, as well as the search for risk factors of CKD appearance linked to hypertension, depending on sodium sensitivity, is important. In view of the above, it was considered to investigate some metabolic disorders depending on salt sensitivity.

The objective: to investigate the lipids' metabolism, glucose level and some clinical and anthropometric data depending on sodium-sensitive (SS) / sodium-resistance (SR) and gender in EAH patients.

MATERIALS AND METHODS

EAH patients were selected in accordance with the guidelines and recommendations of the National Ukrainian and European Societies of Cardiology and Hypertension (ESC, ESH 2018, 2023) [8, 9]. The research protocol was approved by the Bioethics commission at the Bukovinian State Medical University (Protocol №2 from 19.10.2023). 100 patients with Hypertension-mediated organ damage (IInd stage), 1st-3rd degrees of arterial blood pressure (BP) elevation, moderate, high, or very high cardiovascular risk were screened and selected for the study. Inclusion and exclusion criteria are listed in the former publication [10, 11]. The patients age ranged from 45 to 70 years (59.87 ± 7.98 years on average), 21.0% of them were men, 79.0% were women. The control group consisted of 60 practically healthy people (22 men (36.67%), 38 women (63.33%)), aged 44.39 ± 5.92 years ($p < 0.001$). The groups did not differ by sex. All participants signed an informed consent to participate in the study.

Comprehensive examination included: general clinical tests, anthropometric (waist and hip circumference (WC, HC), waist-to-hip ratio (WHR)), body mass index, (BMI), laboratory tests (general blood and urine tests, urine protein, fasting plasma glucose, serum creatinine, cystatin-C, bilirubin, lipid spectrum), instrumental (12-lead ECG, Echocardiogram, office blood pressure (BP), ultrasound of the kidneys), as well as consultations of an ophthalmologist and a neurologist, if necessary.

Obesity was identified by BMI increase ≥ 30 kg/m², BMI ≤ 24.9 kg/m² was considered normal, and BMI 25–29.9 kg/m² was considered overweight [8, 9]. The lipid panel was studied using colorimetry after serum content of total cholesterol (TC), triacylglycerols (TG) and high-density lipoprotein cholesterol

(HDL-C). Serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was estimated by the Friedewald equation, atherogenicity index (AI) – according to Klimov's equation [6, 10].

WC was considered as increased for men (M) > 102 cm, for women (W) > 88 cm; WHR increased in W > 0.85 U, in M > 0.95 U. All examined participants had objective signs of Hypertension-mediated organ damage (EAH IInd stage) [8, 9]. Compensated DM type 2 (T2DM) was found in 29% of EAH patients.

CKD was diagnosed in 43 EAH patients according to the US National Kidney Association recommendations (KDIGO 2024) [12]. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated (eGFR) using the CKD-EPI equation based on Cystatin-C (cys) and creatinine (cr) serum values (depending on gender) [13]. There were 35 women (44.30%) and 8 men (38.10%) among EAH patients with CKD. A decrease in GFR was defined as ≤ 60 ml/min/1.73 m², for ≥ 3 months with or without other signs of kidney damage, according to the KDIGO recommendations (2024) [12].

SS/SR in EAH patients was determined according to Weinberger method (1996) [14]: a high-salt diet (15 g salt/day is equal to 249 mmol sodium/day) administered for 5 days, then restrict salt consumption (2 g/day – 50 mmol sodium/day) for another 5 days. BP was monitored during this period (provided office BP measurement on the last day of the high-salt diet and the last day of the low-salt diet).

Individuals who showed a $\geq 10\%$ difference in the average office BP values under high and low sodium loads were considered «sodium sensitive» (SS), as well as those who showed BP decreased ≥ 10 mmHg, when switching from a high-salt to a low-salt diet (when comparing two BP measurements – on the 5th and 10th days of different salt diets). Individuals with BP decrease ≤ 5 mmHg were assigned to the «sodium resistant» (SR) group, and an intermediate decrease in blood pressure of 6–9 mmHg interpreted as «undetermined» (those who did not demonstrate a clear SS). In our study, 54% of EAH patients were found to be SS, 30% were SR, and the rest (16%) were «undetermined» (but not definitely SS, therefore they were included in SR group).

The statistical analysis carried out by the variation statistics methods using the Statistica v.7.0 software (StatSoft Inc., USA). The differences between groups for independent samples were verified using the unpaired Student's t-test (if the data distribution were close to normal according to the Kolmogorov-Smirnov tests and the Shapiro-Wilk W-test), or the Wilcoxon-Mann-Whitney U-test (for an uneven data distribution). Differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

BMI in SS individuals exceeded that in SR subjects, both in controls and EAH, as in women as in men: in the control group – by 18.31% ($p = 0.05$) and 32.78% ($p < 0.001$) in women and men as well, in the study group – by 29.32% and 33.54% ($p < 0.001$), respectively (Table 1). It should be noted that the BMI in EAH women prevailed over that in women of the control group regardless of SS – by 21.30% ($p = 0.002$) and 10.67% ($p = 0.004$). WC was greater in SS than in SR patients – by 15.02% and 23.40% ($p < 0.001$), higher in men than in women – by 11.17% ($p = 0.001$). The WHR also prevailed in SS patients, but only in men – by 8.51% ($p = 0.003$) and was

significantly higher than in women in all observed groups by 6.82–28.75% ($p \leq 0.028$ – 0.001) respectively.

There were no significant differences in BP values, blood creatinine, Cystatin-C and albuminuria depending on SS/SR in EAH patients, although these parameters were higher than in the control group ($p < 0.001$) (Table 1). However, the presence of SS increases the risk of severe EAH course (SBP/DBP $\geq 160/100$ mmHg) more than 2 times (OR = 2.19; OR 95%CI: 1.0–5.05; $p = 0.049$).

Some parameters of lipids' metabolism were depended on the SS/SR status, but only in the control group (Table 2): the TG level was higher in SS than in the SR subjects – by 58.50% ($p_1 = 0.011$), and HDL-C, on the contrary, was lower in women – by 15.82% ($p_1 = 0.004$), in men – by 41.04% ($p_1 = 0.004$), which led to an increase in the AI, but reliably only in men – by 45.90% ($p_1 = 0.005$). In addition, in men of both groups, the HDL-C level was lower than in women by 16.54–40.60% ($p_w \leq 0.042$ – 0.039), which led to a correspondingly higher AI – by 31.75–57.52% ($p_w \leq 0.048$ – 0.006), but did not have a clear dependence on the salt sensitivity status.

Several studies have demonstrated BP response to dietary sodium intake in the general population [15, 16]. This has led to debates about whether sodium sensitivity and resistance are distinct phenotypes or merely the extremes of a Gaussian distribution of random BP responses to dietary sodium. Some studies have shown that salt sensitivity is a long-term reproducible and stable trait in the general population [16, 17]. The GenSalt

Study, which involved 487 Chinese adults undergoing repeated low-sodium (1.180 mg/day) and high-sodium (7.081 mg/day) interventions 4.5 years apart, found significant correlations between initial and repeated BP responses [17]. He J et al [18] identified three distinct subgroups with high sensitivity, moderate sensitivity, and resistance to sodium intake, each with different risks for developing hypertension. These findings reinforce the importance of recognizing sodium sensitivity and resistance as clinical phenotypes for future interventions.

In a retrospective cohort study involving 156 hypertensive patients, SS was associated with a threefold increase in cardiovascular disease risk (Rel Risk 3.05; 95%CI: 1.34–6.89) [19]. Weinberger MH et al in another cohort study, which included 596 participants with normal or elevated blood pressure, found that SS was associated with an increased risk of all-cause mortality (OR=1.73; 95%CI: 1.02–2.94) [20].

Several cross-sectional studies have indicated that high SS is more prevalent in individuals with hypertension compared to those with normal BP [16, 18, 21]. However, it remains unclear whether salt sensitivity precedes the onset of EAH. He J et al in GenSalt study found that individuals with high SS had a significantly elevated hypertension risk developing, regardless of their baseline BP and other established risk factors [22]. Besides, the GenSalt study offered robust evidence that SS is an independent risk factor for EAH. Moreover, the GenSalt study has demonstrated the evidence that SR individuals are at a higher risk for developing hypertension com-

Table 1

Some clinical, biochemical and anthropometric parameters depending on Sodium sensitivity / Sodium resistance and gender

Parameters		Control, n = 60		Patients, n = 100	
		Sodium-sensitive, n = 12	Sodium-resistance, n = 48	Sodium-sensitive, n = 54	Sodium-resistance, n = 46
BMI, kg/m ²	W	28.69 ± 2.54	24.25 ± 1.62 $p_1 = 0.05$	34.80 ± 1.58 $p = 0.002$	26.91 ± 0.92 $p = 0.004$ $p_1 < 0.001$
	M	33.86 ± 0.49	25.50 ± 0.54 $p_1 < 0.001$	35.95 ± 1.61	26.92 ± 0.77 $p_1 < 0.001$
SBP, mmHg		118.32 ± 1.19	115.83 ± 2.50	155.68 ± 6.18 $p < 0.001$	149.13 ± 4.61 $p < 0.001$
DBP, mmHg		76.67 ± 2.76	75.83 ± 2.50	95.81 ± 3.0 $p < 0.001$	92.17 ± 2.69 $p < 0.001$
WC, cm	W	86.50 ± 3.87	76.73 ± 3.65	106.05 ± 3.38 $p < 0.001$	92.20 ± 3.01 $p_1, p_1 < 0.001$
	M	108.50 ± 0.83 $p_w < 0.001$	93.33 ± 2.93 $p_1, p_w < 0.001$	117.90 ± 4.76 $p = 0.035$ $p_w = 0.001$	95.54 ± 2.35 $p_1 < 0.001$
WHR, U	W	0.80 ± 0.03	0.78 ± 0.02	0.90 ± 0.02 $p = 0.007$	0.88 ± 0.02 $p < 0.001$
	M	1.03 ± 0.03 $p_w = 0.028$	0.92 ± 0.02 $p_w < 0.001$	1.02 ± 0.02 $p_w < 0.001$	0.94 ± 0.015 $p_1, p_w = 0.003$
Total bilirubin, μ M/l		18.0 ± 1.50	14.34 ± 2.53	14.04 ± 3.52	13.59 ± 2.92
Serum Creatinin, μ mol/l		68.83 ± 3.28	66.11 ± 1.26	78.74 ± 5.09 $p = 0.05$	78.78 ± 3.64 $p < 0.001$
Serum Cystatin-C, mg/l		0.88 ± 0.02	0.85 ± 0.025	1.01 ± 0.07 $p = 0.05$	1.01 ± 0.045 $p < 0.001$
Urea Albumin, mg/l		0.83 ± 0.24	0.87 ± 0.30	24.70 ± 4.91 $p < 0.001$	20.97 ± 2.73 $p < 0.001$

Note. W – women; M – men; WC – waist circumference; BMI – body mass index; SBP / DBP – systolic / diastolic blood pressure; WHR – Waist-to Hip Ratio; p – probability of differences with corresponding control group depending on sodium sensitivity / Sodium-resistance; p_1 – probability of differences with sodium sensitivity subjects within every group; p_w – probability of differences between men and women within every group according to particular data.

Lipids' metabolism data and glucose level depending on salt sensitivity / salt resistance and gender

Parameters	Control, n = 60		Patients, n = 100	
	Sodium-sensitive, n = 12	Sodium-resistance, n = 48	Sodium-sensitive, n = 54	Sodium-resistance, n = 46
Serum glucose, mmol/l	5.45 ± 0.20	5.02 ± 0.23	7.66 ± 1.23 p = 0.025	7.16 ± 1.20 p = 0.004
TC, mmol/l	5.42 ± 0.28	5.58 ± 0.33	5.56 ± 0.44	5.74 ± 0.46
TG, mmol/l	2.33 ± 0.25	1.47 ± 0.24 p ₁ = 0.011	2.10 ± 0.36	1.82 ± 0.32
LDL-C, mmol/l	W	4.0 ± 0.29	4.0 ± 0.36	4.38 ± 0.36 p = 0.045
	M	3.71 ± 0.17	4.33 ± 0.26	3.99 ± 0.42
HDL-C, mmol/l	W	1.33 ± 0.09	1.58 ± 0.15 p ₁ = 0.004	1.33 ± 0.12 p = 0.011
	M	0.79 ± 0.01 p _w = 0.042	1.34 ± 0.14 p ₁ = 0.004	1.11 ± 0.08 p _w = 0.039
AI, U	W	3.39 ± 0.43	2.54 ± 0.31	3.61 ± 0.42 p = 0.002
		5.34 ± 0.10 p _w = 0.048	3.66 ± 0.46 p ₁ = 0.005 p _w = 0.024	4.44 ± 0.60 p _w = 0.006

Note. p – probability of differences with corresponding control group depending on sodium sensitivity / Sodium-resistance; p₁ – probability of differences with sodium sensitivity subjects within every group; p_w – probability of differences between men and women within every group according to particular data; TC – total cholesterol; TG – triacylglycerols; HDL-C – cholesterol of high-density lipoprotein; LDL-C – cholesterol of low-density lipoprotein; AI – atherogenicity index; W – women; M – men.

pared to those with moderate SS. This finding challenges the conventional belief that normotensive individuals who are resistant to sodium are at a lower risk for EAH [22].

Among potential mechanisms of SR hypertension have been suggested metabolomic and lipidomic profile changes (insulin resistance, obesity, hormones abnormalities), signaling pathways disturbances including sodium and water transporters, endothelial dysfunction, elevated systemic vascular resistance, microbiome influence, genetic predisposition, etc [23–34]. Apart from these mechanisms there are some supportive co-factors of SS and EAH risk such as sex, age, race, baseline BP, physical activity, smoking, alcohol intake, potassium and sodium consumption, eGFR, immune disorders, etc [22, 35–38]. Our study conforms these results: EAH individuals with SS or SR were at an increased risk for EAH, dyslipidemia and glucose level changes without statistically reliable differences between them. But at the same time, SS patients had higher BMI and WC than SR individuals, regardless of gender, by 15.02–33.54%, moreover, men had greater albuminuria by 42.34% and higher serum creatinine and cystatin-C levels, accompanied by lower eGFR – by 12.23%, respectively.

Further research is needed to understand the underlying

mechanisms of sodium-sensitive and sodium-resistant in EAH for improving hypertension management and prevention. Genomics research in identifying individuals predisposed to SS or SR hypertension will be crucial for prevention and treatment of hypertension.

CONCLUSIONS

The EAH course in salt-sensitive patients is featured by a higher than in salt-resistant persons BMI and WC, regardless of gender – by 15.02–33.54%, WHR, albuminuria and serum creatinine and Cystatin-C values but only in men – by 8.51%, 42.34% and 11.39% and 11.88%, respectively, that causes a lower eGFR – by 12.23%.

BP values, serum lipids profile and glucose concentrations did not differ significantly depending on salt sensitivity. This indicates an equal possibility of having high blood pressure, dyslipidemic manifestations and glucose level regardless of salt sensitivity status.

Prospects for further research: it is necessary to study the associations of SS/SR with clinical and laboratory data in EAH patients depending on genetic factors.

Information about the authors

Sydorchuk Larysa P. – MD, PhD, DSc, Professor, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; tel.: (099) 149-39-66. E-mail: lsydorchuk@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9279-9531

Lytvyn Bogdan A. – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi. E-mail: dr.bogdan@ukr.net

ORCID: 0009-0005-7023-4229

Відомості про авторів

Сидорчук Лариса Петрівна – д-р мед. наук, проф., Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (099) 149-39-66. E-mail: lsydorchuk@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9279-9531

Литвин Богдан Анатолійович – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці. E-mail: dr.bogdan@ukr.net

ORCID: 0009-0005-7023-4229

REFERENCES

- Charchar FJ, Prestes PR, Mills C, Ching SM, Neupane D, Marques FZ, et al. Lifestyle management of hypertension: International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2024;42(1):23-49. doi: 10.1097/HJH.0000000000003563.
- Nguyen TN, Chow CK. Global and national high blood pressure burden and control. *Lancet*. 2021;398(10304):932-3. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01688-3.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Bello AK, Okpechi IG, Levin A, Ye F, Damster S, Arruebo S, et al. An update on the global disparities in kidney disease burden and care across world countries and regions. *Lancet Glob Health*. 2024;12(3):382-95. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00570-3.
- De Bhailis AM, Kalra PA. Hypertension and the kidneys. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83(5):1-11. doi: 10.12968/hmed.2021.0440.
- Sydorchuk LP, Dzhuryak VS, Sydorchuk AR, Levytska SA, Knut RP, Sokolenko MO, et al. Association of lipids' metabolism disorders with aldosterone synthase CYP11B2 (-344C/T) gene polymorphism in hypertensive patients depending on glomerular filtration rate. *Pharmacol OnLine*. 2020;2:230-42.
- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*. 2022;12(1):7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Sydorchuk A, Sydorchuk L, Gutnitska A, Margaryan A, Dzhuryak V, Sydorchuk R, Iftoda O. Linkage of Metabolic Disorders, Endothelial Dysfunction and NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) Genes Polymorphisms in Hypertensive Patients. *Biointerface Res Appl Chem Open-Access J*. 2023;13(2):1-12. doi: 10.33263/BRIA C132.123.
- Sydorchuk AR, Sydorchuk LP, Gutnitska AF, Dzhuryak VS, Kryvetska II, Sydorchuk RI, et al. Endothelium function regulation markers and carotid intima-media thickness in arterial hypertension depending on NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism: a prospective case-control study. *Endocrine Regul*. 2022;56(2):104-14. doi: 10.2478/enr-2022-0012.
- KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2024;105(4):117-314.
- Writing Group for the CKD Prognosis Consortium; Grams ME, Coresh J, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Surapaneni A, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA*. 2023;330(13):1266-77. doi: 10.1001/jama.2023.17002.
- Weinberger MH. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. *J Hypertens*. 1996;(27):481-90. doi: 10.1161/01.HYP.27.3.481.
- Elijovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyrn M, Cook NR, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *J Hypertens*. 2016;(68):7-46. doi: 10.1161/HYP.0000000000000047.
- Liu Y, Shi M, Dolan J, He J. Sodium sensitivity of blood pressure in Chinese populations. *J Hum Hypertens*. 2020;(34):94-107. doi: 10.1038/s41371-018-0152-0.
- Gu D, Zhao Q, Chen J, Chen JC, Huang J, Bazzano LA, et al. Reproducibility of blood pressure responses to dietary sodium and potassium interventions: the GenSalt study. *Hypertension*. 2013;(62):499-505. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01034.
- He J, Huang JF, Li C, Chen J, Lu X, Chen JC, et al. Sodium Sensitivity, Sodium Resistance, and Incidence of Hypertension: A Longitudinal Follow-Up Study of Dietary Sodium Intervention. *Hypertension*. 2021;78(1):155-64. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16758.
- Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet*. 1997;(350):1734-7. doi: 10.1016/S0140-6736(97)05189-1.
- Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension*. 2001;(37):429-32. doi: 10.1161/01.hyp.37.2.429.
- Wright JT, Rahman M, Scarpa A, Fathollahi M, Griffin V, Jean-Baptiste R, et al. Determinants of salt sensitivity in black and white normotensive and hypertensive women. *Hypertension*. 2003;(42):1087-92. doi: 10.1161/01.HYP.0000101687.89160.19.
- He J, Gu D, Chen J, Jaquish CE, Rao DC, Hixson JE, et al. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens*. 2009;(27):48-54. doi: 10.1097/hjh.0b013e328316bb87.
- Zhang F, Xie Y, Yang X, Peng W, Qi H, Li B, et al. Association of Serum Metabolites and Salt Sensitivity of Blood Pressure in Chinese Population: The EpiSS Study. *Nutrients*. 2023;15(3):690. doi: 10.3390/nu15030690.
- Lin Z, Li J, Liu F, Cao J, Chen S, Chen J, et al. Metabolomics signature of blood pressure salt sensitivity and its link to cardiovascular disease: A dietary salt-intervention trial. *Sci China Life Sci*. 2024. doi: 10.1007/s11427-023-2507-9.
- Chaudhary P, Velkoska E, Wainford RD. An exploratory analysis of comparative plasma metabolomic and lipidomic profiling in salt-sensitive and salt-resistant individuals from The Dietary Approaches to Stop Hypertension Sodium Trial. *J Hypertens*. 2021;39(10):1972-81. doi: 10.1097/HJH.0000000000002904.
- Ruan Z, Li J, Liu F, Cao J, Chen S, Chen J, et al. Study design, general characteristics of participants, and preliminary findings from the metabolome, microbiome, and dietary salt intervention study (MetaSalt). *Chronic Dis Transl Med*. 2021;7(4):227-34. doi: 10.1016/j.cdtm.2021.06.002.
- Shi M, He J, Li C, Lu X, He WJ, Cao J, et al. Metabolomics study of blood pressure salt-sensitivity and hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(7):1681-92. doi: 10.1016/j.numecd.2022.04.002.
- Hall JE. Renal dysfunction, rather than nonrenal vascular dysfunction, mediates salt-induced hypertension. *Circulation*. 2016;(133):894-906. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018526.
- Ishimwe JA, Ferguson JF, Kirabo A. Sex Differences in Fatty Acid Metabolism and Blood Pressure Response to Dietary Salt in Humans. *Cardiogenetics*. 2023;13(1):33-46. doi: 10.3390/cardiogenetics13010005.
- Ferguson JF, Aden LA, Barbaro NR, Van Beusecum JP, Xiao L, Simmons AJ, et al. High dietary salt-induced dendritic cell activation underlies microbial dysbiosis-associated hypertension. *JCI Insight*. 2019;5(13):e126241. doi: 10.1172/jci.insight.126241.
- Sydorchuk A, Sydorchuk L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, et al. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *General Physiology and Biophysics*. 2023;(42):179-90. doi: 10.4149/gpb_2022060.
- Zhang Y, Chang P, Liu Z. ADD1 Single Nucleotide Polymorphisms Are Associated With Essential Hypertension Among Han and Mongolian Population in Inner Mongolia Area. *Front Genet*. 2022;(13):931803. doi: 10.3389/fgene.2022.931803.
- Demirci M, Hinton A, Kirabo A. Dendritic cell epithelial sodium channel induced inflammation and salt-sensitive hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2024;33(2):145-53. doi: 10.1097/MNH.0000000000000963.
- Yermolenko S, Chumachenko Y, Orlovskiy V, Moiseyenko I, Orlovskiy O. The Association between Gly460Trp-Poly-morphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population. *Int J Hypertens*. 2021;(2021):5596974. doi: 10.1155/2021/5596974.
- Cheteu Wabo TM, Wu X, Sun C, Boah M, Ngo Nkondjock VR, Kosgey Cheruiyot J, et al. Association of dietary calcium, magnesium, sodium, and potassium intake and hypertension: a study on an 8-year dietary intake data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract*. 2022;16(1):74-93. doi: 10.4162/nrp.2022.16.1.74.
- Sahinöz M, Elijovich F, Ertuglu LA, Ishimwe J, Pitzer A, Saleem M, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Blacks and Women: A Role of Inflammation, Oxidative Stress, and Epithelial Na+Channel. *Antioxid Redox Signal*. 2021;35(18):1477-93. doi: 10.1089/ars.2021.0212.
- Elijovich F, Kleyman TR, Laffer CL, Kirabo A. Immune Mechanisms of Dietary Salt-Induced Hypertension and Kidney Disease: Harry Goldblatt Award for Early Career Investigators 2020. *Hypertension*. 2021;78(2):252-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16495.
- Saleem M, Masenga SK, Ishimwe JA, Demirci M, Ahmad T, Jamison S, et al. Recent Advances in Understanding Peripheral and Gut Immune Cell-Mediated Salt-Sensitive Hypertension and Nephropathy. *Hypertension*. 2024;81(3):436-46. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22031.

Стаття надійшла до редакції 26.06.2024. – Дата першого рішення 01.07.2024. – Стаття подана до друку 08.08.2024

Показники геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію на фоні дефіциту вітаміну D

А. П. Тарасюк¹, В. Є. Кондратюк¹, О. А. Бичков¹, С. Г. Сова¹, М. М. Селюк², О. В. Селюк²

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

² Українська військово-медична академія, м. Київ

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) та діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДДЛШ) є важливими прогностичними факторами, які підвищують ризик серцево-судинних ускладнень та летальності. Навіть при безсимптомній артеріальній гіпертензії (АГ) у пацієнтів із ГЛШ прогноз гірший, ніж за її відсутності. Доведено, що діагностика ГЛШ є дуже важливою в клінічній практиці, адже раннє виявлення ГЛШ та адекватно призначене лікування, яке спрямоване на відновлення показників геометрії, має велике значення для зменшення частоти серцево-судинних подій.

Мета дослідження: аналіз особливостей структурно-функціонального стану серця та діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ на фоні дефіциту або недостатності вітаміну D.

Матеріали та методи. Було обстежено 97 хворих віком від 45 до 74 років на неускладнену АГ II стадії 1-го та 2-го ступенів і 25 практично здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю, які увійшли в контрольну групу для визначення нормативних референтних значень.

Пацієнти з АГ були розподілені на три групи залежно від рівня вітаміну D у сироватці крові за даними Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee). Для оцінки структурно-функціонального стану міокарда та ДДЛШ пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію з дослідженням трансмітрального кровотоку в режимі імпульсного та постійного тканинного доплера.

Результати. Аналіз частоти та структури ГЛШ продемонстрував, що хворі на АГ з дефіцитом вітаміну D мають найвищу частоту виявлення тяжкої ГЛШ, яка визначається частіше на 55,3%, ніж у хворих з недостатністю вітаміну D, та частіше на 93,8%, ніж у хворих з нормальним рівнем вітаміну D ($p < 0,05$). Для хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D більш притаманне виявлення дилатації порожнин – ексцентрична ГЛШ з дилатацією у 4,1 рази частіше, ніж у групі хворих з нормальним рівнем вітаміну D, та у 2,1 рази більш частою, ніж у хворих з його недостатністю ($p < 0,05$).

Доведено, що показники маси міокарда ЛШ (ММЛШ) та індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) у хворих на АГ при поєднанні з дефіцитом вітаміну D достовірно переважають відповідні показники у хворих з недостатністю та нормальним рівнем вітаміну D, а саме: ММЛШ на 10,9% та 22,3%, а ІММЛШ на 12,1% та 24,4% відповідно ($p < 0,05$). Аналогічні зміни притаманні і для показників товщини міжшлуночкової перетинки, які були вищими на 5,1% та 16,9% відповідно ($p < 0,05$), та товщини задньої стінки ЛШ – на 9,8% та 30,2% ($p < 0,05$) відповідно.

Результати дослідження свідчать, що не тільки вік хворих і тривалість АГ, а й низький вміст вітаміну D спричинюють гіпертрофію ЛШ – збільшення розміру і маси кардіоміоцитів та зростання кількості міжклітинного матриксу.

Висновки. При поєднанні гемодинамічних та метаболічних змін при АГ з дефіцитом вітаміну D відбувається потенціювання негативних ефектів, які впливають на розвиток гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ. У хворих на АГ у поєднанні з дефіцитом вітаміну D визначається висока частота ГЛШ (93,9%), у структурі якої переважає тяжка форма ГЛШ, а також притаманний прогностично найбільш несприятливий ексцентричний тип ГЛШ з дилатацією ЛШ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, дефіцит вітаміну D, гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція лівого шлуночка.

Left ventricular geometry indicators in patients with arterial hypertension with vitamin D deficiency

A. P. Tarasiuk, V. Ye. Kondratiuk, O. A. Bychkov, S. H. Sova, M. M. Seliuk, O. V. Seliuk

Left ventricular hypertrophy (LVH) and left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) are important prognostic factors that increase the risk of cardiovascular complications and mortality. Even with asymptomatic arterial hypertension (AH), patients with LVH have a worse prognosis than without it. It has been proven that the diagnosis of LVH is very important in clinical practice, because early detection of LVH and adequately prescribed treatment, which is aimed at restoring the parameters of the geometry, is of great importance to reduce the frequency of cardiovascular events.

The objective: to analyze the features of the structural and functional state of the heart and LV diastolic function in patients with hypertension against the background of vitamin D deficiency or insufficiency.

Materials and methods. 97 patients aged 45 to 74 years with uncomplicated hypertension of stage II of the 1st and 2nd degrees and 25 practically healthy people were examined, they were randomized by age and sex, the persons were included in the control group to determine normative reference values.

Patients with hypertension were divided into three groups depending on the level of vitamin D in blood serum according to the Endocrine Practice Guidelines Committee. To assess the structural and functional state of the myocardium and LVDD, patients underwent transthoracic echocardiography with the study of transmitral blood flow in pulsed and continuous tissue Doppler mode.

Results. An analysis of the frequency and structure of LVH showed that patients with hypertension with vitamin D deficiency have the highest frequency of detection of severe LVH, which is determined more often by 55.3% than in patients with vitamin D deficiency, and more often by 93.8% than in patients with a normal level of vitamin D ($p < 0.05$). For hypertensive patients with vitamin D deficiency the detection of cavity dilatation is more common – eccentric LVH with dilatation is 4.1 times more frequent than in the group of patients with a normal level of vitamin D and 2.1 times more often with vitamin D deficiency ($p < 0.05$).

It has been proven that the indicators of LV myocardial mass (LVMM) and LV myocardial mass index (LVMMI) in patients with hypertension when combined with vitamin D deficiency reliably outweigh the corresponding indicators in patients with vitamin D insufficiency and a normal level, namely: LVMM by 10.9% and 22.3%, and LVMMI by 12.1% and 24.4%, respectively ($p < 0.05$). Similar changes are typical for the indicators of the thickness of the interventricular membrane, which were higher by 5.1% and 16.9%, respectively ($p < 0.05$), and the thickness of the back wall of the LV – by 9.8% and 30.2% ($p < 0.05$) respectively. The results of the study indicate that not only the age of the patients and the duration of hypertension, but also the low vitamin D concentration causes LV hypertrophy – an increase in the size and mass of cardiomyocytes and an increase in the amount of intercellular matrix.

Conclusions. When combining hemodynamic and metabolic changes in hypertension with vitamin D deficiency, there is a potentiation of negative effects that affect the development of LV hypertrophy and dialytic dysfunction. In hypertensive patients combined with vitamin D deficiency a high frequency of LVH (93.9%) is determined, the structure of which is dominated by a severe form of LVH, as well as the inherent prognostically most unfavorable eccentric type of LVH with LV dilatation.

Keywords: arterial hypertension, vitamin D deficiency, left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction.

Питання серцево-судинних захворювань (ССЗ) на сьогодні є одним із найбільш актуальних в сучасній медицині. За даними O. Kysil et al. (2022), в Україні ця проблема посідає особливе місце, оскільки смертність від даної патології становить понад 60%, а тривалість життя – одна з найкоротших у Європі. У структурі поширеності і захворюваності ССЗ серед дорослих на першому місці стоїть артеріальна гіпертензія (АГ). Відомо, що третина населення України має підвищений артеріальний тиск (АТ) чи гіпертензію або приймають антигіпертензивні препарати, а частка населення з підвищеним АТ різко зростає з віком [1].

Результатами хронічно підвищеного АТ є гіпертрофія стінок лівого шлуночка серця, дилатація порожнин лівих відділів серця та хронічна серцева недостатність. Т. Н. Marwick et al. (2015) у своїх дослідженнях відзначають, що гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) характеризується збільшенням розміру та маси кардіоміоцитів та збільшенням кількості міжклітинного матриксу. Ці структурні зміни серця супроводжуються порушенням його функціональних можливостей, а зміни функції зі свого боку призводять до зміни структури, що утворює процес хибного кола, яке називають ремоделюванням серця при АГ [2].

У своїх дослідженнях P. D. Levy et al. (2023) демонструють, що ГЛШ та діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДДЛШ) є вкрай важливими прогностичними факторами, наявність яких збільшує ризик серцево-судинних ускладнень та летальності у хворих. ГЛШ – найкраще вивчений маркер ураження органів-мішеней, а саме серця, у пацієнтів із АГ. Навіть при безсимптомному перебігу АГ у хворих із ГЛШ прогноз буде гірший, ніж за її відсутності. Саме тому своєчасне виявлення ГЛШ є вкрай важливим у клінічній практиці. У пацієнтів з АГ за наявності ГЛШ за даними ехокардіографії (ЕхоКГ), особливо концентричного типу, виявляють частоту серцево-судинних ускладнень, що дорівнює або перевищує 20 за 10 років [3].

Аналогічна частота ускладнень була виявлена лише у чоловіків за наявності ГЛШ за даними ЕхоКГ у Фремінгемському дослідженні. У роботі T. Ogihara et al. (2011) показано, що у дослідженні CASE-J у хворих з підвищеним АТ ГЛШ за даними ЕхоКГ вона пов'язана з 10-річним зростанням частоти серцево-судинних ускладнень у 24 осіб порівняно з 10 пацієнтами без ГЛШ [4]. Ці дослідження доводять, що рання діагнос-

тика ГЛШ та своєчасна й адекватно призначена медикаментозна корекція, яка спрямована на відновлення показників геометрії та регрес ГЛШ, має велике значення для зниження частоти серцево-судинних подій.

В останні роки багато дослідників вирішують питання щодо виявлення потенційно позитивних наслідків впливу вітаміну D на АТ у хворих з його дефіцитом та АГ [5–8]. Додаткове призначення добавок вітаміну D до стандартної терапії АГ вивчалось у багатьох дослідженнях [9–12]. Так, N. S. Jensen et al. (2023) показали безпечність застосування добавок вітаміну D, добру переносимість пацієнтами та можливість потенційно знизити систолічний і діастолічний АТ [11]. A. Vaidya et al. (2012) та L. Han et al. (2022) пояснюють антигіпертензивні переваги використання вітаміну D його впливом та пригніченням функцій ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зменшенням протеїнуриї та запобіганням її утворення, а також прямим впливом на ендотеліальні клітини завдяки експресії рецепторів до вітаміну D в ендотелії, гладком'язових клітинах судин і кардіоміоцитах [13–15].

Вперше потенційний взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та АГ було вивчено у США на основі даних Національного дослідження здоров'я та харчування, які надають інформацію про статистику здоров'я в репрезентативній вибірці населення. На підставі цих даних проаналізовано зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та поширеністю АГ [16], а також досліджено рівень вітаміну D в осіб, які приймали антигіпертензивні препарати, з урахуванням фізичної активності, індексу маси тіла, віку, статі та раси [17]. Обидва дослідження виявили значущу зворотню кореляцію між АТ і рівнем 25(OH)D у сироватці крові, проте і досі є суперечності щодо доцільності вивчення ролі вітаміну D у патогенезі АГ [18, 19].

Мета дослідження: визначення особливостей структурно-функціонального стану серця та діастолічної функції ЛШ у хворих на АГ на фоні дефіциту або недостатності вітаміну D.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективне дослідження проводилось на базі терапевтичного відділення університетської клініки, що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Всього для вирішення поставленої мети було обстежено 97 хворих на неускладнену нерезистентну АГ II стадії 1-го і 2-го ступенів та 25 практично здорових осіб, рандомізованих за віком і статтю, які увійшли до контрольної групи для визначення нормативних референтних значень.

Критерії включення у дослідження:

- вік від 45 до 74 роки (середній і похилий вік, за даними класифікації ВООЗ, 1968);
- встановлений діагноз АГ II стадії 1-го і 2-го ступеня (ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2023);
- хронічна хвороба нирок не вище II стадії (швидкість клубочкової фільтрації > 60–89 мл/хв/1,73 м²);
- фракція викиду лівого шлуночка більше 50%;
- наявність інформованої згоди про участь у дослідженні.

Рівень вітаміну D визначали шляхом дослідження концентрації 25(OH)D у сироватці крові шляхом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу. Розподіл на групи серед пацієнтів із АГ відбувався залежно від рівня вітаміну D у сироватці крові за даними Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee) [20]: «дефіцит вітаміну D (нижче 20 нг/мл або 50 нмоль/л), недостатність вітаміну D (від 21 до 29 нг/мл або від 50,1 до 74,9 нмоль/л); достатній рівень вітаміну D (вище 30 нг/мл або 75 нмоль/л)».

Пацієнтів було розподілено на три групи:

- група 1 – 33 хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D,
- група 2 – 32 хворих на АГ з недостатністю вітаміну D,
- група 3 – 32 хворих на АГ з достатнім рівнем вітаміну D.

Усі групи були рандомізовані за віком та статтю.

Пацієнти з АГ отримували антигіпертензивну терапію: валсартан 80–160 мг у комбінації з антагоністом кальцієвих каналів (амлодипін 5–10 мг на добу) або діуретиком (гідрохлортиазид 12,5 мг на добу). У додаток до існуючої комбінованої антигіпертензивної терапії хворим призначали вітамін D₃ у дозі 4000 МО (у разі недостатності) і 6000 МО (у разі дефіциту) для подальшого проспективного дослідження [20, 21].

Для оцінювання структурно-функціонального стану міокарда та ДДЛШ пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКТ) з дослідженням трансмітрального кровотоку в режимі імпульсного та постійного тканинного доплера за допомогою апарату Aloka-Hitachi (Arietta S60) з використанням датчика на 2,5–3,5 МГц. На апараті за стандартизованою методикою проводили визначення товщини міжшлуночної перегородки (МШП), товщини задньої стінки ЛШ (ЗС ЛШ), фракції викиду ЛШ (ФВ ЛШ), кінцево-діастолічного (КДР) та кінцево-систолічного розмірів (КСР) ЛШ, ударного та серцевого об'ємів, загального периферичного опору судин (ЗПОС). Гіпертрофію ЛШ визначали за модифікованою формулою R. Devereux et al. Американського товариства ехокардіографії після визначення маси міокарда ЛШ (ММЛШ, г) [22]:

$$ММЛШ = 0,8 (1,04 (((КДР + МШП + ЗСЛШ)^3 - КДР^3))) + 0,6$$

Індекс маси міокарда (ІММЛШ) розраховували як співвідношення ММЛШ до площі поверхні тіла (ППТ) у м² (за модифікованою формулою Дюбуа) [22]:

$$ППТ = 0,007184 \times \text{маса тіла (кг)}^{0,425} \times \text{зріст (см)}^{0,725}$$

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програми «IBM SPSS Statistics. Version 22». За умови нормального розподілу досліджуваних ознак, параметричні статистичні методи були використані у вибірках: для описової статистики середнє значення показника (М), стандартне відхилення (σ), стандартна помилка (SE), був визначений довірчий інтервал для середнього у 95% (95% ДІ). Використовували медіанні значення (Me), 25 і 75 квартилів (Q25–Q75), а також відсоток (%). Проведено порівняння груп за якісними подвійними даними з використанням χ²-тесту Пірсона (з поправкою Єйтса), точного теста Фішера. Для вимірювання зв'язку між змінними використовували відношення шансів (OR) і коефіцієнт кореляції Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу частоти та структури ГЛШ було встановлено, що частота ГЛШ у хворих на АГ з нормальною концентрацією вітаміну D нижча, ніж у хворих на АГ з недостатністю або дефіцитом вітаміну D на 16,7% та 29,1% відповідно (p < 0,05). Нормальну геометрію ЛШ у хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D визначено у 4 рази рідше, ніж у хворих на АГ з нормальною концентрацією вітаміну D, та у 2 рази рідше, ніж у хворих на АГ з його недостатністю.

Хворі на АГ з дефіцитом вітаміну D мають найвищу частоту виявлення тяжкої ГЛШ, яка визначається на 55,3% частіше, ніж у хворих з недостатністю вітаміну D, та на 93,8% частіше, ніж у хворих з нормальним рівнем вітаміну D (p < 0,05). У групі хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D також найбільш часто виявляється ексцентрична ГЛШ з дилатацією, яка у 4,1 рази була більш частою, ніж у групі хворих з нормальним вмістом вітаміну D, та у 2,1 рази більш частою, ніж у хворих з недостатністю вітаміну D (p < 0,05). Концентричну ГЛШ з дилатацією зафіксовано у групі 1 в 1,74 рази частіше, ніж у групі 2 та у 4,3 рази частіше, ніж у групі 3 (p < 0,05).

Отже, для хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D було більш притаманне виявлення дилатації порожнин, що може збільшувати тяжкість перебігу АГ та потребує більш ретельних підходів до лікування (табл. 1).

Аналіз параметрів структурно-функціонального стану серця хворих на АГ (табл. 2) демонструє, що у них при поєднанні з дефіцитом вітаміну D індекс об'єму лівого передсердя (ІОЛП) та КДО/ППТ достовірно вищі, ніж у хворих з недостатністю вітаміну D та його нормальним рівнем, а саме: ІОЛП на 9,6% та 12,7%, а КДО/ППТ на 7,4% та 9,6 % відповідно (p < 0,05). Це може свідчити про гірший контроль АТ у хворих даної групи і виступати подальшим фактором ризику розвитку дилатацій як лівого передсердя, так і лівого шлуночка.

ММЛШ та ІММЛШ у хворих цієї групи також достовірно переважає відповідні показники у групі 2 та групі 3: ММЛШ на 10,9% та 22,3%, а ІММЛШ на 12,1% та 24,4%

Розподіл хворих на АГ за ступенем гіпертрофії лівого шлуночка та типом ремоделювання лівого шлуночка, абс. число (%)

Показник	Група 1, n = 33	Група 2, n = 32	Група 3, n = 32	Контрольна група, n = 25
Легка ГЛШ	3 (9,1) **^	6 (18,8) *	6 (18,8) *	2 (8)
Помірна ГЛШ	4 (12,1) **^	7 (21,9) *	6 (18,8) *	0
Тяжка ГЛШ	24 (72,7) **^	15 (46,8) **	12 (37,5) *	0
Нормальна геометрія ЛШ	2 (6,1) **^	4 (12,5) **	8 (25,0) *	23 (92)
Ексцентрична ГЛШ з дилатацією	13 (39,4) **^	6 (18,8) **	3 (9,4) *	0
Ексцентрична ГЛШ без дилатації	4 (12,1) **^	7 (21,9) **	8 (25,0) *	1 (4)
Концентрична ГЛШ з дилатацією	9 (27,2) **^	5 (15,6) **	2 (6,3) *	0
Концентрична ГЛШ без дилатації	5 (15,2) **^	10 (31,2) **	11 (34,3) *	1 (4)

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи; # – $p < 0,05$ відносно групи 3; ^ – $p < 0,05$ відносно групи 2; n – кількість хворих.

Таблиця 2

Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на артеріальну гіпертензію, Ме (25–75%)

Показник	Група 1, n = 33	Група 2, n = 32	Група 3, n = 32	Контрольна група, n = 25
ЮЛП, мл/м ²	37,1 (33,6–46,2) **^	34,3 (29,8–48,1) **	30,1 (24,6–35,4) *	23,0 (17,7–25,4)
МШП, мм	12,4 (11,2–13,0) **^	11,8 (10,8–12,6) **	10,6 (8,8–11,0) *	9,0 (8,0–10,0)
ЗС ЛШ, мм	11,2 (9,8–11,8) **^	10,2 (9,2–11,1) **	8,6 (8,0–9,4) *	8,0 (7,2–9,0)
ММЛШ, г	256,3 (207,8–304,9) **^	231,0 (215,0–264,3) **	209,6 (165,4–229,0) *	159,0 (133,5–183,0)
ІММЛШ, г/м ²	134,9 (113,2–159,6) **^	120,3 (112,7–154,4) **	108,4 (88,4–118,3) *	92,8 (80,9–108,2)
КДО/ППТ, мл/м ²	68,8 (59,3–74,6) **^	65,9 (55,6–73,9) **	64,5 (57,3–71,6) *	62,9 (53,2–72,5)
FS, %	33,5 (29,7–37,4) *	33,7 (29,5–35,8) *	36,3 (31,6–39,6) *	37,9 (34,9–39,9)
mFS, %	16,2 (13,1–21,1) *	18,9 (14,9–21,3) *	19,7 (15,2–22,1) *	20,8 (19,8–22,7)
ФВ ЛШ, %	60,7 (55,9–64,3) *	62,5 (55,9–65,2) *	65,6 (62,0–68,8) *	67,8 (63,5–69,9)

Примітки: * – достовірність різниці показників відносно контрольної групи; # – достовірність різниці показників відносно групи 3; ^ – достовірність різниці показників відносно групи 2; n – кількість хворих.

відповідно ($p < 0,05$). Аналогічні зміни притаманні і для показників МШП, які у хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D були вищими на 5,1% та 16,9% відповідно ($p < 0,05$), та ЗСЛШ – на 9,8% та 30,2% відповідно ($p < 0,05$).

Під час аналізу систолічної функції ЛШ не було виявлено достовірних відмінностей між регіонарною і глобальною скоротливою здатністю ЛШ та рівнем вітаміну D. Показники скоротливої здатності ЛШ у всіх хворих були у межах референтних значень ($p > 0,05$).

Кореляційний аналіз, проведений з використанням методу рангової кореляції Спірмена, продемонстрував, що у хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D існує позитивний кореляційний зв'язок між наступними показниками: вищий ступінь ГЛШ та дилатації порожнин лівого передсердя (ЛП) та ЛШ ($r=0,29$, $r=0,32$ та $r=0,30$ відповідно; $p < 0,05$); більший вік хворих та тривалість АГ ($r=0,29$ та $r=0,31$ відповідно; $p < 0,05$) сприяють розвитку тяжкої ГЛШ.

Аналіз діастолічної функції ЛШ (табл. 3) виявив, що у хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D в 1,3 раза частіше фіксують ДДЛШ, ніж у хворих на АГ з недостатністю вітаміну D та в 1,4 раза частіше, ніж у хворих на АГ з його нормальною концентрацією ($p < 0,05$). У структурі ДДЛШ переважає тип порушення релаксації, що у 2,3 раза частіший, ніж псевдонормальний тип ДДЛШ ($p < 0,05$) та у 5,7 раза частіше, ніж рестриктивний тип ДДЛШ ($p < 0,05$). Частота виявлення псевдонормального типу ДДЛШ у групі 1 достовірно не відрізнялась від групи 2 ($p > 0,05$) та була в 1,3 раза вища, ніж у групі 3 ($p < 0,05$), а рестриктивний тип ДДЛШ у групі 1 та групі 2 виявляли з однаковою частотою ($p > 0,05$).

У хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D визначається достовірно вища швидкість транстрикуспідального кровотоку (на 8,3%), ніж у хворих з недостатністю вітаміну D та його нормальним рівнем ($p < 0,05$), що може свідчити про підвищений ризик розвитку легеневої гіпертензії у цієї групи хворих.

Показники діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, Ме (25–75%)

Показник	Група 1, n = 33	Група 2, n = 32	Група 3, n = 32	Контрольна група, n = 25
Е ЛШ, см/с	63,7 (55,0–72,6) **^	65,4 (50,9–68,7) **	66,8 (49,9–76,2) *	69,7 (66,7–82,6)
А ЛШ, см/с	71,2 (64,1–86,2) **^	68,4 (59,8–82,5) *	67,9 (56,5–78,1) *	55,4 (48,3–63,7)
Е/А ЛШ	0,7 (0,6–1,1) **^	0,9 (0,7–1,1) **	1,0 (0,7–1,1) *	1,34 (1,19–1,51)
ДТ ЛШ, мс	172,0 (151,5–218,5) **^	165,0 (150,0–212,0) **	159,0 (144,0–192,0) *	152,0 (133,0–182,0)
e' med, см/с	8,5 (7,1–10,1) **^	9,4 (6,6–10,5) **	10,3 (6,6–11,8) *	11,3 (9,7–13,9)
e' lat, см/с	9,6 (7,6–10,7) **^	10,4 (7,9–11,2) **	11,8 (7,3–12,3) *	14,0 (11,5–16,1)
E', см/с	9,1 (8,0–10,5) **^	10,0 (7,3–10,4) **	11,1 (7,5–11,5) *	12,5 (10,8–15,8)
E/ e' med	7,5 (6,5–8,7) **^	6,8 (6,2–8,5) **	6,4 (6,2–8,8) *	6,0 (5,4–7,1)
ТК, см/с	2,6 (2,2–3,0) **^	2,4 (2,3–2,9) *	2,4 (2,3–2,8) *	2,3 (2,2–2,6)
S', см/с	7,0 (6,3–8,3) **^	7,3 (6,3–7,8) *	7,5 (6,7–7,8) *	8,7 (7,4–9,0)
A', см/с	9,4 (7,3–11,2) **^	9,0 (7,7–10,6) *	8,9 (7,9–10,0) *	8,5 (7,4–10,3)

Примітки: * – достовірність різниці показників відносно контрольної групи; # – достовірність різниці показників відносно групи 3; ^ – достовірність різниці показників відносно групи 2; n – кількість хворих.

Визначення геометричного типу ГЛШ (концентрична або ексцентрична) є вкрай важливим для визначення прогнозу серцево-судинних ризиків. Так, T. H. Marwick et al. (2015) і P. D. Levy et al. (2023) довели, що при концентричній ГЛШ спостерігається потовщення стінки камери ЛШ, а об'єм залишається нормальним, що найімовірніше відбувається внаслідок переважання тиском. Ексцентрична ГЛШ зі свого боку має потовщення стінок ЛШ, яке супроводжується дилатацією порожнини ЛШ внаслідок переважання об'ємом. При концентричній гіпертрофії ЛШ виявляється збільшення співвідношення товщини стінки ЛШ до його радіуса до 0,45 та більше, а при ексцентричній ГЛШ це співвідношення суттєво зменшується. У хворих на АГ за наявності ексцентричної ГЛШ прогноз є більш несприятливим з точки зору розвитку серцевої недостатності [2, 3, 22].

Комплексне оцінювання отриманих результатів продемонструвало певні особливості структурно-функціонального стану міокарда та діастолічної функції у хворих з поєднаною патологією. Так, у хворих на АГ у поєднанні з дефіцитом вітаміну D виявляється висока частота тяжкої ГЛШ (72,7%). Найбільш часто фіксується ексцентрична ГЛШ з дилатацією ЛШ (39,4%), частота якої перевищує відповідні показники як у пацієнтів з недостатністю вітаміну D, так і у хворих з нормальним його вмістом. Дефіцит вітаміну D асоціюється не тільки з розвитком ГЛШ, а й з дилатацією лівих камер серця. Так, у даній групі хворих розвиток ДДЛШ спостерігається достовірно частіше, ніж у групах порівняння, а в структурі ДДЛШ пере-

важає порушення релаксації ЛШ. З вищевказаних результатів можна зробити припущення, що не тільки вік хворих і тривалість АГ, а й низький вміст вітаміну D детермінують розвиток більш тяжкої ГЛШ.

Підтвердження даної гіпотези можна знайти в роботі Y. C. Li et al. [23], який *in vivo* довів, що одним із основних механізмів впливу вітаміну D на рівень АТ є взаємодія з ренін-ангіотензинальдостероновою системою (РААС).

W. Xiang et al. [24] показали, що місцева ренін-ангіотензинова система (РАС), яка розташована в багатьох тканинах, включаючи серце, контролює серцево-судинні, ниркові та надниркові функції, які регулюють АТ, вміст рідини в організмі та стан електролітів. РАС серця активується в моделях серцевого тиску-переважання і гіпертензії у щурів та відіграє аутокринно-паракринну роль у розвитку гіпертрофії серця. У мишей з дефіцитом рецепторів до вітаміну D (VDR) розвивається гіпертонія, що супроводжується збільшенням маси серця [25].

Отже, можна зробити висновок, що при поєднанні гемодинамічних та метаболічних змін при АГ з дефіцитом вітаміну D відбувається потенціювання негативних ефектів, які впливають на розвиток гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ [26, 27].

ВИСНОВКИ

1. У хворих на АГ у поєднанні з дефіцитом вітаміну D виявляється висока частота ГЛШ (93,9%), у структурі якої переважає тяжка форма ГЛШ, що визначається частіше, ніж у хворих на АГ з недостатніс-

тую вітаміну D та нормальним його вмістом (на 55,3% і 93,8% відповідно; $p < 0,05$).

2. Для пацієнтів з АГ у поєднанні з дефіцитом вітаміну D притаманний прогностично найбільш несприятливий ексцентричний тип ГЛШ з дилатацією ЛШ, який виявляється частіше, ніж у групі хворих з нормальним вмістом вітаміну D та групі хворих з його недостатністю (у 4,1 та 2,1 раза відповідно; $p < 0,05$).

3. Діастолічна дисфункція ЛШ у хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D виявляється в 1,3 раза частіше, ніж у хворих на АГ з недостатністю вітаміна D та в 1,4 раза частіше, ніж у хворих на АГ з його нормальною концентрацією ($p < 0,05$). У структурі ДДЛШ переважає порушення релаксації ЛШ, яке реєструють частіше, ніж псевдонормальний та рестриктивний тип ДДЛШ (у 2,3 та 5,7 раза відповідно; $p < 0,05$).

Відомості про авторів

Тарасюк Аліна Павлівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (073) 324-52-92. E-mail: alina.tarasyuk@icloud.com

ORCID: 0000-0003-0079-232X

Кондратиук Віталій Євгенович – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 387-29-02. E-mail: kondratiuk_v@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4891-2338

Бичков Олег Анатолійович – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (096) 294-13-59. E-mail: oleg_bichkov@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-6820-1736

Сова Сергій Геннадійович – д-р мед. наук, доц., проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (098) 280-00-09. E-mail: owls@ukr.net

ORCID: 0000-0002-6833-3149

Селюк Мар'яна Миколаївна – канд. мед. наук, доц., проф., Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (044) 280-00-34. E-mail: mkurgan59@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8908-4252

Селюк Ольга Вікторівна – 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

Tarasiuk Alina P. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (073) 324-52-92. E-mail: alina.tarasyuk@icloud.com

ORCID: 0000-0003-0079-232X

Kondratiuk Vitalii Ye. – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 387-29-02. E-mail: kondratiuk_v@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4891-2338

Bychkov Oleh A. – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (096) 294-13-59. E-mail: oleg_bichkov@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-6820-1736

Sova Serhii H. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (098) 280-00-09. E-mail: owls@ukr.net

ORCID: 0000-0002-6833-3149

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

ORCID: 0000-0001-8908-4252

Seliuk Olha V. – 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

- Kysil O, Labinska O. Arterial hypertension in the elderly: features of the clinic, course and treatment. *Practitioner*. 2022;(2-3):50-62.
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577-605. doi: 10.1093/ehjci/jev076.
- Levy PD, Twiner MJ, Brody AM, Dawood R, Reed B, Mango L, et al. Does Vitamin D Provide Added Benefit to Antihypertensive Therapy in Reducing Left Ventricular Hypertrophy Determined by Cardiac Magnetic Resonance? *Am J Hypertens*. 2023;36(1):50-62. doi: 10.1093/ajh/hpac096.
- Ogihara T, Ueshima K, Nakao K, Fukiyama K, Oba K, Yasuno S, et al. Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality in Japanese high-risk hypertensive patients: the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Extension Study (CASE-J Ex). *Hypertens Res*. 2011;34(12):1295-301. doi: 10.1038/hr.2011.120.
- Nardin M, Verdoia M, Nardin S, Cao D, Chiarito M, Kedhi E, et al. Vitamin D and Cardiovascular Diseases: From Physiology to Pathophysiology and Outcomes. *Biomed*. 2024;12(4):768. doi: 10.3390/12040768.
- Sheikh V, Mozaianifared A, Gharakhani M, Poorolajal J, Ph D. Effect of vitamin D supplementation versus placebo on essential hypertension in patients with vitamin D deficiency: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(10):1867-73. doi: 10.1111/jch.13926.
- De la Guía-Galpieno F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2946-57. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025.
- Bai L, Qu C, Feng Y, Liu G, Li X, Li W, et al. Evidence of a casual relationship between vitamin D deficiency and hypertension: a family-based study. *Hypertens Res*. 2022;45(11):1814-22. doi: 10.1038/s41440-022-01004-0.
- Karadeniz Y, Özpamuk-Karadeniz F, Ahab S, Ataoglu E, Can G. Vitamin D Deficiency Is a Potential Risk for Blood Pressure Elevation and the Development of Hypertension. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(12):1297. doi: 10.3390/medicina57121297.
- Cakal S, Çakal B, Karaca O. Association of vitamin D deficiency with arterial stiffness in newly diagnosed hypertension. *Blood Press Monit*. 2021;26(2):113-7. doi: 10.1097/MBP.0000000000000497.
- Jensen NS, Wehland M, Wise PM,

- Grimm D. Latest Knowledge on the Role of Vitamin D in Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4679. doi: 10.3390/ijms24 054679.
12. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, Pilz S. Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2896. doi: 10.3390/ijms22062896.
13. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism.* 2012;61(4):450-8. doi: 10.1016/j.metabol.2011.09.007.
14. Han L, Xu XJ, Zhang JS, Liu HM. Association between Vitamin D Deficiency and Levels of Renin and Angiotensin in Essential Hypertension. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:8975396. doi: 10.1155/2022/8975396.
15. Lee Y, Kim M, Baik I. Associations of Serum Vitamin D Concentration with Cardiovascular Risk Factors and the Healthy Lifestyle Score. *Nutr.* 2023;16(1):39. doi: 10.3390/nu16010039.
16. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1159-65. doi: 10.1001/archinte.167.11.1159.
17. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007;20(7):713-9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017.
18. Pál É, Ungvári Z, Benyó Z, Várbiro S. Role of Vitamin D Deficiency in the Pathogenesis of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Nutrients.* 2023;15(2):334. doi: 10.3390/nu15020334.
19. Zhou A, Selvanayagam JB, Hypönen E. Non-linear Mendelian randomization analyses support a role for vitamin D deficiency in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J.* 2022;43(18):1731-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehab809.
20. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutr.* 2024;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.
21. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutr.* 2022;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483.
22. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
23. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229-38. doi: 10.1172/JCI115219.
24. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(1):125-32. doi: 10.1152/ajpendo.00224.2004.
25. Shah S, Vishwakarma VK, Arava SK, Mridha AR, Yadav RK, Seth S, et al. Differential effect of basal vitamin D status in monocrotaline induced pulmonary arterial hypertension in normal and vitamin D deficient rats: Possible involvement of eNOS/TGF- β / α -SMA signaling pathways. *J Nutr Biochem.* 2023;113:109246. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109246.
26. Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camerata M, et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutr.* 2021;13(10):3603. doi: 10.3390/nu13103603.
27. Milazzo V, Cosentino N, Trombara F, Marenzi G. Vitamin D and cardiovascular diseases. *Adv Food Nutr Res.* 2024;109:68-91. doi: 10.1016/bs.afnr.2023.12.005.

Стаття надійшла до редакції 28.06.2024. – Дата першого рішення 03.07.2024. – Стаття подана до друку 02.08.2024

Комплексний підхід до лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом

Є. Ю. Марушко, Г. Б. Маньковський, І. В. Зубович

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною смертності та непрацездатності внаслідок серцево-судинних захворювань. ІХС часто проявляється як стенозуючий атеросклероз коронарних артерій, який можна лікувати хірургічно або інтервенційно. Проте хронічні коронарні синдроми з інтактними коронарними судинами є серйозною проблемою для сучасної медицини. Коронарна мікроvasкулярна дисфункція супроводжується порушенням резерву коронарного кровотоку, що призводить до ішемії міокарда і стенокардії напруги, незважаючи на відсутність значного стенозу вінцевих артерій.

Мета дослідження: вивчення механізмів ішемії міокарда у пацієнтів з ІХС та кардіоренальним метаболічним синдромом (КРМС) та аналіз ефективності різних підходів до лікування залежно від виявлених механізмів.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 104 пацієнти з КРМС, які проходили обстеження в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» протягом 2023 р. У хворих були виявлені різні форми ІХС. Для діагностики ішемії міокарда використовували навантажувальні стрес-тести. Пацієнти з підтвердженим стенозуючим атеросклерозом шляхом черезшкірної коронарографії отримали відповідне інтервенційне лікування. У 21 пацієнта без значних уражень коронарних артерій була запідозрена мікроvasкулярна стенокардія. Проведено визначення індексу резерву коронарного кровотоку шляхом ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу.

Результати. У результаті дослідження виявлено, що із 21 пацієнта з мікроvasкулярною стенокардією, які отримували комплексне лікування з включенням нікорандилу, 20 (95,2%) через 4 тиж не відчували ішемічних симптомів. В одного пацієнта спостерігалось зменшення скарг, але дискомфорт при фізичному навантаженні тривав, що було успішно виправлено після збільшення дози нікорандилу. Із 83 учасників із КРМС, ІХС та стенозуючим атеросклерозом, яким провели коронарну ангіографію, у 74 (89,1%) через 28 днів зафіксовано відсутність ішемічних симптомів та негативні результати тесту з фізичним навантаженням.

У 9 випадках зберігалися результати ішемії та відмічався позитивний/сумнівний навантажувальний стрес-тест. Цим пацієнтам було додатково призначено нікорандил у дозі 10 мг 2 рази на день, що привело до зникнення симптомів стенокардії напруги та негативних результатів тесту з фізичним навантаженням при додатковому повторному обстеженні через 7 днів.

Висновки. У пацієнтів із КРМС причинами ішемічної хвороби серця були стенозуючий атеросклероз (71,2%), мікроvasкулярна стенокардія (20,2%) та їх поєднання (8,6%). Інтервенційне лікування та нікорандил є ефективними у лікуванні ІХС з різними механізмами, зокрема у випадках їх поєднання.

Ключові слова: мікроvasкулярна стенокардія, черезшкірне коронарне втручання, атеросклероз.

A comprehensive approach to the treatment of ischemic heart disease in patients with cardiorenal metabolic syndrome

Ye. Yu. Marushko, G. B. Mankovskiy, I. V. Zubovych

Ischemic heart disease (IHD) remains the leading cause of mortality and disability due to cardiovascular diseases. IHD often manifests itself as stenosing atherosclerosis of the coronary arteries, which can be treated surgically or interventionaly. However, chronic coronary syndromes with intact coronary vessels are a serious problem for modern medicine. Coronary microvascular dysfunction is accompanied by impaired coronary blood flow reserve, which leads to myocardial ischemia and angina pectoris, despite the absence of significant coronary artery stenosis.

The objective: to study the mechanisms of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease and cardiorenal metabolic (CRM) syndrome and to analyze the effectiveness of different treatment approaches depending on the identified mechanisms.

Materials and methods. The study included 104 patients with CRM syndrome who underwent examination at the State Institution "The Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine" during 2023. Various forms of CHD were detected in the patients. Exercise stress tests were used to diagnose myocardial ischemia. Patients with confirmed stenosing atherosclerosis by percutaneous coronary angiography received appropriate interventional treatment. Microvascular angina was suspected in 21 patients without significant coronary artery lesions. The coronary blood flow reserve index was determined by echocardiography with intravenous administration of dipyridamole.

Results. It was determined that of 21 patients with microvascular angina who received a comprehensive treatment including nicorandil, 20 (95.2%) persons were free of ischemic symptoms after 4 weeks. One patient had a decrease in complaints, but discomfort during exercise continued, which was successfully corrected after increasing the dose of nicorandil. Of 83 participants

with CRM syndrome, CHD, and stenosing atherosclerosis who underwent coronary angiography, 74 (89.1%) patients had no ischemic symptoms and negative exercise test results after 28 days.

In 9 cases ischemia persisted and a positive/doubtful exercise stress test was found. These patients were additionally prescribed nicorandil at a dose of 10 mg 2 times a day, which led to the disappearance of symptoms of angina pectoris and negative results of the exercise test at an additional re-examination after 7 days.

Conclusions. In patients with CRM syndrome, the causes of ischemic heart disease were stenosing atherosclerosis (71.2%), microvascular angina (20.2%) and their combination (8.6%). Interventional treatment and nicorandil are effective in the treatment of coronary artery disease with different mechanisms, especially in cases of their combination.

Keywords: *microvascular angina, percutaneous coronary intervention, atherosclerosis.*

На сьогодні за даними світової статистики ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається на лідируючих позиціях серед серцево-судинних захворювань. При цьому її нестабільний перебіг та ускладнення (гострий інфаркт міокарда, ішемічна кардіоміопатія) є провідною причиною смертності населення та його непроецездатності [1–3].

Хоча найбільш поширеним патогенетичним механізмом ІХС є порушення кровотоку в серцевому м'язі внаслідок стенозу просвіту вінцевих судин атеросклеротичними бляшками (такий тип ІХС може бути усунений шляхом хірургічної або інтервенційної реваскуляризації міокарда), хронічні коронарні синдроми при інтактних судинах серця або нестенозуючому атеросклерозі вінцевих артерій досі є викликом для діагностичних та лікувальних можливостей сучасної медицини [2–4].

З 2020 р. провідними кардіологічними товариствами Північної Америки та Європи виділена окрема підгрупа хронічного коронарного синдрому – ІНОСА (Ischemia and No Obstructive Coronary Arteries), найбільш частою причиною якої є коронарна мікровакулярна дисфункція [8]. Механізмом розвитку останньої є зниження резерву коронарного кровотоку. Так, у той час як при фізичному навантаженні в нормі коронарні артерії розширюються, щоб забезпечити потребу в підвищенні вимог міокарда до кровопостачання, при коронарній мікровакулярній дисфункції відбувається парадоксальний спазм або недостатня їх дилатація. Це призводить до порушення співвідношення потреба/забезпечення серцевого м'яза в оксигенації та ішемії міокарда.

Клінічно це порушення відповідає стенокардії напруги, проте має кардинально іншу причину, не пов'язану із стенозом просвіту коронарних артерій, та окрему нозологічну назву «мікровакулярна стенокардія». Отже, мікровакулярна стенокардія – це тип ІХС, який клінічно відповідає стенокардії напруги, проте характеризується порушенням резервом дилатації коронарного мікроциркуляторного русла за відсутності значущих уражень епікардіальних відділів вінцевих артерій [4–6].

ІХС часто має «сателітні» захворювання та стани, на фоні яких вона виникає. Системний атеросклероз як провідний механізм розвитку ІХС є наслідком комплексного впливу низки факторів ризику, серед яких лідируючі місця посідають генетична схильність, куріння, дисліпідемія, цукровий діабет 2-го типу (ЦДТ2) та хронічна хвороба нирок, проте їх комплемтарно доповнюють інші – ожиріння, порушення харчової поведінки, подагра тощо. Водночас щодо са-

мих факторів ризику досі проводяться дослідження та їх перелік невпинно поповнюється. Це робить очевидним той факт, що поліморбідні синдроми, які включають одномоментне поєднання багатьох із зазначених станів є більш небезпечними для прогнозу життя таких хворих [10–12].

Кардіоренальний метаболічний синдром (КРМС) визнаний провідними експертами світу як поліморбідний стан, що включає основні фактори ризику серцево-судинної смертності, а саме: поєднання серцевої недостатності (СН), дисглікемії (ЦДТ2 або переддіабетичний стан) та хронічної хвороби нирок ≥ 3 А стадії (ХХН). Поєднання цих станів у КРМС чинить емерджентну дію на прогноз таких пацієнтів через взаємобтяження компонентами синдрому одне одного. Так, просте сумування ризиків великих серцево-судинних подій від оцінювання ЦДТ2, ХХН та СН теоретично повинно складати підвищення його у 10–11 разів порівняно із загальною популяцією, проте на практиці дослідження демонструють значення у 18 разів вище за загальнопопуляційне.

Вчасне виявлення та усунення стенозуючого атеросклерозу коронарних судин шляхом черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) або аорто-коронарного шунтування дозволяє уникнути потенційно летальних ускладнень [7–9, 13–18].

Хоча атеросклероз та його ускладнення є основною небезпекою для пацієнтів із КРМС, проте фактори ризику мікровакулярної стенокардії (ІНОСА) в основному своєму спектрі перетинаються з факторами ризику даного захворювання. Саме тому пацієнти з КРМС теоретично перебувають у зоні підвищеного ризику виникнення ІНОСА. Існуючі дані літератури частково це підтверджують на прикладі хворих на ЦДТ2, у яких частота мікровакулярної стенокардії у 3–4 рази вища за загальнопопуляційну [4]. При цьому нікорандил згідно з існуючими даними зарекомендував себе як ефективний препарат для корекції коронарної мікровакулярної дисфункції при ІНОСА [3, 8, 10, 14].

Мета дослідження: вивчення механізмів ішемії міокарда у пацієнтів з ІХС та КРМС та оцінювання ефективності різних підходів до лікування залежно від виявлених механізмів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були включені 104 пацієнти з поєднанням СН, ЦДТ2 та ХХН ≥ 3 А стадії (КРМС), які проходили обстеження в ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» з 15.01.2023 по 28.12.2023 р. з приводу ІХС. Серед учасників

Характеристика хворих за компонентами КРМС та ІХС

Характеристика КРМС	Хворі на ІХС, КРМС та нестенозуючий атеросклероз коронарних судин, n=104
Артеріальна гіпертензія, або хворий на ангігіпертензивній терапії	104 (100%)
Середнє значення ФВ ЛШ, %	60,8±3,3
Стенокардія напруги I ФК	35 (33,7%)
Стенокардія напруги II ФК	52 (50,0%)
Стенокардія напруги III ФК	17 (16,3%)
Гіпертрофія ЛШ (індекс маси міокарда понад 115 г/м ² у чоловіків та 95 г/м ² у жінок)	104 (100%)
Середні значення NT-pro-BNP, пг/мл	367,1±20,3
Декомпенсований ЦД2Т HbA1c > 7%	59 (56,7%)
Компенсований ЦД2Т HbA1c < 7%	45 (43,3%)
Середня тривалість ЦД, роки	3,3±0,3
Середні значення ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	48,2±3,7

дослідження чоловіків було 62 (59,6%), жінок – 42 (40,4%). Середній вік хворих становив 56,7±3,8 року. Клінічну характеристику складових КРМС та ІХС наведено у таблиці.

За даними таблиці, усі учасники дослідження мали артеріальну гіпертензію, що в комплексі з діабетичним ураженням міокарда та змінами серцевого м'яза внаслідок ХЗН призвело до гіпертрофії ЛШ, та як наслідок – серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду ЛШ (СНзбФВ). Згідно з дизайном дослідження (пацієнти з КРМС), СНзбФВ та ХЗН мали всі хворі, що лабораторно проявлялося у підвищеному рівні NT-proBNP та зниженій < 60 мл/хв/1,73 м² ШКФ. Більш ніж у половині хворих рівень глікованого гемоглобіну свідчив про наявність некомпенсованого ЦД. Стенокардія напруги у половині хворих була II ФК, тоді як I та III клас реєстрували в іншій половині пацієнтів.

Усім хворим для об'єктивізації ішемії міокарда було проведено тест з фізичним навантаженням у 65 (62,5%) випадках або стрес-ехокардіографію – у 39 (37,5%). Критерієм позитивного на ішемію міокарда результату у випадку стрес-тесту вважалося поєднання типових ішемічних скарг (біль/дискомфорт у ділянці серця, або неадекватна навантаженню задишка) та змін електрокардіограми у вигляді косо низхідної або горизонтальної депресії сегмента ST понад 1 мм або поява інверсії зубця T у мінімум 2 сусідніх відведеннях.

Щодо стрес-ехокардіографії, то пробу проводили під час внутрішньовенного введення добутаміну в наростаючих дозах (10–20–30–40 мкг/кг/хв), а критеріями індукції ішемії вважали появу зон гіпокінезів лівого шлуночка або зниження його скоротливості на фоні інфузії препарату.

Тести на індуковану ішемію міокарда були позитивними у всіх випадках. Після підтвердження ІХС

об'єктивними методами хворим проводили інвазивну коронарографію. Пацієнтам з підозрою на мікроваскулярну стенокардію проводили ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамолу.

Ехокардіографія з внутрішньовенним введенням дипіридамолу. Тест проводили під моніторингом артеріального тиску, кисневої сатурації, ЕКГ. У положенні лежачи на лівому боці проводили вихідні заміри показників strain, оцінювали сегментарну скоротливість ЛШ та вимірювали резерв коронарного кровотоку. Дипіридамолом вводили внутрішньовенно в дозі 0,56 мг/кг за 4 хв, надалі інфузію зупиняли на 4 хв і повторно вводили 0,28 мг/кг за 2 хв, після чого проводили повторні заміри вказаних вище величин. У випадку розвитку побічних ефектів від дипіридамолу внутрішньовенно вводили амінофілін у дозі 120–240 мг.

Резерв коронарного кровотоку визначали доплерографічно під час ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу. Проводили візуалізацію передньої міжшлуночкової артерії з апікальної двокамерної позиції та вимірювали максимальні показники лінійної швидкості кровотоку в діастолу до та після введення дипіридамолу.

Коронарний резерв кровотоку визначали як:

$$iPKK = V_{max1} / V_{max0},$$

де V_{max1} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу на фоні введення дипіридамолу, вихідна V_{max0} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу, iPKK – індекс резерву коронарного кровотоку.

Показник iPKK вважався нормальним при значенні ≥ 2 (відсутність коронарної мікровазулярної дисфункції) та зниженим при < 2 (коронарна мікровазулярна дисфункція). Останній варіант у хворих з підтвердженою ішемією міокарда та відсутністю значущих уражень коронарних артерій підтверджував діагноз мікровазулярної стенокардії (INOCA) [19].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час процедури інвазивної коронарографії у 83 (79,8%) випадках були виявлені значущі ураження коронарних артерій: у 28 пацієнтів – одностудинне ураження, у 43 – двостудинне, у інших 12 – трисудинне, з яких 8 було направлено на аорто-коронарне шунтування, а всім іншим було виконане ЧКВ з імплантацією стентів з медикаментозним покриттям. Призначена післяпроцедуральна терапія, яка обов'язково включала подвійну антиагрегантну терапію (клопідогрель + аспірин) та статинотерапію.

У 21 хворого без значущих уражень коронарних артерій, зважаючи на об'єктивні дані щодо ішемії міокарда, була запідозрена мікровазулярна стенокардія та проведено визначення індексу резерву коронарного кровотоку шляхом ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу. У всіх пацієнтів з КРМС, ІХС та відсутністю значущих уражень вільних судин за даними інвазивної коронарографії iPKK був менше 2 та в середньому становив 1,21±0,09.

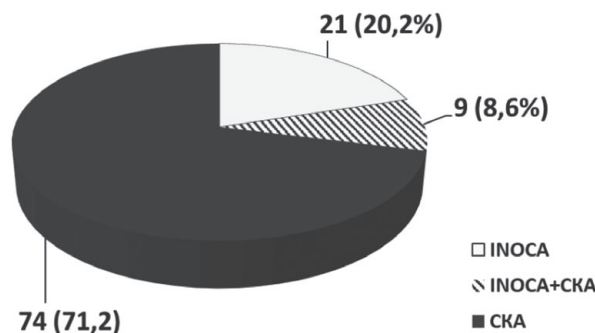
Отже, діагноз таких хворих був уточнений як «ІХС: мікровазулярна стенокардія». Було відкрито лікування із включенням антиагрегантної монотерапії (колопідогрель або аспірин), статинотерапії, бета-блокаторів (бісопролол 2,5–5 мг на добу або метопролол 25–50 мг 2 рази на добу), блокаторів кальцієвих каналів (амлодипін 5–10 мг на добу або лерканідипін 10–20 мг на добу) та нікорандилу у дозі 10 мг 2 рази на добу. Повторне обстеження проводили через 28 днів від ЧКВ у хворих зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин та в такий самий термін – у пацієнтів з мікровазулярною стенокардією після призначення комплексного лікування.

Із 21 пацієнта з мікровазулярною стенокардією, які отримували комплексне лікування із включенням нікорандилу, 20 (95,2%) осіб через 4 тиж не пред'являли ішемічних скарг. Один хворий відчув полегшення, проте продовжував відчувати дискомфорт за грудиною меншої інтенсивності при фізичному навантаженні. Збільшення дози нікорандилу до 20 мг 2 рази на день у цього хворого сприяло повній відсутності симптомів ІХС. Усім пацієнтам з мікровазулярною стенокардією на фоні лікування було проведено тест із фізичним навантаженням, який був негативний.

Із 83 учасників із КРМС, ІХС та стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій, яким було проведено ЧКВ, через 28 днів при повторному обстеженні відсутність ішемічних скарг та негативні результати тесту з фізичним навантаженням були отримані у 74 (89,1%) випадках. Водночас, незважаючи на хороший агіографічний результат стентування вінцевих судин, персистенцію ішемічних скарг меншої інтенсивності зафіксовано у 9 пацієнтів. Тест з фізичним навантаженням був позитивний на індуковану ішемію міокарда у 5 випадках та сумнівним у 4 учасників.

У цих хворих була розглянута можливість поєднання двох механізмів ІХС: стенозуючого коронарного атеросклерозу, який був усунутий інтервенційно, та коронарної мікровазулярної дисфункції (патогенетичної основи мікровазулярної стенокардії, яка продовжила персистувати після ЧКВ із стентуванням).

У цих 9 пацієнтів через 28 днів після проведення ЧКВ було виконано ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамола для визначення



Структура причин ішемічної хвороби серця у пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом

Примітка: CKA – стенозуючий коронарний атеросклероз; INOCA – ischemia and non-obstructed coronary arteries (підтип – мікровазулярна стенокардія).

іРКК. Цей показник в усіх випадках був менше 2, що підтверджувало мікровазулярну стенокардію як причину залишкових ішемічних скарг у хворих. Пацієнтам було додатково до попереднього лікування призначено нікорандил у дозі 10 мг 2 рази на день, що сприяло зникненню симптомів стенокардії на пруги та негативних результатів тесту з фізичним навантаженням при додатковому повторному обстеженні через 7 днів. Структура причин ІХС у пацієнтів із КРМС представлена на рисунку.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів із кардіоренальним метаболічним синдромом у 71,2% випадків причиною ішемічної хвороби серця (ІХС) є стенозуючий атеросклероз коронарних артерій, у 20,2% – мікровазулярна стенокардія, у 8,6% – поєднання обох патогенетичних механізмів.

Черезшкірне коронарне втручання у частини пацієнтів та призначення нікорандилу в складі комплексної терапії у другої частини хворих є ефективними для досягнення відсутності клінічних проявів та об'єктивних ознак ішемії міокарда. Водночас при поєднанні обох причин ІХС стентування вінцевих судин та призначення нікорандилу в складі подальшої комплексної терапії дозволяє досягнути позитивного ефекту.

Відомості про авторів

Марушко Євген Юрійович – канд. мед. наук, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ; тел.: (044) 238-78-07, (099) 503-65-42. E-mail: ievogen.marushko@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0696-9926

Маньковський Георгій Борисович – канд. мед. наук, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ; тел.: (044) 238-78-07, (067) 240-30-03. E-mail: GeorgiyMankovskiy@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4980-4571

Зубович Іванна Віталіївна – ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ; тел.: (044) 238-78-07, (066) 522-01-58. E-mail: ivannavitalivna1@gmail.com
ORCID: 0009-0006-5762-588X

Information about the authors

Marushko Yevhen Yu. – MD, PhD, SI «The Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 238-78-07, (099) 503-65-42. *E-mail: ievgen.marushko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0696-9926

Mankovskiy Georgiy B. – MD, PhD SI «The Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv; tel: (044) 238-78-07, (067) 240-30-03. *E-mail: GeorgiyMankovskiy@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4980-4571

Zubovych Ivanna V. – SI «The Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 238-78-07, (066) 522-01-58. *E-mail: ivannavitalivna1@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-5762-588X

ПОСИЛАННЯ

- Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatus S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehz331.
- Ford TJ, Berry C, De Bruyne B, Yong ASC, Barlis P, Fearon WF, et al. Physiological Predictors of Acute Coronary Syndromes: Emerging Insights From the Plaque to the Vulnerable Patient. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(24):2539-47. doi: 10.1016/j.jcin.2017.08.059.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(4):807-14. doi: 10.1016/0735-1097(94)00507-M.
- Jia Q, Shi S, Yuan G, Shi J, Shi S, Wei Y, et al. The effect of nicorandil in patients with cardiac syndrome X: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(37):e22167. doi: 10.1097/MD.00000 000 00022167.
- Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, Berry C, Camici PG, et al. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(29):2455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehy857.
- Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with Chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(11):1445-53. doi: 10.1016/j.jcin.2015.06.017.
- Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41(37):3504-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
- Rehan R, Yong A, Ng M, Weaver J, Puranik R. Coronary microvascular dysfunction: A review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1111721. doi: 10.3389/fcvm.2023.1111721.
- Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2625-41. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
- Jiang X, Wu D, Jiang Z, Ling W, Qian G. Protective Effect of Nicorandil on Cardiac Microvascular Injury: Role of Mitochondrial Integrity. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:4665632. doi: 10.1155/2021/4665632.
- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehw149.
- Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
- Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010;121(21):2317-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900191.
- Pacheco CC, Quesada O, Pepine CJ, Noel Bairey Merz C. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clin Cardiol*. 2018;41(2):185-93. doi: 10.1002/clc.22894.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
- Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation*. 2017;135(11):1075-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534.
- Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(23):2135-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy185.
- Marushko YU, Mankovsky GB, Jun YU. Coronary microvascular dysfunction in patients after urgent transcatheter coronary intervention against the background of acute coronary syndrome. *Med Scie Ukr*. 2024;20(2):39-43. doi: 10.32345/2664-4738.2.2024.05.

Стаття надійшла до редакції 08.08.2024. – Дата першого рішення 13.08.2024. – Стаття подана до друку 19.09.2024

Роль метаболічної терапії у лікуванні хронічного коронарного синдрому. Результати власного дослідження

М. М. Селюк¹, С. А. Бичкова¹, М. М. Козачок¹, І. А. Яворська², Н. А. Кожухарьова²,
М. А. Пилипенко², С. М. Хомич², В. С. Дідух²

¹Українська військово-медична академія, м. Київ

²Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт є основними причинами смертності та інвалідності в усьому світі. Одним із найбільш дискусійних питань сучасної кардіології є доцільність застосування метаболічних препаратів для лікування хворих на стенокардію. Основними напрямками в метаболічній терапії є оптимізація утворення і витрат енергії та нормалізація балансу між інтенсивністю вільнорадикального окислення та антиоксидантними процесами.

Мета дослідження: визначення клінічної ефективності комбінованої метаболічної терапії вітчизняними лікарськими засобами мельдоній, етилметилгідроксипіридину сукцинат та армадін у комплексному лікуванні військовослужбовців, хворих на ІХС.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 36 військовослужбовців, хворих на ІХС, зі стабільною стенокардією напруги II–III функціонального класу. Пацієнти проходили лікування у відділенні кардіології Військово-медичного клінічного лікувально-реабілітаційного центру (м. Ірпінь). Усі обстежені хворі були чоловічої статі, середній вік становив $43,7 \pm 2,7$ року, тривалість захворювання – $4,2 \pm 2,3$ року, початок маніфестації нападів стенокардитичного болю – $39,6 \pm 2,8$ року.

Усі хворі отримували стандартну терапію відповідно до рекомендації ESC. Додатково призначали внутрішньовенно краплинну інфузію мельдонію, (100 мг/мл, по 5 мл на 100,0 фізрозчину), етилметилгідроксипіридину сукцинат (50 мг/мл по 2 мл внутрішньовенно в розведенні 1 : 2 на фізіологічному розчині струмінно повільно) та армадін (300 мг, по 1 таблетці ввечері протягом 2 тиж, потім по 1 таблетці двічі на день протягом 4 тиж).

Контроль ефективності призначеного комплексу здійснювали за динамікою клінічного статусу, показників велоергометрії, Холтерівського моніторингу ЕКГ до початку лікування та через 14–16 днів.

Результати. Застосування метаболічної терапії вірогідно покращило загальний стан пацієнтів, зменшилася кількість нападів стенокардії та знизилася потреба в таблетках нітрогліцерину. Аналіз проби з дозованим фізичним навантаженням до початку терапії виявив значний відсоток пацієнтів із депресією сегмента ST 2 мм на висоті фізичного навантаження, а сумарна відносна кількість хворих із депресією сегмента ST 1,5–2 мм становила 72,2%. Під час повторного обстеження у 94,4% хворих депресії сегмента ST не виявлено.

До лікування на фоні максимального навантаження було зафіксовано порушення ритму у вигляді суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол, після лікування порушень ритму не виявлено.

У динаміці проведення терапії вдалося досягти зниження показників артеріального тиску (АТ) навантаження, рівень систолічного АТ знизився на 16,4%, а діастолічного – на 9,4% ($p < 0,05$). Час відновлення вірогідно знизився на 35,2%, проте достовірно підвищилися споживання кисню та показник толерантності.

Висновки. Результати дослідження продемонстрували, що комбінована терапія метаболічними лікарськими засобами вітчизняного виробництва (мельдоній, етилметилгідроксипіридину сукцинат та армадін) з поєднанням ін'єкційної і таблетованої форм виявила високу ефективність в лікуванні військовослужбовців з ІХС.

Комбінація лікарських засобів, які отримували пацієнти під час дослідження, продемонструвала хорошу переносимість та відсутність побічних реакцій.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стенокардія, мельдоній, етилметилгідроксипіридину сукцинат, армадін, військово-службовці.

The role of metabolic therapy in the treatment of chronic coronary syndrome. Results of own research

М. М. Seliuk, S. A. Bychkova, M. M. Kozachok, I. A. Yavorska, N. A. Kozhukharova,
M. A. Pylypenko, S. M. Khomych, V. S. Didukh

Ischemic heart disease (IHD) and stroke are the main causes of mortality and disability worldwide. One of the most controversial issues in modern cardiology is the feasibility of using metabolic drugs for the treatment of patients with angina. The main directions in metabolic therapy are optimization of energy production and expenditure and normalization of the balance between the intensity of free radical oxidation and antioxidant processes.

The objective: to determine the clinical effectiveness of combined metabolic therapy with domestic drugs meldonium, ethylmethylhydroxypyridine succinate and armadin in the complex treatment of military personnel with IHD.

Materials and methods. The study included 36 military personnel with coronary artery disease with stable angina pectoris of functional class II–III. Patients were treated in the cardiology department of the Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center (Irpin). All examined patients were male, the average age was 43.7 ± 2.7 years, the duration of the disease was 4.2 ± 2.3 years, the onset of angina attacks was 39.6 ± 2.8 years.

All patients received standard therapy in accordance with the ESC recommendation. Additionally intravenous drip infusions of meldonium (100 mg/ml, 5 ml per 100.0 saline), ethylmethylhydroxypyridine succinate (50 mg/ml, 2 ml intravenously in a 1:2 dilution in saline, slowly in a jet) and armadin (300 mg, 1 tablet in the evening for 2 weeks, then 1 tablet solution twice a day for 4 weeks) were prescribed. The effectiveness of the prescribed complex was monitored based on the dynamics of clinical status, bicycle ergometry indicators, and Holter ECG monitoring before the start of treatment and after 14–16 days.

Results. The use of metabolic therapy significantly improved the general condition of patients, reduced the number of angina attacks, and reduced the need for nitroglycerin tablets. Analysis of the sample with dosed physical activity before the start of therapy revealed a significant percentage of patients with ST segment depression of 2 mm at the height of physical activity, and the total relative number of patients with ST segment depression of 1.5–2 mm was 72.2%. During the repeated examination ST segment depression was not determined in 94.4% of patients.

Before treatment, rhythm disturbances in the form of supraventricular and ventricular extrasystoles were recorded on the background of maximum exercise, and after treatment, no rhythm disturbances were detected.

In the dynamics of the therapy, it was possible to achieve a decrease in blood pressure (BP) indicators during exercise, the level of systolic BP decreased by 16.4%, and diastolic BP – by 9.4% ($p < 0.05$). Recovery time significantly decreased by 35.2%, but oxygen consumption and tolerance index significantly increased.

Conclusions. The results of the study demonstrated that combination therapy with domestically produced metabolic drugs (meldonium, ethylmethylhydroxypyridine succinate and armadine) with a combination of injectable and tablet forms showed high effectiveness in the treatment of military personnel with coronary artery disease.

The combination of drugs that patients received during the study demonstrated good tolerability and the absence of adverse reactions.

Keywords: *ischemic heart disease, angina pectoris, meldonium, ethylmethylhydroxypyridine succinate, armadine, military personnel.*

У 2019 р. дослідження GBD (Global Burden of Disease) продемонструвало, що ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт є основними причинами смертності та інвалідності в усьому світі. Результати дослідження свідчать, що протягом десятиліть тягар серцево-судинних захворювань (ССЗ) продовжує зростати майже в усіх країнах із середнім і низьким рівнем доходу. Проте викликає тривогу і той факт, що стандартизований за віком показник ССЗ почав зростати і в деяких країнах з високим рівнем доходу, де раніше він знижувався [1].

Європейське товариство кардіологів в оновлених рекомендаціях за 2019 р. зробило акцент на хронічному коронарному синдромі як «динамічному процесі накопичення атеросклеротичних бляшок і функціональних змін коронарного кровообігу, які можуть бути змінені за допомогою корекції способу життя, фармакологічної терапії та ревазуляризації, що призводить до стабілізації чи регресу захворювання» [2].

За оцінкою European Task Force, у країнах з високими показниками захворюваності на ІХС поширеність стенокардії становить 30 000–40 000 на 1 млн населення. Рівень щорічної смертності у хворих на стабільну стенокардію становить 2–3% на рік, у 2–3% розвивається нефатальний інфаркт міокарда [3]. Проте якість життя багатьох таких хворих низька через значні обмеження в повсякденному житті, головним чином через напади стенокардії [4]. Це вимагає подальшого вдосконалення підбору антиангінальної терапії та правильного поєднання з процедурами ревазуляризації міокарда. Критеріями успішного лікування стенокардії є повне або майже повне усунення нападів стенокардії та повернення до нормальної активності [5, 6].

У клінічному керівництві 2024 р. зазначено, що велика частка пацієнтів із стенокардією не мають обструкції епікардіальних коронарних артерій. Стенокардія/ішемія з не-обструктивною коронарною хворобою артерій виявляється частіше у жінок (приблизно від 50% до 70%), ніж у чоловіків (від 30% до 50%), невідповідність між кровопостачанням і потребою міокарда в кисні, що призводить до стенокардії та ішемії, при не-обструктивних ураженнях може бути спричинена коронарною міоваскулярною дисфункцією та/або спазмом епікардіальної коронарної артерії. Саме за цих умов правильний діагноз встановлюють у невеликому

відсотку випадків, а пацієнти не отримують індивідуальної терапії, внаслідок чого продовжують відчувати повторні напади стенокардії з поганою якістю життя. Це може призводити до повторної госпіталізації, непотрібної повторної коронарографії та несприятливих серцево-судинних подій у короткостроковій і довгостроковій перспективі [7].

Одним із найбільш дискусійних питань сучасної кардіології є доцільність застосування метаболічних препаратів для лікування хворих на стенокардію. Невизначена ефективність досить численної групи медичних препаратів обумовлена низкою причин, таких як значна гетерогенність групи в цілому, відсутність доведеного впливу на прогноз, а також невисока ефективність – для окремих препаратів [8, 9]. З одного боку, ці препарати не досліджені у форматі загальноприйнятих міжнародних стандартів доказової медицини (масштабні багатоцентрові рандомізовані плацебо-контрольовані сліпі дослідження), проте існує велика кількість досліджень, де показана їхня ефективність [9, 10]. Одним із таких метаболічних препаратів є мельдоній, який дуже часто признається в Україні.

Основні ефекти мельдонію полягають у зменшенні депонування в клітинах активованих форм неокислених жирних кислот, що відбувається завдяки зворотному пригніченню гамма-бутиробетаїнгідроксилази та зменшенню біосинтезу карнітину. Кінцевим ланцюгом цих позитивних ефектів є попередження пошкодження клітинних мембран [11, 12]. Основним патогенетичним механізмом мельдонію буде попередження пошкодження клітинних мембран.

За рахунок надлишку попередника карнітину (гамма-бутиробетаїну) відбувається активація NO-синтази, внаслідок чого покращуються реологічні властивості крові та зменшується судинний периферичний опір. Ключовим позитивним механізмом дії мельдонію є посилення толерантності до фізичного навантаження (ТФН). При клінічному застосуванні у пацієнтів зі стабільною стенокардією препарат суттєво позитивно впливав на частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також зменшував застосування нітрогліцерину на вимогу [11]. Продемонстровано потужний антиаритмічний ефект у хворих із шлуночковими екстрасистолами на тлі ІХС, а також антиангінальний ефект внаслідок властивості мельдонію

зменшувати споживання кисню у стані спокою, що є вкрай важливим у пацієнтів з ІХС [13].

Встановлено позитивний вплив препарату проти розвитку атеросклеротичного запалення у коронарних та периферичних судинах, опосередкований вплив на зниження показників загального холестерину у сироватці крові та індекс атерогенності [12]. Водночас показано, що мельдоній має позитивний вплив на інотропну функцію міокарда, підвищує ТФН, результатом чого є підвищення якості життя пацієнтів, а лікування не має тяжких побічних ефектів [12].

Лікарський препарат етилметилгідроксипіридину сукцинат має наступні властивості:

- знижує активність вільнорадикальних процесів,
- має мембранопротекторну функцію,
- чинить ноотропний, анксиолітичний, антигіпоксичний, стрес-протекторний та протисудомний ефекти.

Препарат має здатність покращувати опір організму до дії різних киснево залежних пошкоджувальних факторів, таких як гіпоксія та ішемія, вірогідно покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, зменшуючи агрегаційну активність тромбоцитів [14, 15]. Останній ефект реалізується за рахунок стабілізації мембранних структур основних клітинних елементів периферичної крові (еритроцитів і тромбоцитів) [16, 17]. Препарат справляє гіполіпідемічні ефекти за рахунок зниження рівня як загального холестерину, так і ліпопротеїдів низької щільності, знижує перекисне окислення ліпідів та підвищує активність супероксидоксидази, підвищує співвідношення ліпід-білок, зменшує в'язкість мембран клітин.

Основні клінічні ефекти препарату базуються на його антиоксидантній та мембранопротекторній властивостях. На відміну від інших міокардальних цитопротекторів етилметилгідроксипіридину сукцинат прямо підвищує енергосинтезуючу функцію мітохондрій за рахунок збільшення надходження та споживання сукцинату ішемізованими клітинами, реалізацією феномена швидкого окислення янтарної кислоти [18, 19]. Крім того, препарат має виражену антиоксидантну активність, що дозволяє суттєво зменшити клінічні прояви окислювального стресу – одного з найважливіших патогенетичних факторів ІХС, а також сильну транквілізуювальну та антистресову дію, здатність усувати тривогу, напругу, занепокоєння [20–22].

Впродовж багатьох десятиліть саме ССЗ є головною причиною смертності населення України. Наша держава, на жаль, лишається одним із світових лідерів смертності за цим показником. Смертність від ССЗ за останні 29 років зростає майже на 8% – до 449 376 у 2019 р. і становить 64,3% від загальної кількості смертей [23, 24].

Однак в Україні вже понад два з половиною роки триває повномасштабна війна. Хронічний стрес, постійні емоційні перенапруження суттєво погіршили перебіг ІХС навіть у цивільного населення. Водночас військовослужбовці є особливою категорією населення, що постійно перебуває під впливом найпотужніших стресових чинників, які поєднують як психічні (тривога за рідних та близьких, втрата звичних соціальних орієнтирів, особистісні проблеми, страх за власне життя та здоров'я), так і фізичні (швидкі тривалі переміщення особового складу з великою вагою, постійних рух, відсутність можливості

вчасно прийняти ліки). Це призвело до погіршення перебігу ІХС. Навіть у військовослужбовців, які не беруть безпосередньої участі у бойових діях, спостерігаються погіршення перебігу ССЗ, зокрема й ІХС, на фоні надмірних фізичних та психічних перенавантажень.

У період повномасштабного вторгнення РФ в Україну ефективне лікування військовослужбовців є першочерговим завданням. Його реалізація забезпечить як повноцінне відновлення хворих на етапах медичного лікування, так і тривалу ремісію клінічних симптомів, що дозволить комбатанту повернутися до лав ЗСУ. Оскільки двома домінуючими напрямками в метаболічній терапії є оптимізація утворення та витрат енергії і нормалізація балансу між інтенсивністю вільнорадикального окислення та антиоксидантними процесами, доцільним є застосування двох препаратів, які мають вищевказані ефекти [25].

З урахуванням різних механізмів впливу метаболічних препаратів на стан серцево-судинної системи у хворих на ІХС для отримання максимального швидкого та тривалого ефекту у військовослужбовців було застосоване комплексне лікування із включенням вітчизняних метаболічних препаратів мельдонію – Цитоцерт, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат – Алакор та Армадин лонг).

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності комбінованої метаболічної терапії вітчизняними препаратами Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг у комплексному лікуванні військовослужбовців, хворих на ІХС.

Задачі дослідження

1. Проаналізувати перебіг ІХС у військовослужбовців під час бойових дій.
2. Оцінити вплив комбінованої метаболічної терапії препаратами Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг на функціональну активність серцево-судинної системи у військовослужбовців, які брали участь у бойових діях.
3. Вивчити ефективність та безпечність комбінованої метаболічної терапії комбатантів препаратами Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 36 військовослужбовців, хворих на ІХС, зі стабільною стенокардією напруги II–III функціонального класу, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіології Військово-медичного клінічного лікувально-реабілітаційного центру (м. Ірпінь). Основний діагноз: ІХС, стенокардія напруги II–III функціонального класу (ФК), гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадії, 2–3-й ступінь підвищення АТ, серцева недостатність (СН) I–IIA ст., NYHA II–III.

Усі обстежені хворі були чоловічої статі, середній вік становив $43,7 \pm 2,7$ року. Тривалість захворювання – $4,2 \pm 2,3$ року (рис. 1). Початок маніфестації нападів стенокардитичного болю становив $39,6 \pm 2,8$ року, що вірогідно нижче середньостатистичних показників популяційних досліджень [25, 26].

Критерії включення у дослідження:

- ІХС: стенокардія напруги II–III ФК;
- гіпертонічна хвороба I–II стадії, I–II ступінь підвищення АТ, некрізисовий перебіг;
- поінформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- гіпертонічна хвороба III стадії;
- супутні захворювання: хронічні обструктивні захворювання легень або бронхіальна астма;
- активний гепатит;
- хронічна хвороба нирок 4 стадії;
- підвищення внутрішньочерепного тиску (при порушенні венозного відтоку, внутрішньочерепних пухлинах);
- тяжка печінкова недостатність
- серцева недостатність IIВ – III стадії;
- наявність в анамнезі порушення мозкового кровообігу;
- повна блокада правої, лівої ніжки пучка Гіса; АВ-блокада II–III ст.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі отримували стандартну терапію відповідно до рекомендації ESC, яка включала β-адреноблокатори, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину, статини, антитромбоцитарні препарати. Функціональний клас стенокардії визначали згідно з рекомендаціями Канадського товариства кардіологів [27].

Додатково призначали внутрішньовенно краплинно інфузії Цитоцерт (100 мг/мл, по 5 мл на 100,0 фізрозчину), Алакор (50 мг/мл по 2 мл внутрішньовенно в розведенні 1 : 2 на фізіологічному розчині струминно повільно) та Армадін лонг 300 мг, по 1 таблетці ввечері протягом 2 тиж, потім протягом 4 тиж Армадін лонг 300 мг по 1 таблетці двічі на день.

Контроль ефективності призначеного комплексу здійснювали за динамікою клінічного статусу, показників велоергометрії (ВЕМ), Холтерівського моніторингу ЕКГ до початку лікування та через 14–16 днів.

Динаміка кількості нападів стенокардії і таблеток нітроглицерину в тиждень оцінювалося на підставі щоденника пацієнта у медичній карті стаціонарного хворого.

ВЕМ проводили у стандартному режимі 3-хвилинного ступінчасто наростаючого безперервного навантаження на апараті Megasart з велоергометром EM 940 (“Siemens”, Німеччина), початкова потужність становила

25 Вт, далі виконували збільшення навантаження на 25 Вт кожні 3 хв зі швидкістю 60–80 обертів за хвилину до досягнення кінцевих точок.

Критерії припинення ВЕМ-тесту були загальноприйнятими [27, 28]:

- поява типового ангінозного нападу, досягнення субмаксимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС);
- депресія сегмента ST (горизонтальна або косонисхідна ≥ 1 мм) або елевация сегмента ST ≥ 1 мм у відведеннях без зубців Q (крім V1 і aVR);
- відчуття нестачі повітря, значна задишка;
- відсутність підвищення систолічного артеріального тиску (АТ) або його зниження ≥ 10 мм рт.ст. у разі збільшення навантаження, яке супроводжується або не супроводжується ознаками ішемії міокарда;
- шлуночкова тахікардія, часта шлуночкова екстрасистоля, суправентрикулярна тахікардія, атріовентрикулярна блокада 2–3 ступенів, брадиаритмія, блокада ніжки пучка Гіса;
- підвищення систолічного АТ понад 230 мм рт.ст. і/або діастолічного АТ понад 115 мм рт.ст.;
- симптоми з боку центральної нервової системи (атаксія, запаморочення, передсинкопе);
- ознаки недостатньої периферійної перфузії (ціаноз, блідість, судоми в нижніх кінцівках, мінуща кульгавість);
- значна слабкість, втому, прохання пацієнта зупинити навантажувальну пробу.

ТФН оцінювали за величиною порогової потужності. Пробу вважали позитивною при горизонтальній депресії сегмента ST на 1 мм через інтервал 0,08 с від початкової точки у трьох послідовних комплексах одного із відведень ЕКГ. У стані спокою на кожній сходинці у відновлювальний період визначали АТ та ЧСС. Подвійний добуток (ПД) на кінцевому етапі ФН вираховували за формулою:

$$ПД = (ЧСС \times САТ) / 100.$$

Показник ПД відображає споживання кисню міокардом, навантаження на серцево-судинну систему в різні періоди доби, при різному фізичному навантаженні. Показана лінійна залежність між споживанням кисню міо-

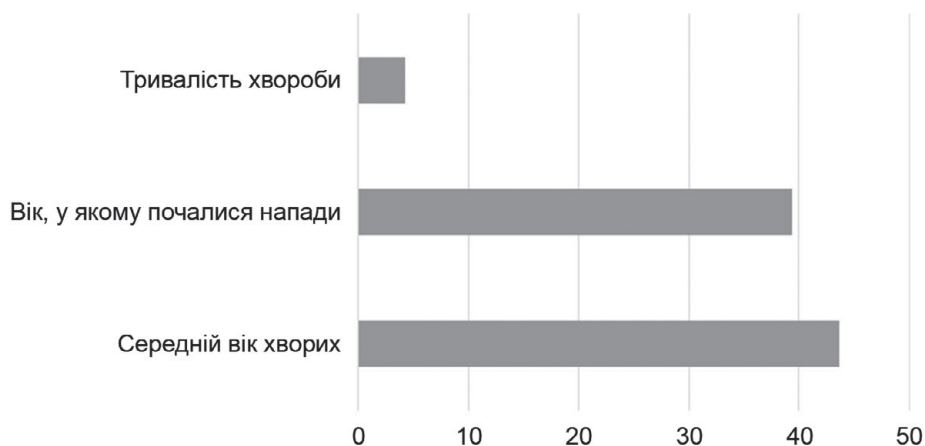
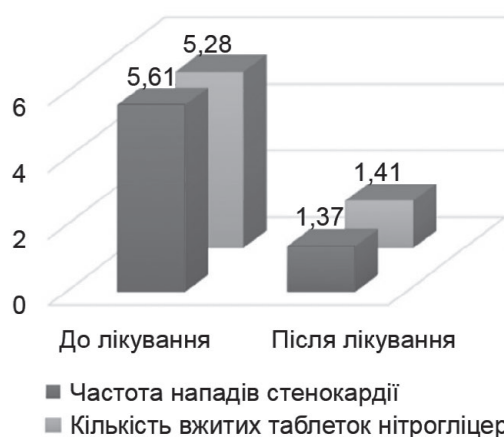


Рис. 1. Клінічна характеристика хворих



Показник	До лікування, n=36	Після лікування, n=36	Вірогідність різниці показників (p)
Частота нападів стенокардії	5,61 ± 2,3	1,37 ± 0,5	p < 0,05
Кількість вжитих таблеток нітрогліцерину	5,28 ± 2,1	1,41 ± 0,4	p < 0,05

Рис. 2. Показники клінічного стану пацієнтів на фоні комбінованої метаболічної терапії

кардом і коронарним кровотоком. При максимальному навантаженні коронарний кровоток збільшується у 5 разів порівняно з вихідним, а при обструктивному ураженні коронарних артерій здатність до підтримання коронарного кровотоку в ураженій ділянці та забезпечення метаболічних потреб міокарда під час навантаження втрачається, що і спричинює ішемію міокарда [28].

Переносимість препарату оцінювали за наступною шкалою:

1. Хороша – побічні реакції або не відзначаються, або є поодинокими і легкими, не впливають на працездатність і звичайний характер життєдіяльності пацієнта.
2. Задовільна – побічні реакції є незначними, пацієнт їх легко переносить, немає потреби у відміні препарату.
3. Незадовільна – побічні реакції мають значний негативний вплив на стан хворого, що вимагає відміни препарату та / або застосування додаткових медичних заходів.

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

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що застосування метаболічної терапії вірогідно покращило загальний стан пацієнтів, вірогідно зменшилася кількість нападів стенокардії та знизилася потреба в таблетках нітрогліцерину (рис. 2).

Отже, додавання до базисної терапії військово-службовців із ІХС, стабільною стенокардією напруги ІІ ФК вірогідно покращило перебіг захворювання та проявилася зменшенням частоти нападів за грудного болю (p < 0,05) та кількості прийнятих таблеток нітрогліцерину (p < 0,05).

Динаміка основних функціональних показників серцево-судинної системи в обстежених хворих наведена в таблиці.

Аналіз проби з дозованим фізичним навантаженням до початку терапії продемонстрував суттєві порушення функціонального стану серцево-судинної системи.

При первинному дослідженні було виявлено високий відсоток пацієнтів із депресією сегмента ST 2 мм на висоті фізичного навантаження, а сумарна відносна кількість хворих із депресією сегмента ST 1,5–2 мм становила 72,2%. При повторному обстеженні у 94,4% хворих депресії сегмента ST не виявлено.

Під час проведення дослідження до лікування на фоні максимального навантаження було виявлено порушення ритму у вигляді суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол, після лікування порушень ритму не було.

У динаміці проведеної терапії вдалося досягти зниження показників АТ навантаження – це максимальний АТ, який пацієнт досягнув при навантаженні (на якому його зняли з педалювання), рівень САТ знизився на 16,4% від початкового, а ДАТ – на 9,4% (p < 0,05).

Вірогідно знизився на 35,2% час відновлення, а споживання кисню та показник толерантності – навпаки, достовірно підвищилися. Саме показник максимального споживання кисню (МСК) вважають основним критерієм фізичного здоров'я людини. Значення цього показника характеризує потужність аеробного процесу, тобто кількість кисню, яку організм здатний засвоїти за одиницю часу (1 хв). Ця потужність залежить від двох факторів: функції киснетранспортної системи і здатності працюючих скелетних м'язів засвоювати кисень. У тре-

Основні функціональні показники серцево-судинної системи, визначені при проведенні ВЕМ, в динаміці лікування (M±m)

Показник	До лікування, n=36	Після лікування, n=36	Вірогідність різниці показників (p)
Депресія ST, мм:			
Відсутня, n (%)	7 (19,4)	34 (94,4)	p < 0,05
1 мм, n (%)	3 (8,3)	1 (2,8)	p < 0,05
1,5 мм, n (%)	26 (72,2)	0	
Порушення ритму:			
Відсутні, n (%)	32 (88,9)	36 (100)	
Суправентрикулярна екстрасистоля, n (%)	4 (11,1)	0	p > 0,05
Шлуночкова екстрасистоля, n (%)	4 (11,1)	0	
ПД, у.о.	239,1 ± 9,8	268,2 ± 8,3	p < 0,05
АТ навантаження:			
САТ, мм рт.ст.	216,5 ± 5,6	180,5 ± 4,9	p < 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	112,0 ± 3,1	101,5 ± 3,6	p < 0,05
Час відновлення, хв	7,1 ± 0,8	4,6 ± 0,3	p < 0,05
АТ відновлення:			
САТ, мм рт.ст.	138,5 ± 4,2	126,5 ± 2,2	p < 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	89,9 ± 3,6	84,1 ± 3,4	p < 0,05
Споживання кисню, мл/хв/кг	5,03 ± 0,7	6,3 ± 0,4	p < 0,05
Толерантність (%)	67,8 ± 2,1	76,3 ± 2,2	p < 0,05

нованих дорослих осіб МСК становить 5–6 л/хв. Отже, в динаміці лікування вдалося досягти зростання резервних потужностей киснетранспортної системи [29].

Одночасно виявлено зростання показника подвійного добутку, або індексу Робінсона, який у клінічній практиці прийнято вважати еквівалентом засвоєння кисню міокардом. За даними літератури, у дорослих чоловіків цей індекс дорівнює 290–310 у.о.) [28]. Підвищення цього показника в динаміці свідчить про більший резерв організму на тлі лікування.

Для верифікації порушень ритму та провідності, а також безболіових форм ішемії усім хворим було проведено моніторування за Холтером, програмна версія 4.01 Labtech Ltd (Угорщина). За добу були проаналізовані наступні показники:

- загальна тривалість депресії та ступінь вираженості,
- кількість надшлуночкових та шлуночкових екстрасистол,
- порушення провідності.

Після застосування комплексної метаболічної терапії вірогідно зменшилася кількість надшлуночкових екстрасистол за добу у 2,9 раза до нормативних значень, також зменшилася частота реєстрації шлуночкових екстрасистол в 1,4 раза, тривалі епізоди депресії сегмента ST не спостерігалися (лише до 1 мм).

Особливістю перебігу ІХС в обстеженого контингенту військовослужбовців була висока частота епізодів «безболіової» ішемії, коли на фоні депресії сегмента ST не виникав класичний біль за грудиною, задишка, аритмія та інші неприємні відчуття, і пацієнт не вживав нітрогліцерин. До початку застосування метаболічної терапії кількість таких епізодів становила $12,6 \pm 0,8$ випадків на добу, а при повторному обстеженні – $3,2 \pm 0,5$ випадків на добу ($p < 0,05$). Тривалість епізодів відповідно становила $0,3 \pm 0,1$ год до застосування метаболічної терапії та

$0,2 \pm 0,05$ год – після лікування ($p < 0,05$). При первинному обстеженні епізоди «безболіової» ішемії були виявлені у 19 (52,8%) пацієнтів, після лікування – у 5 (13,9%) хворих ($p < 0,05$).

Переносимість призначеної метаболічної терапії була оцінена усіма пацієнтами як «хороша» – побічні реакції не спостерігалися. Слід зазначити, що це може бути додатковим фактором для продовження лікування в умовах поза стаціонаром та приводить до покращення якості та тривалості життя [30, 31].

Отже, використання комбінованої метаболічної терапії із включенням вітчизняних препаратів Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг у військовослужбовців продемонструвало значну ефективність у вигляді збільшення тривалості та інтенсивності фізичного навантаження при проведенні ВЕМ, підвищення ТФН, зменшенні частоти та вираженості нападів стенокардії, зменшенні кількості нападів ішемії та кількості вжитих таблеток нітрогліцерину.

ВИСНОВКИ

1. Середній вік обстежених військовослужбовців з ІХС, стенокардією напруги становив $43,7 \pm 2,7$ року, а початок маніфестації нападів болю при стенокардії становив $39,6 \pm 2,8$ року, що вірогідно нижче середньостатистичних даних популяційних досліджень.

2. Комбінована терапія метаболічними препаратами вітчизняного виробництва Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг із поєднанням ін'єкційної та таблетованої форм виявила високу ефективність у лікуванні військовослужбовців з ІХС, що суттєво впливає на обороноздатність держави.

3. Комбінація препаратів Цитоцерт, Алакор та Армадин лонг продемонструвала хорошу переносимість та відсутність побічних реакцій.

Відомості про авторів

Селюк Мар'яна Миколівна – канд. мед. наук, доц., Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (044) 280-00-34.
E-mail: mkurgan59@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8908-4252

Бичкова Світлана Анатоліївна – канд. мед. наук, доц., Українська військово-медична академія, м. Київ;
тел.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0002-6181-1275

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

ORCID: 0000-0001-5401-9645

Яворська Ірина Анатоліївна – Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ. E-mail: irinajavorska1704@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4856-2056

Кожухарьова Наталія Анатоліївна – Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ.
E-mail: nataliap@ukr.net

ORCID: 0000-0002-0356-7892

Пилипенко Марина Анатоліївна – Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ. E-mail: pylypenkomar@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5401-9645

Хомич Софія Миколаївна – Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ. E-mail: sofasofa1994sofasofa@gmail.com

ORCID: 0009-0000-1579-1923

Дідух Владислав Сергійович – Військово-медичний клінічний лікувально-діагностичний центр, м. Київ. E-mail: m.vsdidukh@gmail.com

ORCID: 0009-0007-1445-0394

Information about the authors

- Seliuk Mariana M.** – MD, PhD, Associate Professor, 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, Ukrainian Military Medical Academy. Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34
ORCID: 0000-0002-6181-1275
- Kozachok Mykola M.** – MD, PhD, Associate Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34
ORCID: 0000-0001-5401-9645
- Yavorska Iryna A.** – Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Kyiv. E-mail: irinajavorska1704@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4856-2056
- Kozhukharova Nataliia A.** – Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Kyiv. E-mail: nataliap@ukr.net
ORCID: 0000-0002-0356-7892
- Pylypenko Maryna A.** – Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Kyiv. E-mail: pylypenkomar@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5401-9645
- Khomych Sofiia M.** – Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Kyiv. E-mail: sofasofa1994sofasofa@gmail.com
ORCID: 0009-0000-1579-1923
- Didukh Vladyslav S.** – Military Medical Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Kyiv. E-mail: md.vsdidukh@gmail.com
ORCID: 0009-0007-1445-0394

ПОСИЛАННЯ

- American Heart Association. ISCHEMIA Trial results find interventions for stable heart disease no better than drug therapy [Internet]. American Heart Association; 2019. Available from: <https://www.dicardiology.com/article/iscemia-trial-results-find-interventions-stable-heart-disease-no-better-drug-therapy>.
- John A. Spertus at the American Heart Association Annual Scientific Sessions. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches – ISCHEMIA [Internet]. Philadelphia, PA; 2019 (quality of life outcomes). Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/11/15/17/27/iscemia>.
- Marzilli M, Crea F, Morrone D, Bonow RO, Brown DL, Camici PG, et al. Myocardial ischemia: from disease to syndrome. *Int J Cardiol.* 2020;314:32-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.074.
- Kovtun GI, Orlova NM. Mortality from cardiovascular diseases in Ukraine: medical and statistical analysis of its dynamics and regional characteristics in 2010-2020. *Rep Vinnytsia National Med Uni.* 2023;27(1):110-18. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-21.
- Mostepan, TV, Horachuk W. Prevalence of risk factors in patients with coronary heart disease. *Ukr Med Chasopis.* 2022;152(6):62-4. doi: 10.32471/umj.1680-3051.152.236222.
- Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1177:1-36. doi: 10.1007/978-981-15-2517-9_1.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177.
- Shu H, Peng Y, Hang W, Zhou N, Wang DW. Trimetazidine in Heart Failure. *Front Pharmacol.* 2021;(11):569132. doi: 10.3389/fphar.2020.569132.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;(42):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Volynskiy D, Vakaliuk I. Use of Meldonium in the treatment of patients with coronary artery disease and concomitant arterial hypertension. *EUREKA: Health Sci.* 2019;(6):9-14. doi: 10.21303/2504-5679.2019.001018.
- Mikhin VP, Tyurikov PY. Anti-ischemic and antioxidant activity of meldonium in ihd patients with stable angina. *Med Council.* 2016;(13):56-60. doi: 10.21518/2079-701x-2016-13-56-60.
- Berlato DG, Bairois AVD. Meldonium: Pharmacological, toxicological, and analytical aspects. *Toxicol Res Appl.* 2020;(4). doi: 10.1177/2397847320915143.
- Di Cristo F, Finicelli M, Digilio FA, Paladino S, Valentino A, Scialò F, et al. Meldonium improves Huntington's disease mitochondrial dysfunction by restoring peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α expression. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):9233-46. doi: 10.1002/jcp.27602.
- Zhao Y, Peng L, Luo Y, Li S, Zheng Z, Dong R, et al. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease: A meta-analysis. *Herz.* 2016;41(6):514-22. doi: 10.1007/s00059-015-4392-2.
- Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology.* 2015;131(1):22-9. doi: 10.1159/000375288.
- Ferrari R, Ford I, Fox K, Chellerton JP, Correges A, Tenders M, et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10254):830-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31790-6.
- Dézi CA. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Ther.* 2016;23(3):e871-9. doi: 10.1097/MJT.0000000000000180.
- Amini N, Sarkaki A, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A, Badavi M. Protective effects of naringin and trimetazidine on remote effect of acute renal injury on oxidative stress and myocardial injury through Nrf-2 regulation. *Pharmacol Rep.* 2019;71(6):1059-66. doi: 10.1016/j.pharep.2019.06.007.
- Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, Chen Y, Dalal JJ, Danchin N, et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol.* 2019;293:39-44. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.063.
- Ma N, Bai J, Zhang W, Luo H, Zhang X, Liu D, et al. Trimetazidine protects against cardiac ischemia/reperfusion injury via effects on cardiac miRNA21 expression, Akt and the Bcl2/Bax pathway. *Mol Med Rep.* 2016;14(5):4216-22. doi: 10.3892/mmr.2016.5773.
- Li R, Tang X, Jing Q, Wang Q, Yang M, Han X, et al. The effect of trimetazidine treatment in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention for AMI. *Am J Emerg Med.* 2017;35(11):1657-61. doi: 10.1016/j.ajem.2017.05.024.
- Milinković I, Rosano G, Lopatin Y, Seferović PM. The Role of Ivabradine and Trimetazidine in the New ESC HF Guidelines. *Card Fail Rev.* 2016;2(2):123-9. doi: 10.15420/cfr.2016:13:1.
- Center for Public Health of Ukraine. Cardiovascular diseases are the main cause of death in Ukraine. Conclusions from the Global Burden of Disease Study 2019 [Internet]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2021. Available from: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-pri-china-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>.
- Khits AR. Coronary heart disease: diagnosis and treatment [Internet]. 2019. *Ukr Med J.* Available from: www.umj.com.ua/uk/novyna-163681-ishemichna-hvorobasertsa-diagnostika-ta-likuvannya.
- Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2018;39(23):2135-46. doi: 10.1093/eurheartj/ehy185.
- Bradley C, Berry C. Definition and epidemiology of coronary microvascular disease. *J Nucl Cardiol.* 2022;29(4):1763-75. doi: 10.1007/s12350-022-02974-x.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Unified Clinical Protocol for Primary, Secondary (Specialized) and Tertiary (Highly Specialized) Medical Care "Stable Coronary Heart Disease" [Internet]. 2021. Order No. 2857; 2021 Dec 23. Available from: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.
- Kupnovytska IG, Romanyshyn NM. Functional state of the cardiovascular system according to the results of bicycle ergometry and lipid blood composition in patients with stable coronary artery disease depending on the number of affected coronary arteries. *Achiev Clin Experimental Med.* 2019;(3):92-100. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10529.
- Marushko YV, Gishchak TV. Bicycle ergometry in practical medicine [Internet]. Specialized Medical Portal Health-ua.com. 2020. Available from: <https://health-ua.com/cardiology/mizdisciplinarni-problemi/61895-veloergo-metrya-upraktichnij-meditcin>.
- Song M, Chen FF, Li YH, Zhang L, Wang F, Qin RR, et al. Trimetazidine restores the positive adaptation to exercise training by mitigating statin-induced skeletal muscle injury. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(1):106-18. doi: 10.1002/jcsm.12250.
- Mehta PK, Quesada O, Al-Badri A, Fleg JL, Volgman AS, Pepine CJ, et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease. *Int J Cardiol.* 2022;348:1-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.12.013.

Стаття надійшла до редакції 02.10.2024. – Дата першого рішення 07.10.2024. – Стаття подана до друку 11.11.2024

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ В ЛІКУВАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ



Ефективний в терапії ішемічної хвороби серця



Виявляє виражену кардіопротекторну дію



Прискорює відновлення після важких соматичних патологій



Потужний антиоксидант і мембранопротектор



Нормалізує метаболізм в ішемізованому міокарді



Має виражену ноотропну дію

Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах та конференціях медичної тематики. Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів «Алакор» і «Цитоцерт».
Реєстраційне посвідчення № UA/18493/01/01
Реєстраційне посвідчення № UA/18404/01/01

Vascular microcalcification: diagnostic approach, statistical modeling, and the need for comprehensive management of children from the Ukrainian familial hypercholesterolemia registry

T. V. Marushko, T.V. Kurilina, Ye.-E. B. Kulchytska

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder that significantly increases the risk of cardiovascular disease (CVD) in children. The identification of early predictors of cardiovascular pathology is crucial for effective management. **The objective:** to develop a statistical model that significantly predicts the mGla protein level, a marker of vascular microcalcification, in children with FH by analyzing the relationships between dietary habits, health-related quality of life, physical activity energy expenditure, extended lipid profile, dp-uc MGP protein levels, and results from instrumental examinations. **Materials and methods.** Food habits, quality of life, energy expenditure for physical activity, lipid profiles, and dp-uc MGP protein levels were assessed in children from the Ukrainian FH registry. A multivariate regression model was developed to identify significant predictors of cardiovascular pathology, namely the level of the vascular microcalcification biomarker. **Results.** The regression model demonstrated that the predictors explained 91.01% of the variance ($R^2 = 0.91$; $p < 0.0001$). Age and cholesterol intake were significant predictors ($\beta = 19.16$; $p = 0.0039$ and $\beta = 0.70$; $p = 0.0013$, respectively). These results highlight the impact of chronic cholesterol exposure on cardiovascular health in children with HF. **Conclusions.** The study emphasizes the need for a comprehensive approach to the treatment of HF, combining medical and psychosocial support, to reduce the risk of cardiovascular complications in pediatric patients. **Keywords:** children, familial hypercholesterolemia, predictors of damage of the cardiovascular system, low-density lipoprotein, cholesterol.

Мікрокальцифікація судин: діагностичний підхід, статистичне моделювання та необхідність комплексного лікування дітей з Українського реєстру сімейних гіперхолестеринемій

T. V. Марушко, Т. В. Куріліна, Є.-Е. Б. Кульчицька

Сімейна гіперхолестеринемія (СГ) є генетичним захворюванням, що значно підвищує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) у дітей. Виявлення ранніх предикторів серцево-судинної патології є ключовим для ефективного лікування. **Мета дослідження:** розроблення статистичної моделі, яка значущо передбачає рівень білка mGla, маркера судинної мікрокальцифікації, у дітей із СГ шляхом аналізу взаємозв'язків між харчовими звичками, якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям, витратами енергії на фізичну активність, розширеним ліпідним профілем, рівнями білка dp-uc MGP та результатами інструментальних досліджень. **Матеріали та методи.** Дітям з українського реєстру СГ було проведено оцінку харчових звичок, якості життя, витрат енергії на фізичну активність, ліпідних профілів та рівнів білка dp-uc MGP. Для виявлення значущих предикторів серцево-судинної патології, а саме рівня біомаркера судинної мікрокальцифікації, було створено багатофакторну регресійну модель. **Результати.** Регресійна модель продемонструвала, що предиктори пояснюють 91,01% дисперсії ($R^2 = 0.91$; $p < 0.0001$). Значущими предикторами були вік та споживання холестерину ($\beta = 19,16$; $p = 0,0039$ та $\beta = 0,70$; $p = 0,0013$ відповідно). Ці результати підкреслюють вплив тривалого впливу холестерину на серцево-судинне здоров'я дітей із СГ. **Висновки.** Дослідження наголошує на необхідності комплексного підходу до лікування СГ, що поєднує медичну та психосоціальну підтримку, для зниження ризику серцево-судинних ускладнень у педіатричних пацієнтів. **Ключові слова:** діти, сімейна гіперхолестеринемія, предиктори ураження серцево-судинної системи, ліпопротеїди низької щільності, холестерин.

Familial hypercholesterolemia (FH) is a hereditary condition characterized by elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, significantly increasing the risk of early cardiovascular disease (CVD), even in children [1]. Early detection and management of cardiovascular pathology in pediatric FH patients are crucial to mitigating long-term health risks. Despite the availability of lipid-lowering therapies, understanding the interplay

between dietary habits, physical activity, and biochemical markers remains essential for comprehensive care.

The study by Jaminon (2020) and others [11] confirmed the level of mGla protein as an independent predictor of intimal and medial calcification, as well as a factor influencing arterial stiffness [10] and cardiovascular morbidity and mortality. One of the potential preventive measures against microcalcification is the use of vitamin

K2 (or menaquinone-7) [12], which is essential for the carboxylation of the mGla protein, thereby preventing the mineralization of the intima and media of blood vessels. The effective impact on involutional processes of microcalcification in the vascular wall has been demonstrated in animal models in vitro [13–20], whereas only a few studies in adult patients have been successful [21–24].

Literature data had shown that dietary habits, such as high intake of saturated fats and low intake of fruits and vegetables, can exacerbate LDL-C levels and contribute to atherosclerosis [1]. Physical activity, on the other hand, is known to improve lipid profiles and reduce cardiovascular risk through mechanisms such as enhanced endothelial function and reduced arterial stiffness [4, 5, 10]. Furthermore, biochemical markers such as apoB, which reflects the number of atherogenic particles, have been identified as significant predictors of cardiovascular events in both children and adults [1].

This study aims to comprehensively analyze the relationships between dietary habits, health-related quality of life, physical activity energy expenditure, extended lipid profile data, dp-uc MGP protein levels, and instrumental study findings, with the goal of developing a statistical model to predict the that significantly predicts the mGla protein level, a marker of vascular microcalcification, in children with FH. Understanding these relationships is critical, as they may provide insights into the multifactorial nature of cardiovascular disease development and help tailor preventative and therapeutic strategies for affected children.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study was conducted of pediatric patients from all regions of Ukraine who were seen in the Department of Cardiology at Kiev City Children’s Clinical Hospital #1 [26].

Inclusion criteria for the study were: a confirmed diagnosis of familial hypercholesterolemia for at least 6 months, age between 5 and 18 years, adherence to prescribed lipid-lowering therapy and an appropriate diet (CHILD-1), signed informed

consent by a child and parent(s) (or legal guardian(s)). Exclusion criteria were withdrawal of informed consent, age less than 5 years, interruption of lipid-lowering therapy >1 month, presence of an confirmed disease or condition other than FH that causes lipid metabolism disorders (diabetes mellitus, hypothyroidism, nephrotic syndrome, chronic kidney disease, primary cholangitis, obstructive jaundice, obesity, Cushing’s syndrome, pheochromocytoma and etc.); intake of medications that cause lipid metabolism disorders (amiodarone, thiazide diuretics, beta-blockers, glucocorticoids, estrogens, androgens, immunosuppressants, anticancer agents, antipsychotics, HIV-1 protease inhibitors, anticonvulsants, retinoids, growth hormones and others) [26].

118 children were assessed between January and December 2021. 15 of these met the inclusion criteria and agreed to participate in the study, with informed consent given by both the children and their parent(s) (or legal guardian(s)). 3 patients withdrew their informed consent [26].

Children with familial hypercholesterolemia were included in the patient group (hereinafter referred to as “Patients” or “FH group”) (n = 15). The Dutch Lipid Clinic Network criteria were used to establish the diagnosis of familial hypercholesterolemia [1].

The FH group children were mostly in the age range 5–17 years (55% boys and 45% girls). The control group consisted of healthy peers (n = 21, 47.7% girls and 52.3% boys). Subsequently, the children were stratified by age and sex. The following age groups were identified according to WHO guidelines: 5 to 9 years, 10 to 14 years, and 15 to 18 years. Both groups were representative of age and sex.

Additional clinical and demographic data related to the FH patients can be found in Table 1.

The overall clinical characteristics of the control group are detailed in Table 2.

Blood samples for measurement of biochemical parameters including total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) obtained by Friedewald’s formula [2], high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C),

Table 1

Clinical characteristics of children with FH at study enrollment (M±s)

Parameter	5–9 age group	10–14 age group	15–18 age group
Age (years)	7.0 ± 1.22	12.4 ± 1.14	16.0 ± 1.00
Weight (kg)	25.4 ± 9.84	40.6 ± 7.30	62.9 ± 13.34
BMI	17.0 ± 3.45	19.0 ± 2.75	20.7 ± 3.42
CHILD diet	prescribed	prescribed	prescribed
Anti-lipid therapy	dietary supplements (omega-3 fatty acid supplement)	statin or statin + ezetimibe	statin or statin + ezetimibe
Target LDL-C achieved	by 20% of group	by 60% of group	by 60% of group

Table 2

Overall clinical characteristics of the control group (M±s)

Parameter	5–9 age group, n = 5	10–14 age group, n = 8	15–18 age group, n = 8
Age (years)	6.60 ± 1.40	11.87 ± 1.45	16.25 ± 0.88
Weight (kg)	24.42 ± 5.78	46.35 ± 9.29	62.46 ± 20.32
BMI	18.34 ± 2.40	20.71 ± 5.67	20.31 ± 5.42

triglycerides (TG), apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipoprotein (a) were taken after at least 8 hours fasting. Non-high-density (non-HDL-C) cholesterol was calculated TC minus HDL-C. Remnant cholesterol (rC) calculated from the standard lipid profile as TC minus LDL-C minus HDL-C. Subjects' blood plasma was also used to quantify the inactive dephosphorylated-uncarboxylated (dp-uc) isoform of matrix Gla protein (IDS-iSYS InaKtif MGP® UK) on the IDS-iSYS Multi-Discipline Automated System. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and Ukrainian laws governing research on human subjects [26].

Statistical analysis

The auxological parameters (body weight, height, body mass index (BMI)) in the surveyed children were obtained by routine anthropometry. Electrocardiography (ECG) and echocardiography were performed on all subjects according to standard protocols to evaluate their cardiac function and structure.

The KINDL® questionnaire [3] and the Child/Youth Physical Activity Questionnaire (C(Y)PAQ) [4] were used to establish quality-of-life and physical activity levels, respectively.

The KINDL® is a comprehensive tool for assessing health-related quality of life in children and young people aged 3 years and over. The KINDL® consists of 24 Likert scale items related to six modules: physical well-being, emotional well-being, self-esteem, family, friends and daily activities (school or kindergarten). The subscales of these six modules were combined to produce an overall score. Participants answered questions on a 5-point Likert scale (0 – never, 1 – rarely, 2 – sometimes, 3 – often and 4 – always). All subscales were then converted into scores from 0 to 100, where higher scores corresponded to a better quality-of-life index. Age-specific versions consider the changes in the quality-of-life dimensions in the course of child development [26].

The Child Physical Activity Questionnaire (CPAQ) was administered to the youngest group (ages 5–9) and completed with partial parental help. The CPAQ questionnaire assesses the type, frequency and duration of physical activity and sedentary behaviour over the past 7 days. The Youth Physical Activity Questionnaire (YPAQ) was used among older children (10–14 years and 15–18 years). This tool allows to determine the frequency and duration of 47 different activities on both weekdays and weekends during the past week. As such, the YPAQ assesses the mode, frequency and duration of physical activity and sedentary behaviour across all parameters, including school hours and free time over the past 7 days. Estimates of energy expenditure for physical activity were derived from the CPAQ and YPAQ questionnaires. The calculation was based on the formula [4] used to estimate daily PAEEq, according to accepted metabolic equivalent of task (MET) values [5]. PAEEq levels were assessed according to the Sessa classification [6] as follows:

- Low: <2,100 kilojoules per week (kJ/wk)
- Low intermediate: 2,100–4,199 kJ/wk
- Intermediate: 4,200–8,399 kJ/wk
- Upper intermediate: 8,400–12,599 kJ/wk
- High: ≥12,600 kJ/wk [26]

Children with familial hypercholesterolemia included in the study were interviewed using an adapted Food Frequency Questionnaire (FETA, FFQ EPIC Tool for Analysis® University of Cambridge) [7]. The interview was conducted with parents present as it was requested by all patients.

The FFQ EPIC Tool for Analysis® University of Cambridge food frequency questionnaire is designed to measure the participant's usual food intake during the previous year. The main part of the questionnaire contains a list of the 130 most frequently and infrequently consumed food items. For each item on the list, participants are asked to indicate their usual frequency of consumption by selecting one of nine frequency categories. Categories range from "never" or "less than once a month" to "6+ times a day". Portions are reported in units or usual portions (e.g., one apple, one slice of bread) or in household measures (e.g., glass, cup, spoon). Each item in the questionnaire was assigned an average portion size (this portion size is the same for all participants, regardless of their gender or age). The input data were processed in FETA® University of Cambridge [7, 27].

Extended lipid profile data (TC, LDL-C, HDL-C, VLDL-C, triglycerides, rC, non-LDL-C, apoA1, apoB, lipoprotein (a)) and dp-uc matrix Gla protein level were analyzed with SAS® OnDemand for Academics (SAS Institute Inc, North Carolina, USA). Data were assumed to be normally distributed (verified analytically by Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, and graphically by Q-Q plot). Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

The interpretation of the results was based on the strength of the association, derived from the obtained Pearson correlation coefficient [8]. After analyzing the correlation matrix, all possible combinations of variables were considered to identify potential patterns and interactions. Based on the correlation matrix and the analysis of all variable combinations, a thorough selection of variables for further analysis was conducted. The variables were chosen based on their correlation strength, statistical significance, and relevance to the study's objectives. Using logistic regression analysis, the relationship between mGla protein levels and the presence of a familial hypercholesterolemia diagnosis was investigated. The model's effectiveness was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve.

A stepwise multiple linear regression analysis was conducted to determine which variables significantly predict the mGla protein variable in both the FH and comparison groups, followed by an evaluation of the model's effectiveness.

RESULTS AND DISCUSSION

In children from the Ukrainian Familial Hypercholesterolemia Registry, there is a clear association between the presence of FH and elevated blood plasma levels of mGla protein. This marker of arterial media microcalcification is significantly higher in pediatric patients with familial hypercholesterolemia across all age groups compared to the control group. Complete data on the lipid profile and dp-uc MGP levels of children in both the patient and control groups can be found in our previous research paper (Marushko et al., 2022) [9]. Therefore, the measurement of mGla protein may be used as a marker of vascular microcalcification [10], regardless of etiology.

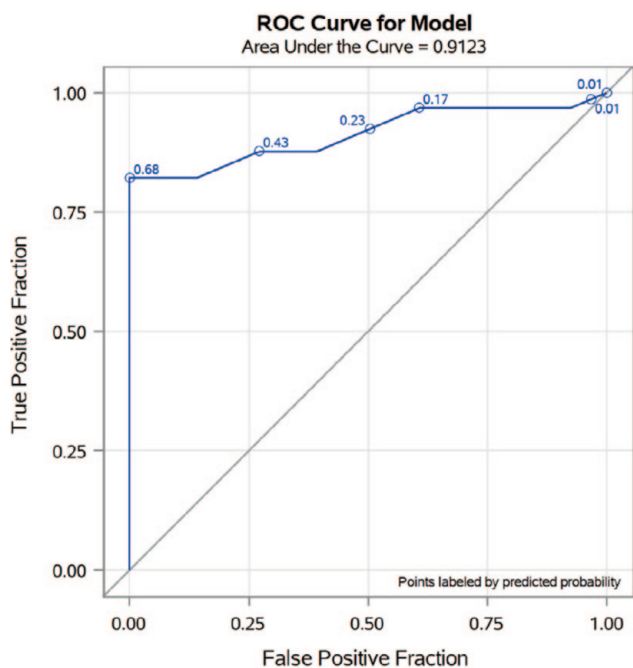


Figure 1. ROC Curve of the Model. Area Under the Curve (AUC) = 0.912

The association between mGla protein levels and the diagnosis of familial hypercholesterolemia was investigated using logistic regression analysis. The performance of the model was assessed using the ROC curve. The area under the curve (AUC) was calculated to be 0.912, which indicates a high level of discriminative ability (Figure 1).

The optimal cut-off point for the mGla protein level, determined by maximizing the Youden index (Youden

$J = 0.680$), was 751.49 pmol/L, which provided the best balance between sensitivity (82.17%) and specificity (85.87%) (Figure 2). These results suggest that the mGla protein biomarker may be a useful predictor of intimal and medial calcification in patients with familial hypercholesterolemia.

In the present study, as in the study by Shroff [25], no association was found between the level of mGla protein and the Doppler sonographic measurements of major blood vessels. In all the studied children with FH, blood pressure indicators were also within the 50th–70th percentiles, further confirming the subclinical nature of vascular damage in our patients with FH and the importance of laboratory diagnostics for identifying such patients [9].

In the analysis of the correlation matrix in children with FH, partial Pearson correlation controlling for weight revealed a moderate negative association between age and systolic blood pressure ($r = -0.67$; $p = 0.04$), and a strong positive association between age and mGla protein levels ($r = 0.76$; $p = 0.01$). It is important to note that this correlation is partial, with weight control, which enhances the reliability of the result. After controlling for age, a moderate positive correlation was found between body mass and systolic blood pressure ($r = 0.69$; $p = 0.03$), and a strong positive correlation was found between body mass and carotid intima-media thickness ($r = 0.72$; $p = 0.02$). The correlations between the variables after controlling for age and body mass are presented in Table 3.

A multiple linear regression analysis was conducted to determine whether age and cholesterol intake according to FFQ® data significantly predict the mGla protein variable in children with FH.

The fitted regression model was as follows: $mGla \text{ protein level} = 593.65 + 19.16 * (\text{age}) + 0.70 * (\text{cholesterol intake})$. The regression model indicated that the predictors

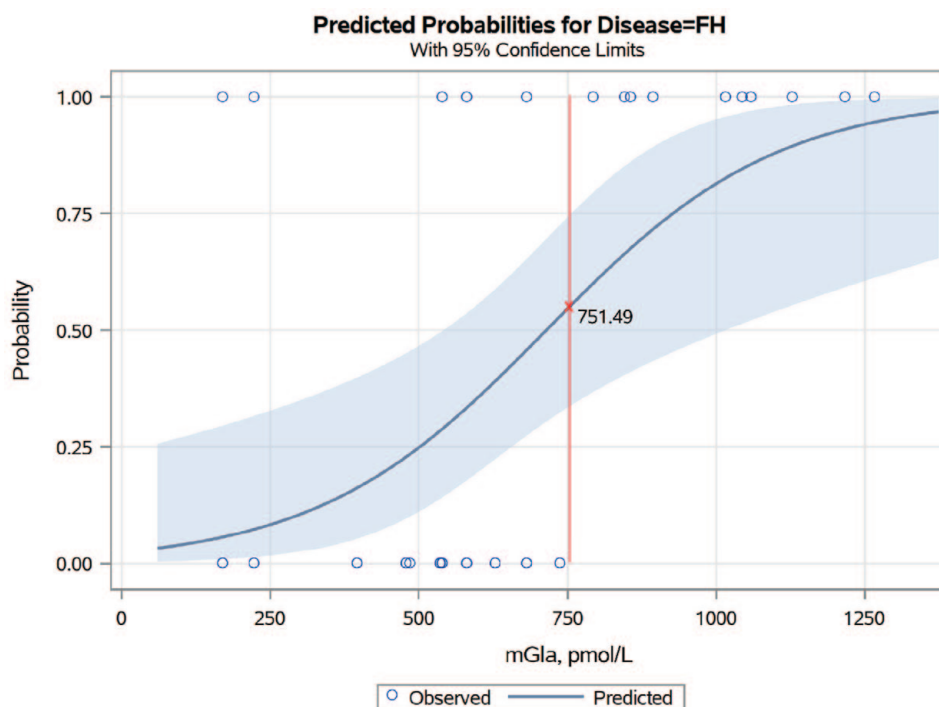


Figure 2. Graph of predicted probability of FH diagnosis based on logistic regression analysis and ROC analysis using mGla protein level (pmol/L) as a predictor

Table 3

Correlations between clinical variables and health or dietary outcomes after controlling for age and body mass in children with FH from Ukrainian FH registry

Variable A	Variable B	Pearson correlation (r) and significance (p)
apoB level	KINDL® questionnaire segment "Physical Well-being"	r = 0.92; p < 0.01
matrix Gla protein levels	FFQ® cholesterol intake	r = 0.94; p < 0.01
Ejection fraction	Average daily energy intake (kcal)	r = 0.83; p = 0.01
Ejection fraction	KINDL® questionnaire segment "Self-esteem"	r = -0.89; p < 0.01
Left atrial volume indexed to BSA (LAVI)	HDL levels	r = -0.76; p = 0.02
Average daily energy intake (kcal)	Fractional shortening (%)	r = 0.78; p = 0.02
Average daily energy intake (kcal)	Total cholesterol levels	r = -0.77; p = 0.02
rC	KINDL® questionnaire segment "Physical Well-being"	r = -0.86; p < 0.01
Plasma triglycerides	KINDL® questionnaire segment "Physical Well-being"	r = -0.83; p = 0.01
Mitral E/A ratio	KINDL® overall health-related quality of life score	r = 0.82; p = 0.01

explained 91.01% of the variance, and a significant collective effect was found, $F = 46.56$; $p < 0.0001$; $R^2 = 0.91$. The individual predictors resulted in age ($\beta = 19.16$; $t = 4.23$; $p = 0.0039$) and cholesterol intake ($\beta = 0.70$; $t = 5.13$; $p = 0.0013$). No similar dependency was observed in the control group. It can be asserted that in our sample of children with FH, exposure to elevated cholesterol levels over a longer period is significantly associated with higher levels of the vascular calcification marker, mGla protein (Figure 3). Therefore, with age, in children from the Ukrainian familial hypercholesterolemia registry, prolonged cholesterol exposure may be linked to a greater risk of vascular calcification.

The regression model also showed that the predictor of FFQ® cholesterol intake significantly predicted the variable KINDL® "Self-Esteem" in our sample of children

with FH. The model explained 49.55% of the variance, and a significant collective effect was found, $F = 9.84$; $p = 0.01$; $R^2 = 0.49$. This suggests that nearly half of the variation in self-esteem levels can be attributed to cholesterol intake. No such relationship was observed in the control group, which may indicate a unique effect of cholesterol intake on the psychosocial well-being of children with FH.

CONCLUSIONS

This study confirmed that the vascular microcalcification marker mGla protein is correlated with the presence of FH, highlighting its important role in diagnosing arterial stiffness and managing these patients.

At the level of 751.49 pmol/L, dp-uc MGP stratifies FH patients from healthy peers with a sensitivity of 82.17% and a specificity of 85.87%. The effectiveness of the developed regression model ($R^2 = 0.91$; $p < 0.0001$) emphasizes the significance of age and cholesterol intake as predictors of elevated mGla protein levels.

Furthermore, the study results suggest the potential use of mGla protein for risk stratification and the development of preventive strategies to avoid vascular wall microcalcification.

These findings indicate the need for additional research to further explore and validate the predictors of cardiovascular lesions and vascular microcalcification in pediatric patients with FH. Further studies are essential to deepen our understanding and refine the statistical models in this area.

Additionally, the study results highlight the necessity of a comprehensive approach to treating patients with FH, which involves not only controlling biochemical parameters but also paying attention to their psychosocial state. Given the complexity of the disease's pathogenesis, it is essential to integrate medical treatment with psychosocial support, including dietary counseling, psychological care, and social adaptation. Thus, monitoring mGla protein levels, alongside a comprehensive approach, could become a vital tool in reducing cardiovascular morbidity and mortality among children with FH.

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

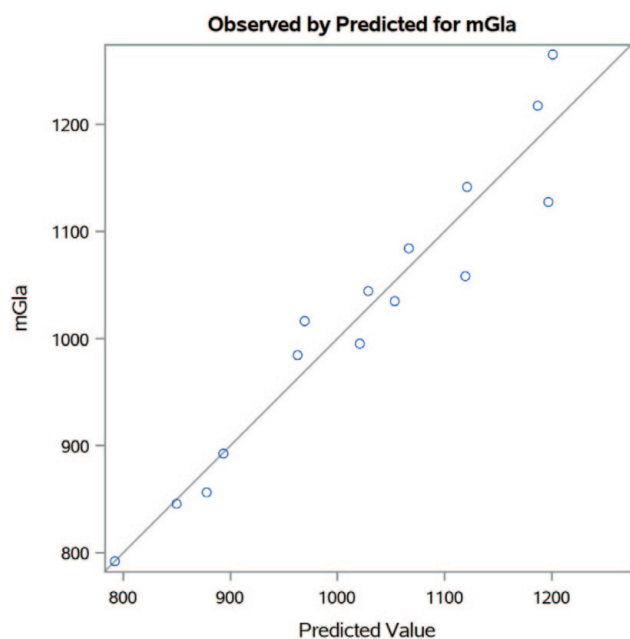


Figure 3. Regression model with predictors significantly predicting dp-uc MGP in children with FH

Information about authors

Marushko Tetiana V. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* tetiana.marushko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0442-2695

Kurilina Tetiana V. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* kurilina.neo@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3828-2173

Kulchytska Yeve-Emiliia B. – MD, PhD, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* evaemiliakulchytska@nuozu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-4910-8234

Відомості про авторів

Марушко Тетяна Вікторівна – д-р. мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail:* tetiana.marushko@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0442-2695

Куріліна Тетяна Валеріївна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail:* kurilina.neo@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3828-2173

Кульчицька Єва-Емілія Богданівна – канд. мед. наук, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail:* evaemiliakulchytska@nuozu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-4910-8234

REFERENCES

- Balder JW, Lansberg PJ, Hof MH, Wiegman A, Hutten BA, Kuivenhoven JA. Pediatric lipid reference values in the general population: The Dutch lifelines cohort study. *J Clin Lipidol.* 2018;12(5):1208-16. doi: 10.1016/j.jacl.2018.05.011.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
- Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Qual Life Res.* 1998;7(5):399-407. doi: 10.1023/a:1008853819715.
- Corder K, van Sluijs EMF, Wright A, Whincup P, Wareham NJ, Ekelund U. Is it possible to assess free-living physical activity and energy expenditure in young people by self-report? *Am J Clin Nutr.* 2009;89(3):862-70. doi: 10.3945/ajcn.2008.26739.
- Harrell JS, McMurray RG, Baggett CD, Pennell ML, Pearce PF, Bangdiwala SI. Energy costs of physical activities in children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(2):329-36. doi: 10.1249/01.mss.0000153115.33762.3f.
- Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee I-M. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard alumni health study. *Circulation.* 2000;102(9):975-80. doi: 10.1161/01.cir.102.9.975.
- Mulligan AA, Luben RN, Bhaniani A, Parry-Smith DJ, O'Connor L, Khawaja AP, et al. A new tool for converting food frequency questionnaire data into nutrient and food group values: FETA research methods and availability. *BMJ Open.* 2014;4(3):e004503. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004503.
- Kent State University. LibGuides: SPSS tutorials: Pearson Correlation [Internet]. 2013. Available from: <https://libguides.library.kent.edu/SPSS/PearsonCorr>.
- Marushko TV, Kurilina TV, Kulchytska Y-EB. Lipid profile peculiarities and matrix Gla protein concentration in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Modern Pediatr Ukr.* 2022;128(8):12-20. doi: 10.15574/sp.2022.128.12.
- Zanoli L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, et al. Arterial stiffness in the heart disease of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):918-28. doi: 10.1681/ASN.2019020117.
- Jaminon AMG, Dai L, Qureshi AR, Evenepoel P, Ripsweiden J, Söderberg M, et al. Matrix Gla protein is an independent predictor of both intimal and medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):6586. doi: 10.1038/s41598-020-63013-8.
- Yan Q, Zhang T, O'Connor C, Barlow JW, Walsh J, Scalabrino G, et al. The biological responses of vitamin K2: A comprehensive review. *Food Sci Nutr.* 2023;11(4):1634-56. doi: 10.1002/fsn.3213.
- Sweatt A, Sane DC, Hutson SM, Wallin R. Matrix Gla protein (MGP) and bone morphogenetic protein-2 in aortic calcified lesions of aging rats. *J Thromb Haemost.* 2003;1(1):178-85. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00023.x.
- Cranenburg E, Koos R, Schurgers L, Magdeleyns E, Schoonbrood T, Landewé R, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost.* 2010;104(10):811-22. doi: 10.1160/th09-11-0786.
- Schurgers LJ, Teunissen KJF, Knapen MHJ, Kwajtaal M, van Diest R, Appels A, et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix γ -carboxylglutamic acid (gla) protein: Undercarboxylated matrix gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(8):1629-33. doi: 10.1161/01.atv.0000173313.46222.43.
- Bjorklund G, Svanberg E, Dadar M, Card DJ, Chirumbolo S, Harrington DJ, et al. The role of matrix Gla protein (MGP) in vascular calcification. *Curr Med Chem.* 2020;27(10):1647-60. doi: 10.2174/0929867325666180716104159.
- Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: A preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):568-75. doi: 10.2215/cjn.07081009.
- Roumeliotis S, Dounousi E, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Association of the inactive circulating matrix Gla Protein with vitamin K intake, calcification, mortality, and cardiovascular disease: A review. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):628. doi: 10.3390/ijms20030628.
- Neradova A, Schumacher SP, Hu-beek I, Lux P, Schurgers LJ, Vervloet MG. Phosphate binders affect vitamin K concentration by undesired binding, an in vitro study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):149. doi: 10.1186/s12882-017-0560-3.
- Ceccherini E, Cecchetti A, Gisone I, Persiani E, Morales MA, Vozzi F. Vascular calcification: In vitro models under the magnifying glass. *Biomed.* 2022;10(10):2491. doi: 10.3390/biomed10102491.
- El Shinnawy H, Elsaid T, Farid S, Shamseldin A, Ibrahim S, Elsharabasy R. MO789: The effect of oral vitamin K2 versus K1 on vascular calcification in hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(3):i568. doi: 10.1093/ndt/gfac080.026.
- Caluwe R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(7):1385-90. doi: 10.1093/ndt/gft464.
- Vlasschaert C, Goss CJ, Pilkey NG, McKeown S, Holden RM. Vitamin K supplementation for the prevention of cardiovascular disease: Where is the evidence? A systematic review of Controlled Trials. *Nutrients.* 2020;12(10):2909. doi: 10.3390/nu12102909.
- Vermeer C, Drummen NEA, Knapen MHJ, Zandbergen FJ. Undercarboxylated matrix gla protein as a biomarker in cardiovascular disease: Applications for research and for routine diagnostics. In: *Biomarkers in Cardiovascular Disease.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2015, p. 1-17.
- Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G, et al. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(10):3263-71. doi: 10.1093/ndt/gfn226.
- Kulchytska Ye-EB, Marushko TV, Kurilina TV. Health-related quality of life and physical activity in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Modern Pediatr Ukr.* 2023;130(2):24-31. doi: 10.15574/SP.2023.130.24.
- Marushko T, Kurilina T, Kulchytska Y-E. Impact of the Cardiovascular Health Integrated Lifestyle Diet on nutritional profile and dietary compliance in Ukrainian pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Child Health.* 2022;17(8): 374-81. doi: 10.22141/2224-0551f.17.8.2022.154.

Стаття надійшла до редакції 23.08.2024. – Дата першого рішення 28.08.2024. – Стаття подана до друку 04.10.2024

Астма і COVID-19 у дітей

О. О. Речкіна, В. О. Стриж, С. М. Руденко

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Стаття присвячена огляду наукових публікацій, які описують вплив та віддалені наслідки COVID-19 на бронхіальну астму (БА) у дітей. Пандемія COVID-19 викликала дискусії у науковому співтоваристві. Після оголошення пандемії COVID-19 багато країн запровадили заходи громадського здоров'я, спрямовані на обмеження поширення SARS-CoV-2, що вплинуло також на розповсюдження інших респіраторних вірусів, які мають подібні шляхи передачі. Відомо, що протягом періоду COVID-19 частота звернень до лікаря з приводу БА у дітей значно знизилася. Також зафіксовано зниження рівня госпіталізацій через загострення БА у 2020–2022 рр. Проте результати досліджень різних авторів щодо зв'язку між БА та госпіталізацією серед дітей із COVID-19 дали неоднозначні результати. Основні причини зниження частоти загострень БА та покращення контролю за перебігом хвороби в період COVID-19 пов'язують із зменшенням впливу алергенів навколишнього середовища, підвищення прихильності до лікування та зниження ризику інших респіраторних вірусних інфекцій. Проте після зняття карантинних обмежень зафіксовано зростання частоти госпіталізацій та погіршення контролю за захворюванням у зв'язку із збільшенням кількості випадків загострень БА. Епідемія COVID-19 була значним стимулом розвитку телемедицини, однак неможливо замінити особисті візити для фізичних оглядів і певних тестів, які є критичними при БА. Обстеження дітей після COVID-19 у низці досліджень не продемонструвало змін за даними функції зовнішнього дихання. Однак у частини пацієнтів з БА відзначали зміни за даними спірометрії та необхідність зміни лікування, що вказує на те, що SARS-CoV-2, як і інші респіраторні віруси, може погіршити контроль БА. На сьогодні віддалені наслідки COVID-19 у дітей і підлітків залишаються недостатньо вивченими та охарактеризованими. Сучасна література представляє кілька переконливих факторів ризику розвитку тривалого COVID-19 у педіатричній популяції. На жаль, до сьогодні немає однозначних даних щодо впливу SARS-CoV-2 на перебіг БА у дітей. Тому подальше дослідження віддалених наслідків перенесеної коронавірусної інфекції у дітей з БА є критично важливим.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, COVID-19, постковідний синдром.

Asthma and COVID-19 in children

О. О. Rechkina, V. O. Stryzh, S. M. Rudenko

The article is devoted to a review of scientific publications that describe the impact and long-term outcomes of COVID-19 on bronchial asthma (BA) in children. The COVID-19 pandemic has sparked debate in the scientific community. After the declaration of the COVID-19 pandemic many countries implemented public health measures aimed at limiting the spread of SARS-CoV-2, which also affected the prevalence of other respiratory viruses with similar transmission ways. It is known that during the period of COVID-19 the frequency of visits to the doctor of the children with BA has decreased significantly. A decrease in the level of hospitalizations due to exacerbation of BA in 2020–2022 was also determined. However, the results of studies by different authors regarding the relationship between BA and hospitalization among children with COVID-19 are controversial. The main reasons for reducing the frequency of asthma exacerbations and improving the control of the course of the disease during the period of COVID-19 are associated with a decrease allergens' influence, an increase in adherence to treatment, and a decrease in the risk of other respiratory viral infections. However, after the quarantine restrictions were lifted, an increased frequency of hospitalizations and deterioration of disease control due to an increased number of exacerbations of asthma was determined. The COVID-19 epidemic has been a significant stimulus for the development of telemedicine, but there is no substitute for person visits for physical examinations and certain tests that are critical in BA. The results of some studies did not show changes in external respiratory function data during the examination of children after COVID-19. However, changes in spirometry data and the need to change treatment were observed in some patients with asthma, indicating that SARS-CoV-2, like other respiratory viruses, may impair asthma control. To date, the long-term outcomes of COVID-19 in children and adolescents remain insufficiently studied and characterized. The current literature presents several compelling risk factors for the development of persistent COVID-19 in the pediatric population. Unfortunately, to date there is no clear data on the impact of SARS-CoV-2 on the course of BA in children. Therefore, further research into the long-term outcomes of the coronavirus infection in children with BA is critically important.

Keywords: bronchial asthma, children, COVID-19, post-covid syndrome.

У березні 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила COVID-19 пандемією [6]. Для запобігання подальшому поширенню вірусу багато країн запровадили заходи громадсько-

го здоров'я, такі як закриття навчальних закладів, обов'язковий карантин, обмеження на перебування в громадських місцях та засоби індивідуального захисту. Зазначені заходи вплинули також на поширеність

інших респіраторних вірусів, що мають подібні шляхи передачі.

Проведений мета-аналіз продемонстрував високу поширеність риновірусу (RV) та респіраторно-синцитіального вірусу (RSV) у дітей віком до 12 років під час пандемії COVID-19, тоді як метапневмовірус мав найнижчу поширеність. Найбільша поширеність RV пояснюється недостатнім ефектом соціального дистанціювання на передачу риновірусу людині [2]. На початку пандемії та із запровадженням заходів з інфекційного контролю спостерігалось зниження активності RSV, але послаблення заходів у 2021 р. супроводжувалося значним зростанням частоти виникнення респіраторно-синцитіальної інфекції.

Численні тривалі дослідження продемонстрували зв'язок між гострими захворюваннями, пов'язаними зі свистячим диханням у дитинстві в результаті інфікування риновірусом або респіраторно-синцитіальним вірусом і подальшим прогресуванням до бронхіальної астми (БА) в дитинстві та підлітковому віці [39, 40].

Зміни поширеності RSV на фоні пандемії дають рідкісну можливість краще зрозуміти вплив на дихальну систему та імунологічну відповідь на RSV і дослідити пов'язані механізми виникнення та прогресування БА у дітей [4]. Так, у дослідженні D. Gashgarey та співавт. [5] виявлено значні зміни в результатах, пов'язаних із RSV після COVID-19, включаючи зниження рівня госпіталізації і меншу потребу у вентиляції легень.

Зараження SARS-CoV-2 може спричинити важке запалення легень і тривалі респіраторні симптоми. Тому дослідники вирішили визначити роль інфекції SARS-CoV-2 як фактора ризику розвитку БА у дітей.

Для оцінювання впливу інфекції SARS-CoV-2 на ризик розвитку БА було проведено дослідження за участі 27 423 дітей віком від 1 до 16 років [4]. Згідно з отриманими даними, позитивний результат полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) SARS-CoV-2 не асоціювався з новим діагнозом БА у дітей протягом 18-місячного періоду спостереження. Водночас такі фактори ризику БА у дітей, як харчова алергія, алергічний риніт, передчасні пологи, були підтверджені.

Щодо впливу SARS-CoV-2 на перебіг та прояви БА у дітей на сьогодні існують протилежні дані. SARS-CoV-2 майже не виявляли у дітей із загостренням БА, госпіталізованих під час пандемії COVID-19, а перший позитивний випадок було виявлено лише в лютому 2022 року. Цей результат продемонстрував, що SARS-CoV-2 майже не викликає загострення БА у дітей. Так, аналіз випадків госпіталізації дітей із загостренням БА до та після початку пандемії COVID-19 довів значне зниження кількості госпіталізацій у 2020–2022 рр., що пов'язували із вжитими протиепідемічними заходами [11, 37].

Результати дослідження Y. Won та співавт. продемонстрували, що протягом періоду до COVID-19 частота звернень по невідкладну медичну допомогу з приводу БА у дітей знизилася на 73,8% в період лютого-грудня 2018, 2019 та 2020 р. [38].

Такі результати пояснюють карантинними заходами, що обмежують передачу вірусних інфекцій та зменшують можливий вплив зовнішніх алергенів. Також батьки мінімізували відвідування медичних закладів через

страх зараження SARS-CoV-2, що сприяло зменшенню передачі респіраторних вірусів. З іншого боку, страх погіршення контролю БА та подальша необхідність звернення по невідкладну допомогу сприяли підвищенню прихильності до лікування [32]. Тому основні причини зниження частоти загострень БА та покращення контролю за перебігом хвороби в епоху COVID-19 включали зменшення впливу алергенів навколишнього середовища, підвищення прихильності до лікування і зниження ризику інших респіраторних вірусних інфекцій [12].

Після карантину та обмежень у сфері охорони здоров'я, що були пов'язані з пандемією COVID-19, кількість інфекцій дихальних шляхів значно зросла в усьому світі. Так, за даними дослідження N. Maison та співавт., у 2022 р. спостерігалось подвоєння кількості виявлених респіраторних вірусів порівняно з 2021 р. та чотириразове збільшення кількості виявлених епізодів респіраторних вірусних інфекцій порівняно з 2019 р. [3]. Водночас зафіксовано розширення спектра вірусів, що було ідентифіковано. Починаючи з 2021 р., випадки зараження декількома вірусами траплялися частіше, ніж у допандемічні роки, особливо у дітей молодшого віку (2019 р. проти 2022 р.; $p < 0,01$). Це спричинило значний тиск на заклади охорони здоров'я, що супроводжувалось збільшенням вторинних хронічних респіраторних захворювань, спричинених вірусами, таких як БА [3].

Результати досліджень щодо зв'язку між БА та госпіталізацією серед дітей із COVID-19 продемонстрували неоднозначні результати. Так, було зафіксовано збільшення випадків важких загострень БА, які вимагають госпіталізації у відділення інтенсивної терапії у 2021 р., що було пов'язано із зростанням частоти вірусних інфекцій після карантину та не мало зв'язку із забрудненням повітря та концентрацією пилку [13, 19].

Ретельний багатофакторний аналіз ризику виникнення COVID-19 у дітей підтвердив сукупний вплив таких факторів, як житлове середовище, наявність цвілі та вологи, а також бронхіт в анамнезі [22]. Поширеність COVID-19 у досліджуваній групі дітей не залежала від наявності БА, тоді як вірус SARS-CoV-2 був більш поширеним при будь-якому діагнозі бронхіту коли-небудь і наявності хронічного кашлю.

Застосування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) асоціювалося зі зниженим ризиком захворювання на COVID-19 [31]. БА середнього та важкого ступеня, відсутність контролю над БА і молодший вік не були значущими факторами ризику зараження COVID-19.

У дослідженні N. Rudsenske та співавт., що мало на меті з'ясувати, чи пов'язані у дітей з тяжким перебігом COVID-19 atopічний дерматит, БА і алергічний риніт, виявлено збільшення кількості госпіталізацій, тривалості перебування та необхідність проведення інтенсивної терапії в популяції з atopією, але результати щодо смертності та розвитку мультисистемного запального синдрому у дітей (MIS-C) були однакові [14]. Хоча абсолютний ризик критичного захворювання на COVID-19 у дітей і підлітків без супутніх захворювань є відносно низьким, наявність одного або кількох супутніх захворювань була пов'язана з помітно підвищеним ризиком [21].

Також виявлено кореляцію між тяжкістю симптомів COVID-19 і БА та перебігом захворювання [10].

Було припущено, що COVID-19 може спричиняти напади БА, яка може впливати на перебіг COVID-19.

У дослідженні S. Tong та співавт. проаналізовано імунітет до SARS-CoV-2 у дітей з БА та виявлено знижену сероконверсію, кількість антитіл і нейтралізацію вірусу SARS-CoV-2 після інфікування або вакцинації у дітей з atopічною астмою або високим рівнем специфічних IgE, особливо до пилових кліщів [23]. Це дозволило авторам зробити висновок, що механізми, які лежать в основі atopічної та неatopічної астми, можуть ускладнювати розвиток пам'яті про інфекцію SARS-CoV-2 або вакцинації та призводити до більш високого ризику повторної інфекції у цих дітей.

Під час аналізу важких або критичних випадків залежно від мутації COVID-19 виявлено більш високий рівень госпіталізації під час періоду Дельта, ніж під час періоду Омикрон. У період Омикрон збільшилася кількість госпіталізацій внаслідок пневмонії та крупу, а також зросла ймовірність госпіталізації через неврологічні прояви. Ризик тяжкого перебігу COVID-19 був високим у дітей із кількома складними хронічними захворюваннями в обидва періоди та з ожирінням чи БА під час Дельта [20].

Під час пандемії пацієнтам з БА довелося орієнтуватися на потенційний ризик зараження SARS-CoV-2 та зважувати користь відвідувань медичних закладів. Це сприяло швидкому поширенню телемедицини та віртуального охоплення, а також модифікації невідкладної та контролюючої терапії. Згідно з дослідженням J. R. McConneгу та співавт., під час пандемії кількість звернень з приводу загострень БА зменшилася на 63–89% порівняно з контрольними групами до карантину, що є непропорційним для частки відвідувань невідкладної допомоги з усіх причин [15]. Телемедицина дозволила здійснювати дистанційний моніторинг цих груп пацієнтів, збільшити дотримання вимог самоконтролю вдома та зробити акцент на освіті пацієнтів. Крім того, пандемія підкреслила важливість проактивного лікування БА. Очевидно, що пандемія SARS-CoV-2 змінила значення різних компонентів системи охорони здоров'я, що зумовило необхідність інноваційних підходів до моніторингу та навчання пацієнтів [16].

Відсоток пов'язаних із БА телемедицини візитів досяг піку на початку пандемії, склавши 74,3% відвідувань, а потім знизився до 13,6% у 2022 р. При цьому відносний час до першого відвідування відділення невідкладної допомоги чи госпіталізації не відрізнявся між пацієнтами, що мали телемедицину допомогу та тими пацієнтами, що не мали жодної телемедициної консультації [17]. Також телемедицина була ефективною для спостереження за пацієнтами з важкою БА [24].

Європейською академією алергології та клінічної імунології (EAACI) опубліковано документ щодо телемедицини з особливим акцентом на алергічні захворювання та БА. В документі обговорюються переваги та ризики телемедицини, однак зазначається неможливість повної заміни особистих візитів для фізичних оглядів і певних тестів, які є критичними при БА та алергії [18].

Поточні рекомендації Глобальної ініціативи з астми (GINA) насамперед полягають у продовженні прийманні ліків у попередньому об'ємі для контролю БА [36]. У випадку погіршення контролю чи появи

симптомів БА на фоні COVID-19 рекомендовано застосування індивідуального плану дій щодо БА та використання стандартних ліків для полегшення симптомів. Інші запобіжні заходи включають перегляд правильної техніки інгаляції, уникнення відомих тригерів БА, фізичне дистанціювання та регулярну гігієну рук.

Незважаючи на зниження частоти візитів та дані щодо покращення контролю за перебігом БА в цілому, якість життя дітей із цим захворюванням під час епідемії погіршилася. Виявлено зниження загального бала за опитувальником якості життя при астмі у дітей (PAQLQ) порівняно з рівнем до епідемії. Фактори впливу змінилися під час епідемії, з більшим акцентом на сімейне оточення. Майбутні стратегії втручання повинні брати до уваги розвиток взаємодії між дітьми та факторами навколишнього середовища [25].

Значна кількість пацієнтів, що перенесли інфекцію COVID-19, можуть скаржитися на симптоми, пов'язані з хворобою, протягом тижнів або місяців після зараження SARS-CoV-2. Постковідний синдром включає стійкі симптоми, що можуть бути наслідком залишкового запалення, пошкодження органів, неспецифічних наслідків госпіталізації або впливу на вже існуючий стан здоров'я, проте на сьогодні механізми виникнення недостатньо вивчені [41].

За результатами систематичного огляду і мета-аналізу D. Каупера та співавт., що мали на меті узагальнити фактори ризику тривалого перебігу COVID-19 у педіатричній популяції, було проаналізовано 16 обсерваційних досліджень (n = 46 262) і 19 факторів ризику [28]. З помірною достовірністю доказів вік, алергічний риніт, ожиріння, попередні респіраторні захворювання, госпіталізація, важкий COVID-19, ймовірно, пов'язані з підвищеним ризиком тривалого COVID-19. Жіноча стать, БА, супутні захворювання та хвороби серця можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком тривалого COVID-19, а представники азійської та чорної раси – зі зниженим ризиком тривалого COVID-19.

Результати інших досліджень продемонстрували, що алергічні захворювання впливають на тривалість і силу кашлю у дітей із COVID-19 [29], а у пацієнтів з БА частіше розвиваються стійкі симптоми у вигляді кашлю після COVID-19 [30].

За результатами дослідження F. Liew та співавт., у 657 учасників через ≥ 3 міс після госпіталізації, які мали принаймні один тривалий симптом COVID-19, виявлено підвищення маркерів мієлоїдного запалення та активацію комплементу, що пов'язано з тривалим COVID-19 [27].

Також було визначено три чіткі кластери пацієнтів із постковідним синдромом, що характеризувалися різною кількістю симптомів, важкістю перебігу SARS-CoV-2 та супутньою патологією [26]. Ця кластеризація може допомогти у виборі найбільш ефективних стратегій моніторингу та/або лікування пацієнтів, які страждають від тривалої COVID-19.

На сьогодні немає однозначного консенсусу щодо необхідності або відповідної тривалості спостереження за дітьми після перенесеної інфекції SARS-CoV-2. Так, за даними проспективного дослідження зміни за результатами спірометрії зафіксовано у 2,6% раніше здорових дітей, що зберігалися через 6 міс після COVID-19 [33].

Під час аналізу результатів у пацієнтів з БА, що перенесли COVID-19, та дітей з БА, що не хворіли на COVID-19, виявлено збільшення потреби в інгаляційних β_2 -агоністах короткої дії та необхідності посилення базисної терапії у дітей з БА після COVID-19, що свідчить про можливість SARS-CoV-2 призводити до загострення БА [34].

Згідно з даними дослідження А. Е. Soyak, при функціональному обстеженні легень у дітей з БА до та після перенесеного COVID-19 було виявлено зниження значення $FEF_{25-75}\%$ після інфікування COVID-19, що може свідчити про розвиток обструкції [35]. Наявність atopічного сімейного анамнезу було визнано незалежним фактором ризику для зниження FEF_{25-75} на $\geq 25\%$ після перенесеного COVID-19.

Через побоювання щодо віддалених ускладнень COVID-19 з ураженням легень у дітей було проведено систематичний огляд і мета-аналіз для оцінювання респіраторних симптомів і легеневої функції після інфікування SARS-CoV-2 [9]. Незважаючи на деякі клінічні респіраторні симптоми, результати мета-аналізу не продемонстрували відхилення у функції легень під час спостереження за дітьми з інфекцією SARS-CoV-2 незалежно від тяжкості COVID-19 та наявності БА.

В іншому дослідженні діти з постковідним синдромом також не мали відхилення функції легень, частота відхилень за даними ультразвукового дослідження легень була подібною між дітьми з та без постковідного синдрому, проте у дітей з постковідним синдромом виявлено більш низькі значення FeNO [8].

Отже, епідемія COVID-19 мала значний вплив на перебіг БА у дітей у всьому світі. Зміни поширеності вірусів та значне зменшення відвідувань медичних закладів супроводжувалося підвищенням частоти госпіталізацій та погіршенням контролю за захворюванням у зв'язку зі збільшенням випадків загострень БА. Продовжуються дослідження щодо ролі алергії, та БА зокрема, як фактора, що впливає на COVID-19 і його віддалені наслідки.

Епідемія COVID-19 була значним стимулом розвитку телемедицини, однак неможливо замінити особисті візити для фізичних оглядів і певних тестів, які є критичними при БА. Віддалені наслідки COVID-19 у дітей і підлітків залишаються недостатньо вивченими та охарактеризованими. Сучасна література представляє кілька переконливих факторів ризику розвитку тривалого COVID-19 у педіатричній популяції. Для з'ясування патофізіології тривалого COVID-19 необхідні подальші дослідження, а також вивчення основних молекулярних механізмів, пов'язаних з різними фенотипами постковідного синдрому, для ефективності лікування.

ВИСНОВКИ

Протягом періоду COVID-19 частота звернень по невідкладну медичну допомогу з приводу бронхіальної астми (БА) у дітей значно знизилась. Основні причини зниження частоти загострень та покращення контролю БА пов'язано із вжитими протиепідемічними заходами та підвищенням прихильності до лікування, а не з безпосереднім впливом SARS-CoV-2. Це підтверджується зростанням частоти госпіталізацій та погіршенням контролю за захворюванням у зв'язку зі збільшенням випадків загострень БА після відміни карантинних обмежень.

За результатами досліджень, БА не була значущим фактором ризику розвитку та важкого перебігу COVID-19, а зараження SARS-CoV-2 не асоціювалося з підвищеним ризиком розвитку БА у дітей. Згідно з даними функціонального обстеження легень у дітей з БА до та після перенесеного COVID-19 було виявлено зниження $FEF_{25-75}\%$ після інфікування COVID-19, що свідчить про можливість SARS-CoV-2 призводити до загострення БА.

Поточні рекомендації Глобальної ініціативи з астми (GINA) полягають у продовженні приймання ліків у попередньому об'ємі для контролю БА на фоні COVID-19. Алергічні захворювання, та астма зокрема, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком тривалого COVID-19, що потребує подальшого вивчення.

Відомості про авторів

Речкіна Олена Олександрівна – д-р мед. наук, Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України, м. Київ; тел.: (050) 443-10-17. *E-mail: rechkina@ifp.kiev.ua*
ORCID: 0000-0002-7545-8572

Стриж Віра Олександрівна – канд. мед. наук, Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України, м. Київ; тел.: (067) 455-88-50. *E-mail: strizh@ifp.kiev.ua*
ORCID: 0000-0002-8807-1406

Руденко Сергій Миколайович – канд. мед. наук, Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України, м. Київ; тел.: (093) 600-13-70. *E-mail: drrudenko@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-5935-3335

Information about the authors

Rechkina Olena O. – MD, PhD, DSc, National Scientific Center of Phthysiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky, Kyiv; tel.: (050) 443-10-17. *E-mail: rechkina@ifp.kiev.ua*
ORCID: 0000-0002-7545-8572

Stryzh Vira O. – MD, PhD, National Scientific Center of Phthysiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky, Kyiv; tel.: (067) 455-88-50. *E-mail: strizh@ifp.kiev.ua*
ORCID: 0000-0002-8807-1406

Rudenko Sergii M. – MD, PhD, National Scientific Center of Phthysiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky, Kyiv; tel.: (093) 600-13-70. *E-mail: drrudenko@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-5935-3335

ПОСИЛАННЯ

- Senter JP, Aisenberg LK, Dudley JW, Luan X, Huang J, Kenyon CC, et al. COVID-19 and Asthma Onset in Children. *Pediatrics*. 2024;153(5):e2023064615. doi: 10.1542/peds.2023-064615.
- Dallmeyer LK, Schüz ML, Fragkou PC, Omony J, Krumbain H, Dimopoulou D, et al. Epidemiology of respiratory viruses among children during the SARS-CoV-2 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2024;138:10-8. doi: 10.1016/j.ijid.2023.10.023.
- Maison N, Omony J, Rinderknecht S, Kolberg L, Meyer-Bühn M. Old foes following news ways? Pandemic-related changes in the epidemiology of viral respiratory tract infections. *Infection*. 2024;52(1):209-18. doi: 10.1007/s15010-023-02085-w.
- Peipei S, Congshan J, Yanmin Z. The implication of infection with respiratory syncytial virus in pediatric recurrent wheezing and asthma: knowledge expanded post-COVID-19 era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43(3):403-16. doi: 10.1007/s10096-023-04744-0.
- Gashgarey D, Alshuibani M, Alhuthil R, Alhabshan H, Alabdulqader A, Badran R, et al. Evolving Epidemiology of Pediatric Respiratory Syncytial Virus (RSV) Cases Around COVID-19 Pandemic: Impact and Clinical Insights, Retrospective Cohort Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2024;14(2):319-26. doi: 10.1007/s44197-024-00218-4.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
- Poole S, Brendish NJ, Tanner AR, Clark TW. Physical distancing in schools for SARS-CoV-2 and the resurgence of rhinovirus. *Lancet Respir Med*. 2020;(8):92-3. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30502-6.
- Sansone F, Filippo P, Russo D, Sgrazutti L, Pillo S et al. Lung function assessment in children with Long-Covid syndrome *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(2):472-81. doi: 10.1002/ppul.26779.
- Bakhtiari E, Moazzen N. Pulmonary function in children post-SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):87. doi: 10.1186/s12887-024-04560-1.
- Özata M, Dikici U, Özdemir Ö. COVID-19 frequency and clinical course in children with asthma. *World J Virol*. 2023;12(5):272-85. doi: 10.5501/wjv.v12.i5.272.
- Korematsu S, Fujisawa T, Saito N, Tezuka J, Miura K, Kobayashi I, et al. Suppressed pediatric asthma hospitalizations during the COVID-19 pandemic in Japan, from a national survey. *Clin Transl Allergy*. 2024;14(1):e12330. doi: 10.1002/ct2.12330.
- Khojasteh-Kaffash S, Roudsari P, Jolfayi A, Samieefar N, Rezaei N. Pediatric asthma exacerbation and COVID-19 pandemic: Impacts, challenges, and future considerations. *J Asthma*. 2024;61(2):81-91. doi: 10.1080/02770903.2023.2251062.
- Bazdar S, Berg S, Rutjes N, Bloemsmal L, Downward G, et al. The effects of the COVID-19 pandemic on PICU admissions for severe asthma exacerbations: A single-center experience. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(2):263-73. doi: 10.1002/ppul.26741.
- Rudenske N, Perkins J. Assessing severity of COVID-19 and the development of multi system inflammatory syndrome in children (MIS-C) in pediatric patients with atopic disease. *Allergy Asthma Proc*. 2024;45(2):92-6. doi: 10.2500/aap.2024.45.230087.
- McConnery JR, Bone JN, Goldman RD, Hicks A, Seaton C, Subbarao P, et al. The acute care burden of asthma in children was profoundly reduced during the COVID-19 pandemic: A multi-centre Canadian retrospective study. *Paediatr Child Health*. 2023;29(2):98-103. doi: 10.1093/pch/pxad037.
- Kaplan C, Christophides A, Kranidis A, Saint-Fleur A, Kier C. All shook up: how the COVID-19 pandemic rocked pediatric asthma care. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(2):237-43. doi: 10.1097/MOP.0000000000001330.
- Hall K, Kafashzadeh D, Chen L, Dudovitz R, Ross M. Trends in telemedicine visits among pediatric asthma patients during COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024;3(2):100239. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100239.
- Smolinska S, Popescu FD, Izquierdo E, Antolin-Amérigo D, Price OJ, Alvarez-Perea A, et al. Telemedicine with special focus on allergic diseases and asthma-Status 2022: An EAACI position paper. *Allergy*. 2024;79(4):777-92. doi: 10.1111/all.15964.
- Lara ST, Rein LE, Simanek AM, Toraitis MF, Rausch DJ, Weston BW, et al. Asthma as a Risk Factor for Hospitalization in Children and Youth With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(5):437-43. doi: 10.1097/INF.0000000000004248.
- Lee KS, Kim YK, Choi YY, Choe YJ, Kim MH, Lee H. Risk Factors for Severe and Critical Coronavirus Disease 2019 in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(3):234-41. doi: 10.1097/INF.0000000000004193.
- Aparicio C, Willis ZI, Nakamura MM, Wolf J, Little C, Maron GM, et al. Risk Factors for Pediatric Critical COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13(7):352-62. doi: 10.1093/pids/piae052.
- Wypych-Slusarska A, Krupa-Kotara K, Oleksiuk K, Głogowska-Ligus J, Słowiński J, Niewiadomska E. Socioeconomic and Health Determinants of the Prevalence of COVID-19 in a Population of Children with Respiratory Diseases and Symptoms. *Children (Basel)*. 2024;11(1):88. doi: 10.3390/children11010088.
- Tong S, Scott JC, Eyoh E, Werthmann DW, Stone AE, Murrell AE, et al. Altered COVID-19 immunity in children with asthma by atopic status. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2024;3(2):100236. doi: 10.1016/j.jacig.2024.100236.
- Peláez G, Castaños C, Figueroa JM, Gubergia V. Follow-up of children diagnosed with severe asthma before and during the COVID-19 pandemic. *Arch Argent Pediatr*. 2025. Chen X, He X, Zhang X, Wei Z, Duan H. Quality of life and its influencing factors on children with asthma in China: a comparative study before and during the COVID-19 pandemic. *J Asthma*. 2024;61(4):338-47. doi: 10.1080/02770903.2023.2272808.
- Blankestijn JM, Abdel-Aziz MI, Baalbaki N, Bazdar S, Beekers I, Beijers R, et al. Long COVID exhibits clinically distinct phenotypes at 3-6 months post-SARS-CoV-2 infection: results from the P402 consortium. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11(1):e001907. doi: 10.1136/bmjresp-2023-001907.
- Liew F, Efstathiou C, Fontanella S, Richardson M, Saunders R, Swieboda D, et al. Large-scale phenotyping of patients with long COVID post-hospitalization reveals mechanistic subtypes of disease. *Nat Immunol*. 2024;25(4):607-21. doi: 10.1038/s41590-024-01778-0.
- Rayner D, Wang E, Su C, Patel O, Aleluya S. Risk factors for long COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2024;20(2):133-42. doi: 10.1007/s12519-023-00765-z.
- Liu L, Zhang L, Zhou P, Zhou W, Li L, Zeng L, et al. Cough symptoms in children following COVID-19: a single-center retrospective study. *Front Pediatr*. 2024;12:1301571. doi: 10.3389/fped.2024.1301571.
- Esmailizadeh H, Sanaei DA, Mortazavi N, Fatemian H, Vali M. Persistent cough and asthma-like symptoms post COVID-19 hospitalization in children. *BMC Infect Dis*. 2022;(22):244. doi: 10.1186/s12879-022-07252-2.
- Sallih ASM, Wee MW, Zaki RA, Hng SY, Eg KP, Nathan AM, et al. The outcome of COVID-19 in children with chronic lung disease: Systematic review and meta-analyses. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(6):1784-97. doi: 10.1002/ppul.26403.
- Yang Z, Wang X, Wan XG, Wang ML, Qiu ZH, Chen JL, et al. Pediatric asthma control during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(1):20-5. doi: 10.1002/ppul.25736.
- Antoniadi M, Vitoratou DI, Koletsis P, Memiri DZ, Papadopoulou A, Kostariidou S. Spirometry Results after 6-Month Follow-up in a Prospective Pediatric Cohort Diagnosed with SARS-CoV-2 Infection. *Indian J Pediatr*. 2022;89(9):934. doi: 10.1007/s12098-022-04275-0.
- Ruano FJ, Somoza Álvarez ML, Haroun-Díaz E, Vázquez de la Torre M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):3172-4. e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.019.
- Soyak AE, Sahiner UM, Tuten Dal S, Unsal H, Hakverdi O, Oguz B, et al. Obesity is a risk factor for decrease in lung function after COVID-19 infection in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(7):1668-76. doi: 10.1002/ppul.25949.
- Global Initiative for Asthma. 2024 GINA Main Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2024. Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>.
- Chavasse R, Almario A, Christopher A, Kappos A, Shankar A. The Indirect Impact of COVID-19 on Children With Asthma. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(11):768-9. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.003.
- Won Y, Cho Y, Chung E. Analysis of exacerbating factors of pediatric asthma before and after the COVID-19 pandemic. *World Allergy Organ J*. 2024;17(9):100961. doi: 10.1016/j.waojou.2024.100961.
- Jarti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):895-906. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.003.
- Liu L, Pan Y, Zhu Y, Song Y, Su X, Yang L, et al. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(4):e013034. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013034.
- García-Pachón E, Grau-Delgado J, Soler-Sempere MJ, Zamora-Molina L, Baeza-Martínez C, Ruiz-Alcaraz S, et al. Low prevalence of post-COVID-19 syndrome in patients with asthma. *J Infect*. 2021;82(6):276-316. doi: 10.1016/j.jinf.2021.03.023.

Стаття надійшла до редакції 01.10.2024. – Дата першого рішення 08.10.2024. – Стаття подана до друку 05.11.2024

Хронічна хвороба нирок: оцінка функціонального стану, категорії альбумінурії, оцінка ризику ниркової недостатності (Огляд літератури)

С. В. Кушніренко, Л. М. Савицька, С. О. Ротова, Т. Б. Бевзенко, О. В. Кушніренко, О. Ю. Лисянська

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

Глобальною проблемою громадського здоров'я, що пов'язана з надмірною захворюваністю, смертністю та витратами на охорону здоров'я, є хронічна хвороба нирок (ХХН). З кожним роком зростає кількість людей із захворюваннями нирок, особливо це стосується осіб похилого віку внаслідок старіння та прогресивного збільшення основних факторів ризику – артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння та серцево-судинних захворювань. Незважаючи на поширеність цього захворювання, діагностика ХХН на сьогодні здійснюється на недостатньо високому рівні. Проте запобігання розвитку ХХН та її прогресуванню до термінальної стадії є надзвичайно важливим.

Альбумінурія і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) залишились основними в оцінюванні функціонального стану нирок у цьогорічних Настановах Ініціативи щодо покращення глобальних результатів лікування захворювань нирок (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO).

Для визначення розрахункової ШКФ (рШКФ) Настанови KDIGO 2024 року з оцінки та менеджменту ХХН пропонують використовувати перевірені рівняння – рівняння СКД-ЕРІ креатинін (2009), рівняння СКД-ЕРІ креатинін (2021), рівняння СКД-ЕРІ креатинін-цистатин С (2021), рівняння ЕКФС та інші. Для початкового тестування альбумінурії у дорослих і дітей пропонується використовувати співвідношення альбумін/креатинін (САК) у сечі або реагентну смужку для аналізу сечі на альбумін і САК з автоматичним зчитуванням. У всіх випадках у дорослих і дітей перевага надається першому ранковому сечовипусканню, середній порції.

Для лікарів також пропонуються калькулятори для розрахунку ШКФ, калькулятор ризику ХХН у дітей, рівняння ризику ниркової недостатності.

Оцінка рШКФ та категорії альбумінурії – невід'ємні складові скринінгу, діагностики, оцінки ефективності заходів ренопротекції, прогнозування ризику ниркової недостатності у хворих на ХХН, а також контролю нефротоксичності лікарських засобів.

Імплементация в практичну діяльність нових Настанов KDIGO 2024 року з оцінки та менеджменту ХХН з використанням перевірених рівнянь для розрахунку ШКФ, рекомендацій з оцінювання категорії альбумінурії, нових передових пристроїв для вимірювання креатиніну/рШКФ спрощує скринінг функціонального стану нирок і призводить до зростання практики раннього виявлення ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, функціональний стан нирок, швидкість клубочкової фільтрації, креатинін, цистатин С, альбумінурія, співвідношення альбумін/креатинін у сечі, ризик, ниркова недостатність.

Chronic kidney disease: evaluation of renal function, albuminuria categories, and the risk assessment of kidney failure (Literature review)

S. V. Kushnirenko, L. M. Savytska, S. O. Rotova, T. B. Bevzenko, O. V. Kushnirenko, O. Yu. Lysianska

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem associated with excessive morbidity, mortality, and healthcare costs. The prevalence of CKD is steadily increasing as the population ages and the major risk factors - arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), obesity and cardiovascular disease (CVD) - continue to rise progressively. Preventing the development of CKD and its progression to the end-stage disease is of paramount importance.

Albuminuria and GFR remain the main indicators of kidney function in this year's Guidelines of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Initiative.

To determine the estimated GFR (eGFR), the KDIGO 2024 Guidelines for the Evaluation and Management of CKD suggest the use of validated equations - the CKD-EPI creatinine equation (2009), the CKD-EPI creatinine equation (2021), the CKD-EPI creatinine-cystatin C equation (2021), the EKFC equation, and others. For initial testing of albuminuria, the use of the albumin/creatinine ratio (ACR) in urine or a reagent strip urinalysis for albumin and ACR with automated reading is suggested in adults and children. In all cases, a first void in the morning midstream sample is preferred in adults and children. For physicians, the GFR calculators, the calculator of CKD risk in children, and the kidney failure risk equation, including versions for iPhones and iPads, are suggested.

Evaluation of eGFR and albuminuria categories are integral components of screening, diagnosis, evaluation of the effectiveness of kidney protection measures, kidney failure risk prediction in patients with CKD, and monitoring of drug nephrotoxicity. The practical implementation of the new KDIGO 2024 Guidelines for the Evaluation and Management of CKD with the use of validated GFR calculation equations, recommendations for the assessment of albuminuria categories, and new advanced devices for creatinine/eGFR measurement facilitates the screening of kidney function and promotes the practice of early detection of CKD.

Keywords: chronic kidney disease, arterial hypertension, diabetes, cardiovascular diseases, renal functional status, glomerular filtration rate, serum creatinine, cystatin C, albuminuria, albumin/creatinine ratio in urine, risk, renal failure.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою громадського здоров'я, яка пов'язана з надмірною захворюваністю, смертністю та витратами на охорону здоров'я. Поширеність ХХН постійно зростає внаслідок старіння населення та прогресивного збільшення основних факторів ризику – артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), ожиріння та серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1–4]. На жаль, така тенденція зберігатиметься і в майбутньому: ХХН стане п'ятою основною причиною втрачених років життя до 2040 р. і призведе до збільшення показників смертності втричі. ХХН має неоднорідний розподіл між регіонами та країнами [5]. Із загальної кількості випадків 59% зосереджено в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, до яких належить і Україна.

Запобігання розвитку ХХН та її прогресуванню до термінальної стадії є надзвичайно важливим. Незважаючи на доступність і відносно низьку вартість заходів щодо контролю факторів ризику ХХН, багато країн інвестують більше ресурсів у нирково-замісну терапію (НЗТ), ніж у стратегії первинної медичної допомоги щодо профілактики і раннього виявлення ХХН. Відомо, що 2–3% бюджету охорони здоров'я в розвинених країнах витрачається на НЗТ, незважаючи на низьку поширеність термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН) (0,1–0,2%) у загальній популяції, а поширеність програм виявлення ХХН залишається низькою і коливається від 24% у країнах з низьким рівнем доходу до 32% у країнах з високим рівнем доходу [6].

Первинна медична допомога відіграє важливу роль у ранньому виявленні ХХН, а оперативний інтегрований підхід щодо її лікування за участю спеціалістів первинної і спеціалізованої медичної допомоги та за участю самого пацієнта зможе забезпечити високу якість отриманих результатів та значно зменшити негативні наслідки ХХН для здоров'я.

На сьогодні існують значні прогалини у виявленні ХХН, хоча це є необхідним першим кроком до оптимізації як клінічного лікування, так і результатів. У США менше 50% пацієнтів із ЦД проходять регулярний скринінг щодо виявлення ХХН з визначенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурії, а у пацієнтів з АГ без ЦД скринінг альбумінурії регулярно проводять менш ніж у 10% осіб [7]. Однією з причин є обмежена обізнаність лікарів про ХХН, оскільки саме цей факт визначений в якості основної перешкоди для надання медичної допомоги.

У 2017 р. дослідження Глобального атласу здоров'я нирок Міжнародного товариства нефрологів ISN, проведене у 125 країнах (що представляють приблизно 93% населення світу), продемонструвало, що основними бар'єрами на шляху до оптимального лікування

захворювання нирок є фактори, пов'язані з пацієнтом (обізнаність та ставлення; 91% країн-респондентів), та фактори, пов'язані з лікарем-нефрологом (наявність, доступ, знання та ставлення; 84% країн-респондентів). Майже дві третини країн (64%) оцінили обізнаність лікарів первинної ланки щодо ХХН як низьку або вкрай низьку, причому ця обізнаність, імовірно, є дуже низькою в країнах з низьким рівнем доходу [8].

На сьогодні досліджень щодо обізнаності сімейних лікарів про ХХН в Україні не проводилося, проте ми можемо розглянути статистику однієї із сусідніх країн. У Польщі в опитуванні взяли участь 610 лікарів, з яких 93,8% – це лікарі, які переважно працюють у закладах первинної медичної допомоги. Жінки становили 83,1% досліджуваної групи. Середній вік учасників опитування становив $37,4 \pm 10,1$ року. У тесті на знання ХХН середній бал, отриманий лікарями, становив $6,5 \pm 1,3$ із 9 можливих, при цьому лише 2,4% респондентів відповіли правильно на всі запитання. Водночас 78,4% респондентів правильно вказали критерій діагностики ХХН, тоді як лише 68,9% визначили дослідження альбумінурії як таке, що має найбільшу діагностичну цінність на ранніх стадіях [9].

Отже, необхідно докласти максимум спільних зусиль для усунення прогалин у знаннях лікарів первинної ланки. Існує потреба в подальшому навчанні та збільшенні обсягу фактичної інформації, якою володіють представники первинної ланки надання медичної допомоги, оскільки переважна більшість лікарів декларує бажання розширити свої знання і вважає, що це допоможе їм у щоденній клінічній практиці.

Ще однією причиною низького рівня виявлення ХХН на ранніх стадіях, а отже і втрачених можливостей лікування пацієнтів, коли профілактичні заходи та ранній старт терапії могли би мати найбільший вплив, є саме природний перебіг ХХН. Завдяки наявності функціонального ниркового резерву, ХХН на ранніх стадіях часто має безсимптомний або малосимптомний перебіг, і більшість пацієнтів не знають про її існування. Саме тому епідемію ХХН вважають «тихою епідемією» [10].

На ранніх стадіях ХХН пацієнти можуть не мати жодних скарг або симптомів. Відсутність лікування на цій стадії призводить до прогресування ХХН і розвитку ускладнень та/або супутніх ССЗ або до настання термінальної стадії, яка потребуватиме НЗТ. Тому підвищення обізнаності про ХХН як серед лікарів, так і серед пацієнтів є надзвичайно важливим питанням для забезпечення раннього втручання та зниження ризику розвитку супутніх захворювань і смертності.

Внаслідок прогресування захворювання клінічний та економічний тягар ХХН значно зростає (рис. 1),

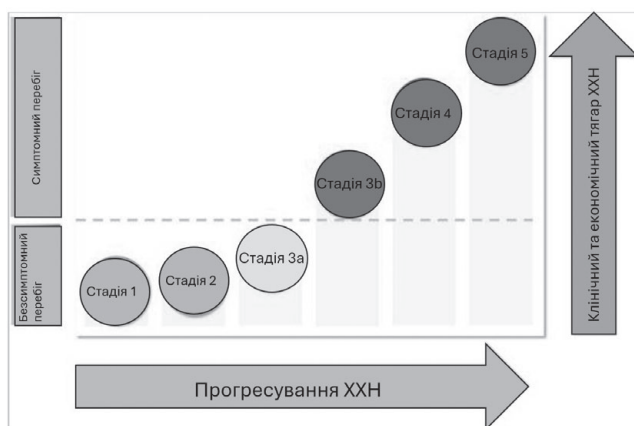


Рис. 1. Особливості природного перебігу ХХН

оскільки можуть виникати такі ускладнення, як порушення мінерально-кісткового обміну, анемія, АГ та гіперкаліємія. На пізніх 4–5 стадіях ХХН часто спостерігається клінічна симптоматика, зокрема втомированість, свербіж шкіри, біль у кістках або суглобах, м'язові судоми та периферичні набряки [11].

Крім того, нерозпізнання симптомів 1–3 стадій ХХН може призвести до високої частоти ускладнень у пацієнта, а з часом і до обмеження застосування певних методів НЗТ, таких, як діаліз і трансплантація [12].

Нирка виконує багато функцій, включаючи екскреторну, ендокринну та метаболічну. В більшості випадків клініцист насамперед оцінює екскреторну функцію – показник ШКФ як один із компонентів екскреторної

функції. Саме він широко визнаний як найкращий загальний показник функції нирок, оскільки він зазвичай знижується після масивного структурного пошкодження, а більшість інших функцій нирок знижуються паралельно із ШКФ при ХХН [13].

З іншого боку, альбумінурія є чутливим маркером ураження нирок і не залежить від зниження розрахункової ШКФ (рШКФ), що асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ХХН. Наявність альбумінурії передуює зниженню ШКФ у більшості випадків, і навіть при нормальній функції нирок наявність альбумінурії асоціюється з гіршим прогнозом для пацієнтів [14–16].

Саме тому ці два показники (альбумінурія і ШКФ) залишились основними в оцінюванні функціонального стану нирок у цьогорічних Настановах Ініціативи щодо покращення глобальних результатів лікування захворювань нирок (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO), які насамперед орієнтовані на оцінку функціонального стану нирок і прогнозування пов'язаних із цим ризиків.

Ці основні положення щодо оцінки функціонального стану нирок знайшли своє відображення не тільки в настановах KDIGO, а й у діагностичному інструменті «Раннє виявлення та втручання у первинній медико-санітарній допомозі», розробленому спільно з міжнародним товариством нефрологів, KDIGO та Всесвітньою організацією сімейних лікарів (WONCA) [17].

Оцінка функціонального стану нирок

Настанови KDIGO 2024 р. насамперед орієнтовані на оцінку функціонального стану нирок і прогнозування пов'язаних із цим ризиків [13].

Таблиця 1

Фактори ризику ХХН KDIGO 2024

Домен	Приклади станів
Загальні фактори ризику	АГ ЦД Серцево-судинні захворювання (зокрема серцева недостатність) Попереднє гостре ураження нирок (ГУН) / гостре захворювання нирок (ГЗН)
Люди, які проживають у географічних регіонах з високою поширеністю ХХН	Райони з ендемічним ХХН невизначеного походження Райони з високою поширеністю генетичної варіанти APOL 1 Вплив навколишнього середовища
Сечостатеві розлади	Структурне захворювання сечовивідних шляхів Рецидивуючі ниркові конкременти
Мультисистемні захворювання/ хронічні запальні стани	Системний червоний вовчак Васкуліти Вірус імунодефіциту людини
Професійний вплив, що сприяє ризику ХХН	Кадмій, свинець, вплив ртуті Поліциклічні вуглеводи Пестициди
Сімейний анамнез або відомі генетичні варіанти асоційовані з ХХН	Ниркова недостатність, незалежно від ідентифікованої причини Спадкове захворювання нирок, пов'язане з генетичним відхиленням (полікістозна хвороба нирок, APOL 1 захворювання, синдром Альпорта)
Ятрогенний (пов'язаний з медикаментозним лікуванням і процедурами)	Лікарська нефротоксичність і радіаційний нефрит
Гестаційні стани	Передчасні пологи Малий термін вагітності Преeklampsія/eklampsія

Категорії ШКФ при ХХН

Категорія ШКФ	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	Термін
G1	≥ 90	Нормальна або висока
G2	60–89	Незначно знижена
G3a	45–59	Незначно або помірно знижена
G3b	30–44	Помірно або значно знижена
G4	15–29	Значно знижена
G5	< 15	Ниркова недостатність

Таблиця 3

Нормальне значення рШКФ

Вік, роки	Середня рШКФ мл/хв/1,73 м ²
20–29	116
30–39	107
40–49	99
50–59	93
60–69	85
70+	75

Діагностика ХХН передбачає проведення тестування у пацієнтів як із групи ризику, так і з установленням діагнозом, що включає вимірювання альбуміну в сечі та оцінку рШКФ. У разі випадкового виявлення або підвищеного співвідношення альбумін/креатинін (САК) у сечі, або низької рШКФ за формулою СКД-ЕРІ необхідно повторити аналіз сечі на вміст альбуміну і тести на визначення рШКФ для підтвердження наявності ХХН. Не слід припускати хронічного перебігу хвороби, оскільки на будь-якому етапі може виникнути гостре ураження нирок (ГУН). При первинному виявленні захворювання слід розглядати можливість початку лікування ХХН, якщо хронізація вважається ймовірною [13].

Фактори ризику ХХН з доменами та прикладами станів представлені в табл. 1.

Для максимально точної оцінки функції нирок слід враховувати рШКФ додатково до сироваткових концентрацій маркерів фільтрації (креатиніну, цистатину С), використовуючи валідність рівняння. Отриманий показник необхідно округлити до найближчого цілого числа та, відповідно, площі поверхні тіла у дорослих (у мл/хв/1,73 м²). Визначені рівні рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² мають бути позначені як низькі. Повідомляючи рівні маркерів фільтрації, необхідно враховувати концентрацію сироваткового креатиніну, округлену до найближчого цілого числа, коли виражається в стандартних міжнародних одиницях (мкмоль/л) і округлену до найближчої соті цілого числа, виражене в умовних одиницях (мг/дл) [13].

Для визначення рівня цистатину С у сироватці крові необхідно враховувати показник, округлений до найближчої соті цілого числа, виражений в умовних одиницях (мг/л). Під час визначення рівня цистатину С слід вимірювати також креатинін у тому самому зразку, щоб уможливити обчислення рШКФ креатинін-цистатин С (рШКФкр-цс).

На підставі рівня ШКФ визначається стадія ХХН [13]. Дані наведені в табл. 2.

Поширений міф про низьку ШКФ у людей старшого віку на тлі інволютивних процесів розвінчують дані, наведені на сайті Національного ниркового фонду США (NKF) [18]. Норма рШКФ залежно від віку наведена у табл. 3.

Для визначення рШКФ Настанови KDIGO 2024 р. з оцінки та менеджменту ХХН пропонують використовувати перевірені рівняння – рівняння СКД-ЕРІ креатинін (2009), рівняння СКД-ЕРІ креатинін (2021), рівняння СКД-ЕРІ креатинін-цистатин С (2021), рівняння ЕКФС та інші [13, 19–21].

Ще одним з оновлень 2024 р. стало тестування на місці для вимірювання креатиніну та альбуміну в сечі, якщо доступ до лабораторії обмежений або проведення тесту на місці полегшує клінічний шлях (2С).

Тестування на місці за допомогою портативних приладів, особливо на амбулаторному етапі, є сучасним і зручним методом оцінки функціонального стану нирок [22, 23]. З цією метою можливим є використання трьох типів пристроїв: StatSensor, iSTAT і AVL. В Україні на клінічних базах кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного уні-

верситету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика використовується сучасна технологія вимірювання, заснована на технології Nova StatSensor Creatinine, схваленої FDA.

Система вимірювання креатиніну/рШКФ визначає ці показники з 1,2 мкл зразка капілярної крові з пальця за 30 с. Методика вимірювання практично ідентична використанню глюкометра хворими на ЦД. Результати креатиніну та рШКФ повідомляються за допомогою рівняння СКД-ЕРІ креатинін (2021) із зразка крові з пальця, що усуває потребу у заборі венозної крові. Результати тесту пацієнта відображаються за лічені секунди та можуть зберігатися або передаватися по бездротовій мережі в програмі з підтримкою Bluetooth для перегляду медичними працівниками [24, 25].

Калькулятори для розрахунку ШКФ

Сайт NKF пропонує для лікарів калькулятори для розрахунку ШКФ з використанням наступних рівнянь, зокрема версії для айфонів та айпадів: СКД-ЕРІ creatinine equation (2021), СКД-ЕРІ creatinine-cystatin equation (2021), СКД-ЕРІ cystatin C equation (2012) (eGFR Calculator. <https://www.kidney.org/kdoqi>, eGFR Calculator App for iPhone/iPad). На цьому сайті також розташований калькулятор для розрахунку ШКФ у дітей (Pediatric GFR Calculator), калькулятор ризику ХХН у дітей, (Pediatric Chronic Kidney Disease Risk Calculator), рівняння ризику ниркової недостатності (Kidney Failure Risk Equation) [18].

Оцінка альбумінурії

Оцінка альбумінурії проводиться згідно з рекомендаціями KDIGO 2024 р. з оцінки та менеджменту ХХН [13]. Еквівалентні категорії альбумінурії при ХХН наведені у табл. 4.

Еквівалентні категорії альбумінурії при ХХН [13]

Категорія	РЕА (мг/24 год)	САК (приблизний еквівалент)		Термін
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальна або незначно підвищена
A2	30-300	3-30	30-300	Помірно підвищена
A3	>300	>30	>300	Виразено підвищена

Примітки: РЕА – рівень екскреції альбуміну, САК – співвідношення альбумін/креатинін.

Практичний пункт 1.3.1.1. Використовуйте наступні вимірювання для початкового тестування альбумінурії (у порядку зменшення переваги). У всіх випадках у дорослих і дітей перевага надається першому ранковому сечовипусканню, середній порції:

- 1) САК у сечі, або
- 2) реагентна смужка для аналізу сечі на альбумін і САК з автоматичним зчитуванням [26–28].

Під час оцінювання білка в сечі використовуйте такі вимірювання:

- 1) співвідношення білка/креатиніну (СБК) в сечі
- 2) реагентна смужка для аналізу сечі на загальний білок з автоматичним зчитуванням, або
- 3) реагентна смужка для аналізу сечі на загальний білок з ручним зчитуванням [29].

Практичний пункт 1.3.1.2. Використовуйте більш точні методи, якщо альбумінурія виявлена менш точними методами.

Слід підтвердити позитивну альбумінурію та/або протеїнурію за реактивною смужкою шляхом кількісного лабораторного вимірювання та виразити у вигляді співвідношення до креатиніну в сечі, де це можливо (тобто кількісно визначте САК або СБК, якщо початкові напівкількісні тести позитивні).

Слід підтвердити САК ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль) у випадковому зразку сечі без визначення часу з подальшим першим ранковим сечовипусканням у ранковому середньому зразку сечі.

Практичний пункт 1.3.1.3. Проаналізуйте фактори, які можуть вплинути на інтерпретацію вимірювань альбуміну та креатиніну в сечі, потім слід замовити підтвердуючі тести [13, 30–32].

Оцінка ризику у людей із ХХН

У 2021 році в Настановах Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE) з'явилися дві рекомендації, які впливають на діагностику ХХН та скерування до нефролога. Хоча незмінними залишилися швидке зниження ШКФ та альбумінурія, використання порогового значення ШКФ 30 мл/хв/1,73 м² було замінено на рівняння ризику ниркової недостатності KFRE. Це дає змогу визначити ризик ниркової недостатності для кожної окремої людини, а також дає змогу скерувати пацієнта на етап спеціалізованої допомоги зважаючи на його ризик у майбутньому, а не базуючись на конкретному показнику ШКФ. Лікарям загальної практики рекомендується скерувати пацієнтів до нефролога, якщо ризик ниркової

недостатності протягом 5 років становить більше 5%. Звичайно це потребує збільшення скринінгу на альбумінурію, оскільки вона є одним із критеріїв, що лежить в основі визначення ризику [33].

Використання простого алгоритму з визначенням альбумінурії та рШКФ у таких сферах, як первинна медична допомога, кардіологія, ендокринологія, ревматологія та урологія може значно покращити раннє виявлення ХХН [34–37].

Настанови KDIGO 2024 р. з оцінки та менеджменту ХХН пропонують наступні рекомендації та практичні поради в аспекті оцінки ризику ниркової недостатності.

Рекомендація 2.2.1. Людям із ХХН 3–5 ст. ми рекомендуємо використовувати зовнішню підтверджене рівняння ризику для оцінки абсолютного ризику ниркової недостатності (1А) [13].

Практичний пункт 2.2.1. 5-річний ризик ниркової недостатності 3–5% можна використовувати для визначення необхідності направлення до нефролога на додаток до критеріїв, заснованих на рШКФ або САК сечі, та з інших клінічних міркувань [13].

Практичний пункт 2.2.2. 2-річний ризик ниркової недостатності $> 10\%$ може бути використаний для визначення часу мультидисциплінарної допомоги на додаток до критеріїв на основі рШКФ та з інших клінічних міркувань [13].

Практичний пункт 2.2.3. 2-річний поріг ризику ниркової недостатності $> 40\%$ може бути використаний для визначення модальності навчання, часу підготовки до НЗТ, включно з плануванням судинного доступу або направленням на трансплантацію, на додаток до рШКФ-критеріїв та з інших клінічних міркувань [13].

Практичний пункт 2.2.4. Зауважте, що рівняння прогнозування ризику, розроблені для використання у пацієнтів із ХХН 3–5 ст., можуть бути недійсними для використання в осіб із ХХН 1–2 ст. [13].

Практичний пункт 2.2.5. Використовуйте специфічні для захворювання та зовнішню перевірені рівняння прогнозу для людей з імунглобулін-А-нефропатією (IgA-нефропатією) й аутосомно-домінантною полікістозною хворобою нирок (АДПХН) [13].

Оцінка рШКФ та категорії альбумінурії – невід'ємні складові скринінгу, діагностики, оцінки ефективності заходів ренопротекції, прогнозування ризику ниркової недостатності у пацієнтів хворих на ХХН, а також контролю нефротоксичності лікарських засобів [38–40].

Імплементація в практичну діяльність нових Настанов KDIGO 2024 р. з оцінки та менеджменту ХХН з використанням перевірених рівнянь для розрахунку ШКФ, рекомендацій з оцінки категорії альбумінурії, нових передових пристроїв для вимірювання креатиніну/рШКФ спрощує скринінг функціонального стану нирок і приводить до поширення практики раннього виявлення ХХН.

Оцінка рШКФ – підґрунтя, на якому базується діагностика як ХХН, так і ГУН. Діагностична оцінка має пріоритет, оскільки цей сегмент буде розширюватися найбільш швидко протягом найближчих років, що обумовлено зростаючою потребою в сучасних діагностичних приладах та інвестиціях в інфраструктуру охорони здоров'я.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Публікація є фрагментом НДР кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, що фінансується за рахунок коштів державного бюджету «Організація та надання нефрологічної допомоги в умовах обмежених ресурсів та військового стану» (державний реєстраційний номер 0123U101260) та фрагментом ініціативно-пошукової НДР кафедри урології НУОЗ України імені П.Л. Шупика «Розробка та удосконалення заходів підвищення ефективності малоінвазивного лікування хворих з каменями верхніх сечових шляхів (державний реєстраційний номер 0122U000466).

Відомості про авторів

Кушніренко Стелла Вікторівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: stella-alex@i.ua*
ORCID: 0000-0001-5518-7210

Савицька Любов Миколаївна – канд. мед. наук, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: likar.l.savycka@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-8875-322X

Ротова Світлана Олексіївна – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: rotova@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-3324-3212

Бевзенко Тетяна Борисівна – д-р мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: tanya.bevzenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9042-6651

Кушніренко Олексій Володимирович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: dr.kushnirenko.uro@i.ua*
ORCID: 0000-0001-5671-7156

Лисянська Оксана Юріївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: lisyanskaya.oksana@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-2737-8738

Information about authors

Kushnirenko Stella V. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: stella-alex@i.ua*
ORCID: 0000-0001-5518-7210

Savytska Liubov M. – MD, PhD, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: likar.l.savycka@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-8875-322X

Rotova Svitlana O. – MD, PhD, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: rotova@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-3324-3212

Bevzenko Tetiana B. – MD, PhD, DSc, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: tanya.bevzenko@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9042-6651

Kushnirenko Oleksii V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: dr.kushnirenko.uro@i.ua*
ORCID: 0000-0001-5671-7156

Lysianska Oksana Yu. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: lisyanskaya.oksana@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-2737-8738

ПОСИЛАННЯ

- Borg R, Carlson N, Søndergaard J, Persson F. The Growing Challenge of Chronic Kidney Disease: An Overview of Current Knowledge. *Int J Nephrol.* 2023;2023:9609266. doi: 10.1155/2023/9609266.
- Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2135-47. doi: 10.1681/ASN.2015050542.
- Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(2):104-14. doi: 10.1038/nrneph.2016.163.
- Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88(5):950-7. doi: 10.1038/ki.2015.230.
- Bello AK, Okpechi IG, Levin A, Ye F, Saad S, Zaidi D, et al. ISN–Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology: An Assessment of Global Kidney Health Care Status focusing on Capacity, Availability, Accessibility, Affordability and Outcomes of Kidney Disease [Internet]. Brussels, Belgium: International Society of Nephrology; 2023. 198 p. Available from: <https://www.the-isn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas/>.
- Lopez DS, Hernandez Vargas JA, Urina-Jassir M, Urina-Triana M, Franco OH. Reducing the gap of chronic kidney disease in low- and middle-income countries: what is missing? *Lancet Reg Health Am.* 2023;28:100625. doi: 10.1016/j.lana.2023.100625.
- Lamprea-Montealegre JA, Joshi P, Shapiro AS, Madden E, Navarra K, Potok OA, et al. Improving chronic kidney disease detection and treatment in the United States: the chronic kidney disease cascade of care (C3) study protocol. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):331. doi: 10.1186/s12882-022-02943-z.
- Bello AK, Johnson DW. Educating primary healthcare providers about kidney

- disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022;8(3):133-4. doi: 10.1038/s41581-021-00527-y.
9. Jazienicka-Kielb A, Babicki M, Krajewska M, Oko A, Kloda K, Mastalerz-Migas A. Assessment of primary care physicians' knowledge of chronic kidney disease in Poland. *Front Public Health.* 2022;10:1032240. doi: 10.3389/fpubh.2022.1032240.
10. Avila MN, Luciarci MC, Oldano AV, Aleman MN, Pérez Aguilar RC. Chronic kidney disease prevalence in asymptomatic patients with risk factors-usefulness of serum cystatin C: a cross-sectional study. *Porto Biomed J.* 2023;8(6):e233. doi: 10.1097/pj.pbj.000000000000233.
11. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther.* 2022;39(1):33-43. doi: 10.1007/s12325-021-01927-z.
12. Nagib SN, Abdelwahab S, Amin GEE, Allam MF. Screening and early detection of chronic kidney disease at primary healthcare. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(5):416-8. doi: 10.1080/10641963.2021.1896726.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):117-314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
14. Romero-González G, Rodríguez-Chitiva N, Cañameras C, Paúl-Martínez J, Urrutia-Jou M, et al. Albuminuria, Forgotten No More: Underlining the Emerging Role in CardioRenal Crosstalk. *J Clin Med.* 2024;13(3):777. doi: 10.3390/jcm13030777.
15. Levey AS, Grams ME, Inker LA. Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2022;386:2120-8. doi: 10.1056/NEJMra2201153.
16. Molitoris BA, Sandoval RM, Yadav SPS, Wagner MC. Albumin Uptake and Processing by the Proximal Tubule: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Physiol Rev.* 2022;102:1625-67. doi: 10.1152/physrev.00014.2021.
17. Chronic kidney disease (CKD). Early detection and intervention in primary health care. *Kidneys.* 2023;12(3):124-5. doi: 10.22141/2307-1257.12.3.2023.412.
18. National Kidney Foundation. eGFR Calculator [Internet]. National Kidney Foundation. Available from: https://www.kidney.org/professionals/gfr_calculator.
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
20. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-49. doi: 10.1056/NEJMoa2102953.
21. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013;369(10):932-43. doi: 10.1056/NEJMoa1214234.
22. Dally M, Amador JJ, Butler-Dawson J, Lopez-Pilarte D, Gero A, Krisher L, et al. Point-of-Care Testing in Chronic Kidney Disease of Non-Traditional Origin: Considerations for Clinical, Epidemiological, and Health Surveillance Research and Practice. *Ann Glob Health.* 2023;89(1):7. doi: 10.5334/aogh.3884.
23. Tricoli A, Neri G. Miniaturized Bio- and Chemical-Sensors for Point-of-Care Monitoring of Chronic Kidney Diseases. *Sensors.* 2018;18(4):942. doi: 10.3390/s18040942.
24. Gama RM, Nebres D, Bramham K. Community Point of Care Testing in Diagnosing and Managing Chronic Kidney Disease. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(14):1542. doi: 10.3390/diagnostics14141542.
25. Han S, Yamamoto S, Jung CY, Jin DY, Lee T, Kim J-S. Wearable sensors for monitoring chronic kidney disease. *Commun Mater.* 2024;(5):153. doi: 10.1038/s43246-024-00606-0.
26. Mejia JR, Fernandez-Chinguel JE, Dolores-Maldonado G, Becerra-Chauca N et al. Diagnostic accuracy of urine dipstick testing for albumin-to-creatinine ratio and albuminuria: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2021;7(11):e08253. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08253.
27. Yang CJ, Chen DP, Wen YH, Lai NC, Ning HC. Evaluation the diagnostic accuracy of albuminuria detection in semi-quantitative urinalysis. *Clin Chim Acta.* 2020;510:177-80. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.036.
28. Tolentino LJ, Maluf CB, Gonçalves LG, Figueiredo RC. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (ACR) in the First Morning Void: Influence of Collection time and Urine Retention time. *Int J Complementary Internal Med.* 2023;4(1):127-35. doi: 10.58349/IJCM.1.4.2023.00119.
29. Kamińska J, Dymicka-Piekarska V, Tomaszewska J, Matowicka-Karna J, Koper-Lenkiewicz OM. Diagnostic utility of protein to creatinine ratio (P/C ratio) in spot urine sample within routine clinical practice. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(5):345-64. doi: 10.1080/10408363.2020.1723487.
30. Chou YJ, Yang CC, Chang SJ, Yang SS. Albuminuria Is Affected by Urinary Tract Infection: A Comparison between Biochemical Quantitative Method and Automatic Urine Chemistry Analyzer UC-3500. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(21):3366. doi: 10.3390/diagnostics13213366.
31. Chagnac A, Friedman AN. Measuring Albuminuria in Individuals With Obesity: Pitfalls of the Urinary Albumin-Creatinine Ratio. *Kidney Med.* 2024;6(4):100804. doi: 10.1016/j.xkme.2024.100804.
32. Wołyniec W, Ratkowski W, Kaspro-wicz K, Małgorzewicz S, Aleksandrowicz E, Zdrojewski T, et al. Factors influencing post-exercise proteinuria after marathon and ultramarathon races. *Biol Sport.* 2020;37(1):33-40. doi: 10.5114/biol-sport.2020.89939.
33. Sullivan MK, Jani BD, Rutherford E, Welsh P, McConnachie A, Major RW, et al. Potential impact of NICE guidelines on referrals from primary care to nephrology: a primary care database and prospective research study. *Br J Gen Pract.* 2023;73(727):141-7. doi: 10.3399/BJGP.2022.0145.
34. Delanaye P, Pottel H, Cavalier E, Flamant M, Stehlé T, Mariat C. Diagnostic standard: assessing glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(7):1088-96. doi: 10.1093/ndt/gfad241.
35. Vestergaard AHS, Jensen SK, Heide-Jørgensen U, Frederiksen LE, Birm H, Jarbøl DE, et al. Risk factor analysis for a rapid progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(7):1150-8. doi: 10.1093/ndt/gfad271.
36. Mayne KJ, Hanlon P, Lees JS. Detecting and managing the patient with chronic kidney disease in primary care: A review of the latest guidelines. *Diabetes Obes Metab.* 2024. doi: 10.1111/dom.15625.
37. Kushner P, Khunti K, Cebrian A, Deed G. Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease: A Narrative Review of the Crucial Role of Primary Care Practitioners. *Adv Ther.* 2024;41(10):3757-70. doi: 10.1007/s12325-024-02957-z.
38. Oliva-Damaso N, Delanaye P, Oliva-Damaso E, Payan J, Glasscock RJ. Risk-based versus GFR threshold criteria for nephrology referral in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022;15(11):1996-2005. doi: 10.1093/ckj/sfac104.
39. Kiel S, Weckmann G, Chenot JF, Stracke S, Spallek J, Angelow A. Referral criteria for chronic kidney disease: implications for disease management and healthcare expenditure-analysis of a population-based sample. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):225. doi: 10.1186/s12882-022-02845-0.
40. Chu CD, Lamprea-Montealegre JA, Estrella MM. Too Many for Too Few: Finding Appropriate Nephrology Referrals for Patients With CKD That Optimize Outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2022;79(3):330-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.020.

Стаття надійшла до редакції 19.08.2024. – Дата першого рішення 23.08.2024. – Стаття подана до друку 30.09.2024

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа A4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заявою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

1. УДК (Універсальна десятинна класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятні скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
- 4. Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Абревіатури, 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 містить назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організацій (повні, без абревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріал та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

МІОПРИДИН®

ПРИДИНОЛУ МЕЗИЛАТ
4 МГ

МІОРЕЛАКСАНТ ШВИДКОЇ ДІЇ
З ЦЕНТРАЛЬНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ

- ▶ **НОВИЙ** міорелаксанти на ринку України
- ▶ Діє **вже на 30-й хвилині**¹/ Діє **24 години**²
- ▶ **Широкий спектр показань** до застосування²
- ▶ **Не викликає сонливості**²
- ▶ Лише **1/10 000, < 1/1 000** пацієнтів мали порушення уваги²
- ▶ **Без обмежень** тривалості застосування²



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 зв'язки; 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.

mibo
Company of the Demapharm Group

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

1. Gesellschaft für Therapieforschung mbH, MYTOS (MY Therapeutic Observational Study) with Myoson direct - Biometrics report, 2005. 2. Згідно з інструкцією для застосування препарату Міопридин®.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції. Для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Псортріол®

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



ПСОТРІОЛ® Мазь. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детально інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 г мазі містить 50 мкг кальципотріолу (у вигляді кальципотріолу моногідрату) та 0,5 мг бетаметазону (у вигляді бетаметазону дипропіонату). Показання: місцеве лікування стабільного вульгарного бляшкового псоріазу, що підлягає місцевій терапії у дорослих. Протипоказання: підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося під час лікування, є: 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.

Псортріол® Гель. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детально інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 г гелю містить 50 мкг кальципотріолу (у вигляді кальципотріолу моногідрату) та 0,5 мг бетаметазону (у вигляді бетаметазону дипропіонату). Показання: місцеве лікування псоріазу волосистої частини голови. Місцеве лікування слабого 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 які 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.