

# Family

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



# Сімейна медицина

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

№1 (111)  
'2025

# medicine

EUROPEAN PRACTICES

ISSN 2786-7218 (Online)

ISSN 2786-720X (Print)

**КОМЕНТУЮЧИ ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ  
ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ  
В СВІТЛІ РЕКОМЕНДАЦІЙ 2023**

6

**СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ  
ІЗ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ  
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

34

**МУЛЬТИМОРБІДНИЙ ПАЦІЄНТ  
ІЗ РАННЬОЮ ПОДАГРОЮ:  
ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА  
УРАТ-ЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ**

70

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ РІВНІВ  
УРОМОДУЛІНУ З НОРМАЛЬНИМИ  
ЗНАЧЕННЯМИ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ**

83

**МАЛОІНВАЗИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ  
ПРИ ЛІКУВАННІ ПЕРЕЛОМІВ  
ПРОКСИМАЛЬНОГО ЕПІМЕТАФІЗУ  
ВЕЛИКОМІЛКОВОЇ КІСТКИ**

95



## СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

1 (111)/2025

### 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 02.10.2025 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 12.02.2025 № 782 “Про введення в дію рішень вченої  
ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 12.02.2025”

Підписано до друку 27.02.2025.

Статті, що публікуються в журналі «Сімейна медицина.  
Європейські практики», – рецензовані.  
Відповідальність за достовірність фактів та інших  
відомостей у публікаціях несуть автори.  
Журнал розміщує рекламно-інформаційні матеріали про  
лікарські засоби, що не внесені до переліку заборонених для  
рекламування, відповідно до статті 21 Закону України  
«Про рекламу». Відповідальність за зміст реклами, а також  
відповідальність наведених у рекламі відомостей несуть  
рекламодавець.  
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

### КОНТАКТНІ ДАНІ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ

Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91  
E-mail: alexandra@professional-event.com  
ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ  
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»  
04053, м. Київ, вул. Січових Стрілців, буд. 21/27, офіс 405  
E-mail: asprofosvit@gmail.com

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

Тираж – 8000 прим.

Періодичність видання – 4 номери на рік.

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

### Фотовивід 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, 2025

© ГО «Українська асоціація сімейної медицини», 2025

© ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти  
лікарів та фармацевтів», 2025

© Professional-Event All Rights Reserved, 2025

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

### УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

### ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

# СІМЕЙНА МЕДИЦИНА. ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ FAMILY MEDICINE. EUROPEAN PRACTICES

### Всеукраїнський науково-практичний журнал

### ПОЧЕСНИЙ ПРЕЗИДЕНТ ВИДАННЯ

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

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

#### **Л.В. Хіміон**

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

### ЗАСТУПНИКИ

#### ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

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

**О.С. Щербінська**, доктор мед. наук,  
професор, професор кафедри  
акушерства, гінекології та медицини плода  
Національного університету охорони  
здоров'я України імені П. Л. Шупика,  
президент Всеукраїнської Асоціації  
безперервної професійної освіти лікарів та  
фармацевтів

### ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська

### ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенок

### ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

С. А. Антьєренс (Бельгія)  
Л.С. Бабінець  
С. Бьєн (Франція)  
Д. Бьочанен (Велика Британія)  
Ш. Вінкер (Ізраїль)  
О.Б. Волошина  
Л.В. Глушко  
Н.Г. Гойда  
Н.А. Гріцова  
Є.Г. Гриневич  
С.В. Данилюк  
Г. В. Зайченко  
Л. Козловська (Латвія)  
О.М. Корж  
В.І. Мамич  
Т.В. Марушко  
Н.К. Свиридова  
Т.М. Сіліна  
С.І. Сміян  
О.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

1 (111)/2025

### 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 02.10.2025 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 February 12, 2025 No. 782 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from February 12, 2025»

Passed for printing 27.02.2025.

Articles published in the journal «Family medicine. European practices» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. The journal publishes advertising and information materials about medicines that are not included in the list of prohibited for advertising, in accordance with Article 21 of the Law of Ukraine On Advertising. Advertisers are responsible for the content of the advertisement, as well as for the information provided in the advertisement.

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 CONTACTS

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

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

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

04053, Kyiv, Sichovykh Striltsiv St., building 21/27, office 405

E-mail: [asprofosvit@gmail.com](mailto:asprofosvit@gmail.com)

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

Circulation – 8000 copies  
Periodicity – 4 issues per year

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, 2025

© Public organization «UKRAINE ASSOCIATION  
OF FAMILY MEDICINE», 2025

© Public organization «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION  
OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION  
OF DOCTORS AND PHARMACISTS», 2025

© Professional-Event All Rights Reserved, 2025

## 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. Vidyborets  
O.B. Voloshina  
L.V. Hlushko  
N.G. Goyda  
N.A. Hritsova  
Ye.H. Hrynevych  
S.V. Danyliuk  
G.V. Zaychenko  
L. Kozlovskaya (Latvia)  
O.M. Korzh  
V.I. Mamchych  
T.V. Marushko  
N.K. Svyrydova  
T.M. Silina  
O.I. Smiyana  
S.I. Smiyana  
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 №1 (111)/2025

## TOPICAL ISSUES

### Commenting on problematic issues of acute coronary syndrome in highlight recommendations 2023

V. Z. Netiazhenko, T. Y. Malchevska, O. M. Plienova,  
L. V. Shkala, M. S. Babenko ..... 6

## FOR PRACTICING PHYSICIANS

### Artificial intelligence and genetic predictors as the basis of personalized prediction of perinatal pathology

L. O. Turova ..... 20

### Sleep-related breathing disorders in military personnel during combat operations

M. M. Seliuk, S. A. Bychkova, I. H. Petukhova,  
V. I. Bulda, M. M. Kozachok, O. V. Seliuk..... 28

### Heart failure with preserved ejection fraction in patients with diabetes mellitus. Treatment with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

A. M. Sokolova, V. V. Pushkarev, L. K. Sokolova,  
V. M. Pushkarev, M. D. Tronko ..... 34

### The main integration directions of medical care for the population with malignant neoplasms at the level of primary health care

G. O. Slabkiy, O. S. Shcherbinska, Yu. M. Shen ..... 43

### Dyspepsia in medical university students and general practitioners

I. G. Paliy, S. V. Zaika, I. V. Chernova,  
A. G. Kapitun, M. O. Shemeta ..... 48

## LECTURES AND REVIEWS

### Cardiac disease and chronic kidney disease – a fatal alliance or new opportunities of treatment? (Review of the literature)

V. K. Tashchuk, H. I. Khrebtii ..... 55

## GENERAL MEDICINE

### Quality of life in patients with rheumatoid arthritis: relationship with central sensitization

V. O. Bombela, M. A. Stanislavchuk ..... 64

### Multimorbid patient with early gout: efficacy and safety of urate-lowering treatment

L. V. Khimion, S. V. Danyliuk, O.B. Yashchenko,  
T. O. Sytiuk, N. V. Kicha,  
T. M. Povetkina ..... 70

### Study of public awareness of influenza immunoprophylaxis

N. O. Pryimenko, T. I. Koval, V. A. Bodnar,  
O. G. Marchenko, O. M. Iziumska,  
V. A. Poltorapavlov, A. I. Vatsenko, O. I. Zdor ..... 76

### Study of the relationship of uromodulin levels with normal values of uric acid

L. D. Denova, S. V. Kushnirenko ..... 83

## TRAUMATOLOGY

### Minimally Invasive Technologies in the Treatment of Proximal Tibial Epimetaphyseal Fractures

O. A. Buryanov, V. P. Kvasha, H. H. Hliba,  
Yu. L. Sobolevskiy, E. O. Skobenko ..... 95

## GASTROENTEROLOGY

### Analysis of etiopathogenetic factors in the formation and course of chronic pancreatitis depending on the age of patients

L. S. Babinets, N. O. Shevchenko,  
I. M. Halabitska ..... 103

# ЗМІСТ №1 (111)/2025

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- Коментуючи проблемні питання гострого коронарного синдрому в світлі рекомендацій 2023  
В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська,  
О. М. Пленова, Л. В. Шкала, М. С. Бабенко ..... 6

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Штучний інтелект та генетичні предиктори як основа персоналізованого прогнозування перинатальної патології  
Л. О. Турова ..... 20

- Дихальні розлади під час сну у військовослужбовців у період бойових дій  
М. М. Селюк, С. А. Бичкова, І. Г. Петухова,  
В. І. Бульда, М. М. Козачок, О. В. Селюк ..... 28

- Серцева недостатність із збереженою фракцією викиду у хворих на цукровий діабет. Лікування інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера-2  
А. М. Соколова, В. В. Пушкар'юв, Л. К. Соколова,  
В. М. Пушкар'юв, М. Д. Тронько..... 34

- Основні напрямки інтеграції медичної допомоги населенню при злоякісних новоутвореннях на рівень первинної медико-санітарної допомоги  
Г. О. Слабкий, О. С. Щербінська, Ю. М. Шень ..... 43

- Dyspepsia in medical university students and general practitioners  
I. G. Paliy, S. V. Zaika, I. V. Chernova,  
A. G. Kapitun, M. O. Shemeta ..... 48

## ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

- Кардіальні захворювання та хронічна хвороба нирок – фатальний альянс чи нові можливості в лікуванні? (Огляд літератури)  
В. К. Тащук, Г. І. Хребтій ..... 55

## ЗАГАЛЬНА МЕДИЦИНА

- Якість життя у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з центральною сенситизацією  
В. О. Бомбела, М. А. Станіславчук ..... 64

- Мультиморбідний пацієнт із ранньою подагрою: ефективність і безпека урат-знижувальної терапії  
Л. В. Хімійон, С. В. Данилюк, О. Б. Ященко,  
Т. О. Ситюк, Н. В. Кіча, Т. М. Повіткіна ..... 70

- Вивчення обізнаності населення з питань імунпрофілактики грипу  
Н. О. Прийменко, Т. І. Коваль, В. А. Боднар,  
О. Г. Марченко, О. М. Ізюмська,  
В. А. Полторапавлов, А. І. Ващенко,  
О. І. Здор ..... 76

- Дослідження зв'язку рівнів уромодуліну з нормальними значеннями сечової кислоти  
Л. Д. Денова, С. В. Кушніренко ..... 83

## ТРАВМАТОЛОГІЯ

- Малоінвазивні технології при лікуванні переломів проксимального епіметафізу великогомілкової кістки  
О. А. Бур'янов, В. П. Кваша, Г. Г. Гліба,  
Ю. Л. Соболевський, Є. О. Скобенко..... 95

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

- Аналіз етіопатогенетичних чинників формування і перебігу хронічного панкреатиту залежно від віку пацієнтів  
Л. С. Бабінець, Н. О. Шевченко,  
І. М. Галабіцька ..... 103

# Коментуючи проблемні питання гострого коронарного синдрому в світлі рекомендацій 2023

**В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська, О. М. Пленова, Л. В. Шкала, М. С. Бабенко**

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

Оприлюднені Європейським товариством кардіологів у 2023 році рекомендації з діагностики та лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) стали потужним інструментом при веденні хворих із дестабілізацією ішемічної хвороби серця, при якій саме ГКС нерідко є дебютом захворювання.

Метою огляду було ознайомлення широкого загалу практичних лікарів із новими положеннями Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2023) з діагностики та маршрутизації пацієнта з гострим коронарним синдромом. Проведено порівняльний аналіз ключових положень європейських керівництв останніх років щодо початкового етапу ведення хворого з ГКС.

У керівництві Європейського товариства кардіологів (2023) велика увага приділяється гендерним відмінностям кардіальних і позакардіальних симптомів у клінічній картині ГКС. Запропоновані методи діагностики виявились валідними і доступними, швидко відтворюваними. Представлений чіткий план маршрутизації пацієнта при різних сценаріях ГКС з урахуванням стратифікації ризику. При виборі методу реперфузії у хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST наголошується на скороченні часу загальної ішемії від моменту першого медичного контакту при самозверненні чи при виклику карети швидкої медичної допомоги.

Стратифікація ризику є чи не найголовнішою при виборі тактики ведення пацієнта із ГКС без елевації сегмента ST. В об'єднаних рекомендаціях рутинна ЕКГ залишається найшвидшим, легко відтворюваним методом діагностики гострого порушення коронарного кровообігу. Вперше в представленій редакції документу в групі високого ризику при ГКСбпСТ розширено спектр ЕКГ-проявів, які потенційно можуть свідчити про найбільш несприятливий перебіг, що потребує нагального проведення коронарографії для уточнення анатомії та об'єму ураження. Уточнена роль високочутливих методів лабораторної діагностики, зокрема тропоніну в конкретизованому часовому проміжку. Звертається увага на відсутність динамізму його значень при багатьох інших невідкладних станах, що нерідко утруднює диференційну діагностику. Проведення ЕхоКГ-дослідження при ускладненому ГКС не повинно впливати на час доправлення пацієнта в катетеризаційну лабораторію. Наголошується на сучасних методах діагностики, таких як МРТ, оптична когерентна томографія, внутрішньосудинний ультразвук.

Об'єднання в одному документі рекомендацій з різних форм ГКС певною мірою спростило сприйняття загальних підходів до ведення цієї категорії хворих. Основною метою менеджменту ГКС на початкових етапах ведення залишається якомога раннє відновлення коронарного кровотоку.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, методи діагностики, реперфузія, маршрутизація пацієнта, стратифікація ризику.

## Commenting on problematic issues of acute coronary syndrome in highlight recommendations 2023

**V. Z. Netiazenko, T. Y. Malchevska, O. M. Plienova, L. V. Shkala, M. S. Babenko**

The recommendations for the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome (ACS), published by the European Society of Cardiology in 2023, have become a powerful tool in the management of patients with destabilized coronary heart disease, in which ACS is often the debut of the disease.

The purpose of the review was to familiarize the general public with the new postulates of the European Society of Cardiology Recommendations (2023) on diagnosis and routing of a patient with an acute coronary syndrome.

A comparative analysis was conducted of the key provisions of European guidelines of recent years regarding the initial stage of management of a patient with ACS.

In the guidelines of the European Society of Cardiology (2023), much attention is paid to gender differences in cardiac and extracardiac symptoms in the clinical picture of ACS. The proposed diagnostic methods proved to be valid and accessible, quickly reproducible. A clear patient routing plan is presented in various scenarios of ACS, taking into account risk stratification. When choosing a reperfusion method in patients with ST-elevation myocardial infarction, emphasis is placed on reducing the time of total ischemia from first medical contact during self-referral or when an ambulance is called. Risk stratification is perhaps the most important when choosing the tactics of managing a patient with ACS without ST segment elevation. In the combined guidelines, the routine ECG remains the fastest, most reproducible method for diagnosing acute coronary syndrome. For the first time in the presented edition of the document, in the high-risk group with non ST-elevation ACS, the spectrum of ECG manifestations has been expanded, which can potentially indicate the most unfavorable course, requiring urgent coronary angiography to clarify the anatomy and volume of the lesion. The role of highly sensitive

methods of laboratory diagnostics, in particular troponin in a specific time period, is clarified. Attention is drawn to the lack of dynamism of its values in many other urgent conditions, which often complicates differential diagnosis. Conducting an echocardiogram in case of complicated ACS should not affect the time of delivery of the patient to the catheterization laboratory. Modern diagnostic methods such as magnetic resonance imaging, optical coherence tomography, intravascular ultrasound are emphasized.

The combination of recommendations from various forms of GCS in one document simplified the perception of general approaches to the management of this category of patients to a certain extent. The main goal of ACS management in the initial stages of management remains the early restoration of coronary blood flow.

**Keywords:** acute coronary syndrome, diagnostic tool, reperfusion, rout of patient, risk stratification.

Нарешті назріла необхідність в одному документі об'єднати обидві форми гострого коронарного синдрому (ГКС) – з підйомом сегмента ST (ГКСпST) і без підйому сегмента ST (ГКСбпST) – через спільність етіологічних чинників, патогенетичних механізмів, діагностичних підходів [1]. Також метою рекомендацій стало очевидним намітити загальний шлях лікування ГКС, оптимізувати маршрутизацію пацієнтів (рис. 1).

Відтоді як Є. Браунвальд вперше увів поняття ГКС і визначення нестабільної стенокардії (НС), представлені рекомендації пропонують спрощену схему щодо стартової оцінки пацієнта за підозри на ГКС, символічно пропонуючи аббревіатурне скорочення гострого коронарного синдрому – ACS: заголовні А – зміни на ЕКГ, С – клінічний контекст, S – стабільність стану [1, 2].

Так, у разі інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) розглядається первинне черезшкірне коронарне втручання пЧКВ (до 120 хв) або якомога раніше слід вдатися до фармакоінвазивного підходу з використанням фібринолізу в термін до 12 год з подальшим ЧКВ з рекомендованим часовим інтервалом від 2 до 24 год після тромболізу (рис. 2) [3–7].

При NSTEMI (з огляду на стратифікацію ризику як дуже високого і високого) пЧКВ проводиться, відповідно, < 2 год і до 24 год. Подвійна антитромботична терапія (АТТ) призначається тривалістю 12 міс з урахуванням існуючих ризиків. Потрійна АТТ розглядається при фібриляції передсердь (ФП) і тромбах у порожнині серця при ГКС щонайменше на 1 міс з дотриманням алгоритму, що відповідає окремій клінічній ситуації [8–10].

ГКС на перших етапах діагностики розглядається як робочий діагноз, що передбачає: реєстрацію та інтерпретацію електрокардіографії (ЕКГ), фізикальне обстеження, стратифікацію ризику хворого, визначення високочутливого тропоніну (hs-CTn) (табл. 1); прийняття рішення щодо обраної інвазивної стратегії, методів реваскуляризації і часу на їх проведення.

Подальші дослідження за потреби мають включати ехокардіографію, ЕКГ-моніторинг, візуалізаційні інвазивні та неінвазивні методи: внутрішньосудинне ультразвукове дослідження / оптичну когерентну томографію (ВСУЗд/ОКТГ) у діагностично складних випадках (рис. 3).

Клінічний статус пацієнта з ГКС може різнитися від стабільного до гемодинамічно нестабільного, від безсимптомного перебігу і аж до вираженого ангінозного болю і його персистенції. На початку навіть

відсутність змін ЕКГ не може заперечити ГКС, проте депресія і негативізація зубців Т має схилити лікаря до діагнозу ГКСбпST, а елевація сегмента ST – до діагнозу STEMI [1, 11, 12].

Відсутність динамічних змін з боку hs-CTn свідчить про наявність НС (рис. 4).

Велике значення для розуміння складнощів симптоматики відіграє ретельно зібраний анамнез і взаємодія з пацієнтом. Слід пам'ятати, що пропедевтичні аспекти класичного за грудного болю чи тиску у грудях відчувають 80% чоловіків і жінок із ГКС. Причини болю у грудній клітці класифікують на кардіальні, ймовірно кардіальні та позасерцеві. Існуючі гендерні відмінності симптомів при ГКС продемонстровані на рис. 5. До еквівалентних болю симптомів, які частіше зустрічаються у жінок, належать запаморочення/синкопе, нудота, блювання, задишка, біль у щелепі / між лопатками, серцебиття. Інші прояви ГКС, як-от пітливість, біль у руках, плечах, в епігастрії притаманні як чоловікам, так і жінкам. Це так звані дискриптори ішемії, які віддзеркалюють різноманіття симптомів (див. рис. 5).

Виявлені при фізикальному обстеженні особливості змін з боку артеріального тиску на руках, показників тиску на верхніх і нижніх кінцівках, нерегулярності пульсу, набухання яремних вен, кардіальних шумів можуть допомогти у виявленні некоронарогенних причин болю: тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), міоперикардиту, аортального стенозу, а також позакардіальних причин болю – пневмотораксу, плевропневмонії, захворювань опорно-рухового апарату.

Диференціювати ГКС слід також із захворюваннями травного тракту: спазмом стравоходу, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), езофагітом, виразкою шлунка, холециститом, панкреатитом. Узагальнення клінічних станів, з якими проводиться диференціальна діагностика у разі ГКС, представлено у табл. 2.

Таблиця 1

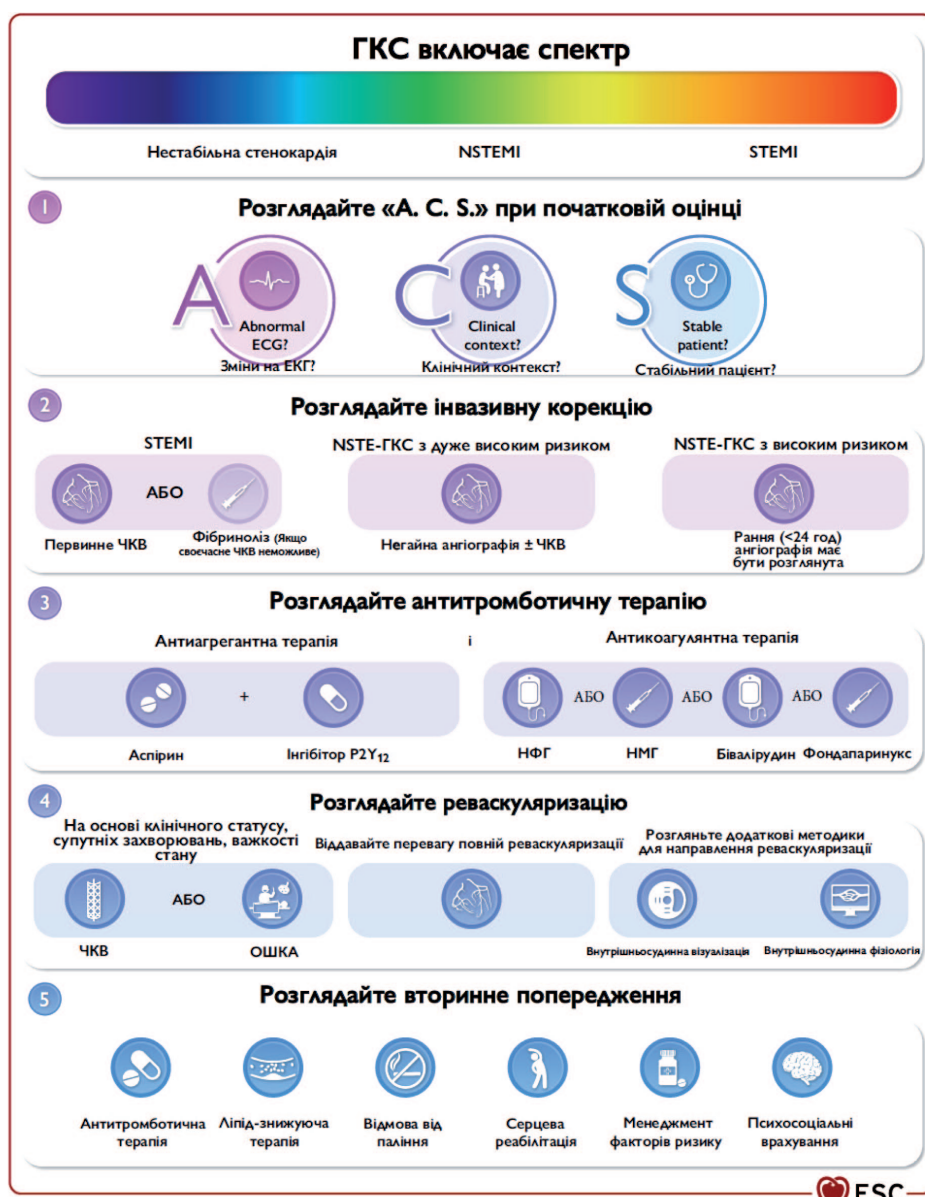
**Рекомендації при підозрі на ГКС  
(адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1])**

| Рекомендації                                                                                                                                                     | Клас | Рівень доказів |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------|
| Рекомендовано базувати діагноз і початкову оцінку ризику ГКС на сумарній клінічній історії, симптомів, життєвих показників, інших фізикальних даних, ЕКГ, hs-CTn | 1    | B              |



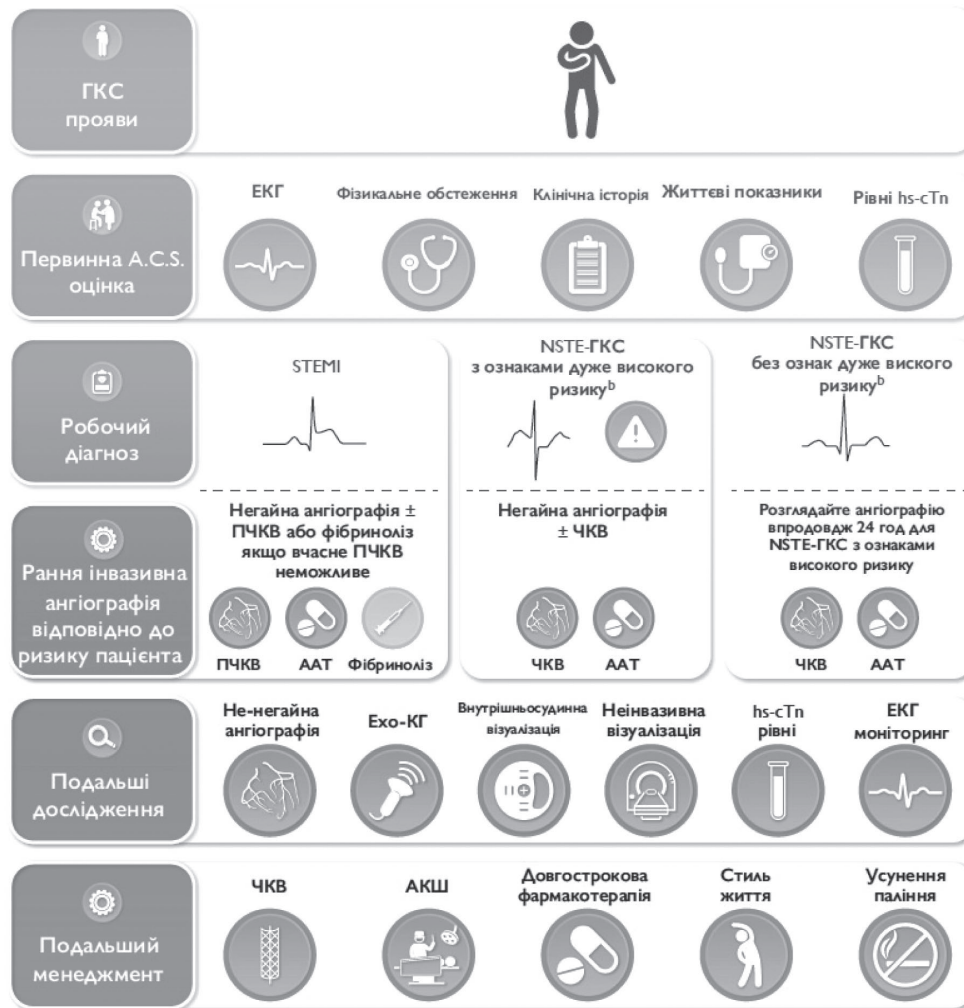
Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

**Рис. 1. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (2023) щодо спектра проявів ГКС**



Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

**Рис. 2. Алгоритм ведення хворих при різних сценаріях ГКС**



Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

**Рис. 3. Алгоритм дій при ГКС з урахуванням стратифікації ризику**

Серед усіх діагностичних процедур реєстрації ЕКГ та її інтерпретації відводиться 10 хв від моменту першого медичного контакту (ПМК) із хворим, що дає можливість вже на початкових етапах швидко встановити робочий діагноз ГКСпST(STEMI) чи NSTEMI-ГКС

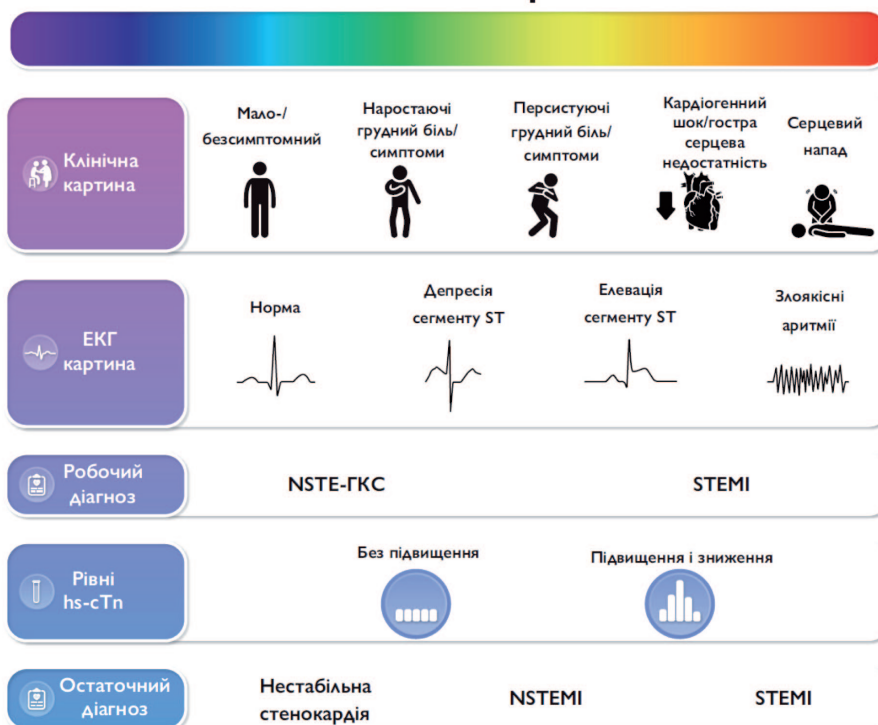
і перейти до подальших досліджень – визначення рівня тропоніну (hs-cTn), ангіографії коронарних артерій (КАГ) та інших візуалізаційних обстежень (за потреби), результати яких дозволять обґрунтувати заключний діагноз (STEMI, НС, NSTEMI, не ГКС) (рис. 6).

Таблиця 2

**Клінічні стани і захворювання, з якими доцільно проводити диференціальну діагностику ГКС (адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1])**

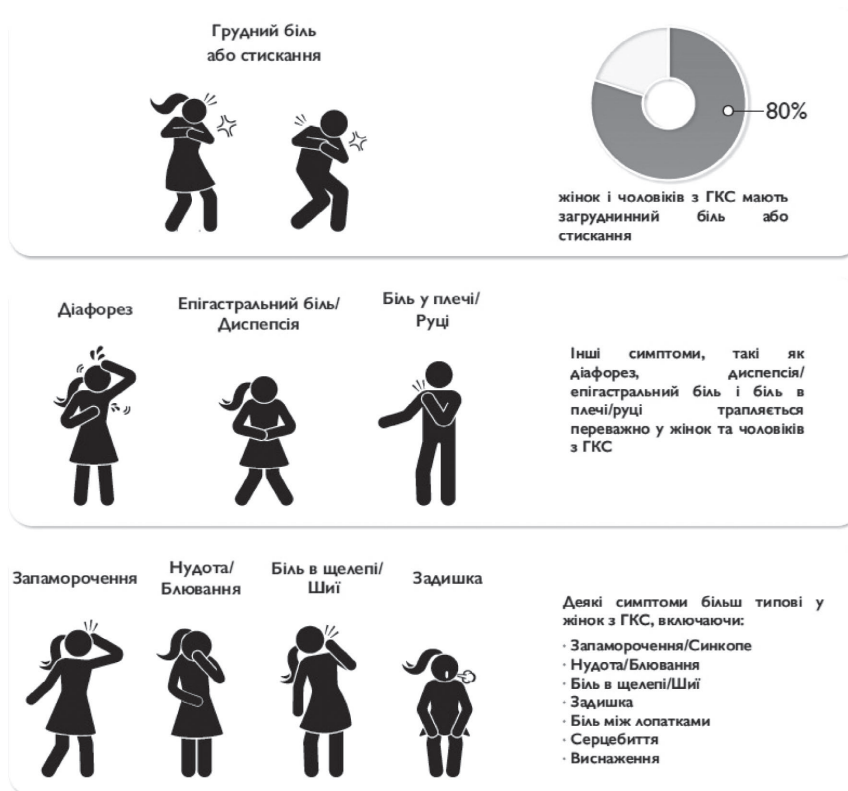
| Серцеві                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Легеневі                                                                                                                                               | Судинні                                                                                                                    | Шлунково-кишкові                                                                                                                                                 | Ортопедичні                                                                                                                                                                                                       | Інші                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Міокардит/перикардит</li> <li>- Кардіоміопатії</li> <li>- Тахіаритмії</li> <li>- Гостра серцева недостатність (ГСН)</li> <li>- Гіпертонічний криз</li> <li>- Стеноз аортального клапана</li> <li>- Синдром такоцубо</li> <li>- Коронароспазм</li> <li>- Травма серця</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ТЕЛА</li> <li>- Напружений пневмоторакс</li> <li>- Бронхіт</li> <li>- Пневмонія</li> <li>- Плеврит</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Дисекція аорти</li> <li>- Симптомна аневризма аорти</li> <li>- Інсульт</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Езофагіт, рефлюкс або спазм</li> <li>- Пептична виразка, гастрит</li> <li>- Панкреатит</li> <li>- Холецистит</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Кістково-м'язові розлади</li> <li>- Травма грудної клітки</li> <li>- Пошкодження м'язів/запалення</li> <li>- Костохондрит</li> <li>- Патологія шийних хребців</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Тривожні розлади</li> <li>- Herpes zoster</li> </ul> |

# ГКС-спектр



Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

**Рис. 4. ГКС-спектр з різними варіантами клінічної картини та ЕКГ-проявів**



Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

**Рис. 5. Гендерні особливості превалювання симптомів при ГКС**

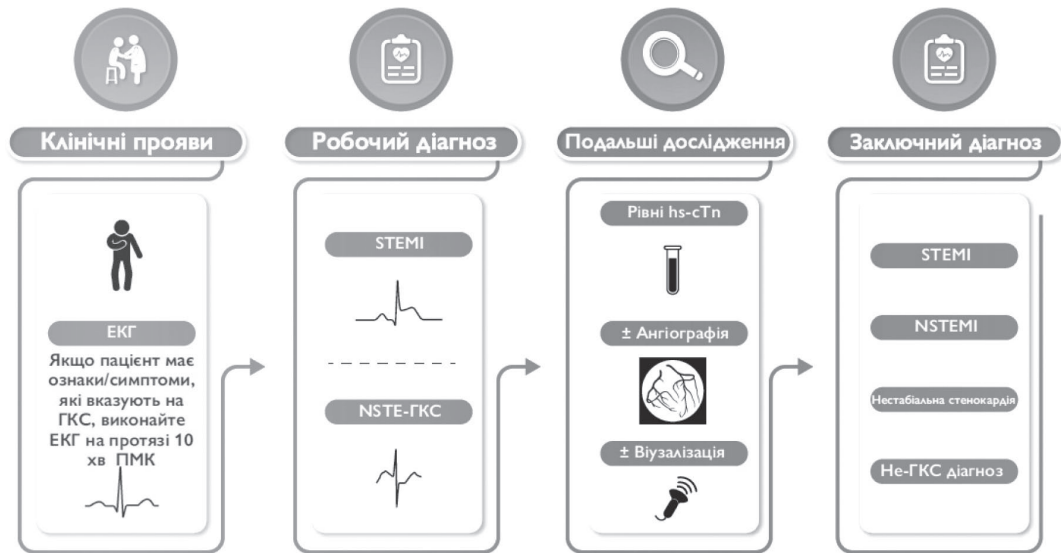


Рис. 6. Послідовний алгоритм дій при підозрі на ГКС

**Рекомендації щодо реєстрації ЕКГ**  
(адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1])

Таблиця 3

| ЕКГ                                                                                                                                                                  | Клас | Рівень доказів |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------|
| 12-канальний запис ЕКГ та інтерпретація рекомендовані якнайшвидше (< 10 хв) від ПМК                                                                                  | 1    | B              |
| Постійне моніторування ЕКГ при STEMI за наявності дефібрилятора                                                                                                      | 1    | B              |
| Використання додаткових відведень ЕКГ (V3R, V4R, V7-V9) рекомендовано у випадках нижнього STEMI або при підозрі повної оклюзії судин, якщо звичайної ЕКГ недостатньо | 1    | B              |
| Додаткова 12-канальна реєстрація ЕКГ рекомендована при повторних симптомах і діагностичній невизначеності                                                            | 1    | C              |

**Діагностична оцінка високочутливого тропоніну (hs-cTn )**  
(адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1])

Таблиця 4

| Забір крові                                                                                                                                                                                | Клас | Рівень доказів |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------|
| Рекомендовано визначати серцеві тропоніни високочутливими тестами одразу після першого контакту пацієнта з отриманням результату впродовж 60 хв від тестування                             | I    | B              |
| Рекомендовано використовувати алгоритм ESC із серійними вимірами hs-cTn 0/1 год або 0/2 год для підтвердження і виключення NSTEMI                                                          | I    | B              |
| Додаткове тестування після 3 год рекомендовано, якщо перші 2 виміри hs-cTn 0/1 год за алгоритмом виявились непереконливими і не було встановлено альтернативного діагнозу, що пояснює стан | I    | B              |
| Для оцінки прогнозу та визначення ризиків має бути розглянуте використання затверджених шкал (наприклад, GRACE)                                                                            | Ila  | B              |

Слід ретельно дотримуватись вищезазначених рекомендацій щодо проведення ЕКГ, враховуючи її високий рівень доказовості. Алгоритм дій з реєстрації ЕКГ представлено у табл. 3.

На рис. 7 схематично представлені шість можливих ЕКГ-патернів при STEMI:

- 1) передній STEMI;
- 2) задній STEMI;
- 3) оклюзія лівої огинаючої артерії/ інфаркт міокарда правого шлуночка;
- 4) багатосудинна оклюзія/оклюзія лівої головної коронарної артерії;

- 5) STEMI і блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ);
- 6) STEMI і блокада правої ніжки пучка Гіса (БПНПГ).

Патерн Sgarbossa за умови блокади лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) з конкордантним зміщенням сегмента ST вище ізолінії вказує на користь STEMI, що можна розглядати також як «кандидатство» на негайне проведення коронарорентрокулографії (КРГ).

ЕКГ-патерни «abcde», представлені на рис. 8, відображають ЕКГ-зміни, здебільшого притаманні для ГКСбпСТ. Так, патерн де Вінтера й ознака Валенса свідчать про оклюзію проксимального відділу низхідної

| ЕКГ-патерн                                             | Критерії                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Вказує на                                                                                                       | Крива |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| i<br>STEMI                                             | Нова елевация ST в J-точці в $\geq 2$ суміжних відведеннях, включно з V3R і V4R $\geq 2.5$ мм у чоловіків $< 40$ років, $\geq 2$ мм у чоловіків $\geq 40$ років, або $\geq 1.5$ мм у жінок незалежно від віку у відведеннях V2–V3 і/або $\geq 1$ мм в інших відведеннях (при відсутності ГЛШ або БЛНПГ) | Поточна гостра оклюзія КА                                                                                       |       |
| ii<br>Задній STEMI                                     | Депресія ST у відведеннях V1–V3, особливо коли термінальний T-зубець позитивний (еквівалент елевачії ST), і супутня елевация ST $\geq 0.5$ мм, зареєстрована в відведеннях V7–V9                                                                                                                        | Задній STEMI                                                                                                    |       |
| iii<br>Оклюзія ЛОА/ правошлуночковий ІМ                | Елевация ST в V7–V9 і V3R і V4R відповідно                                                                                                                                                                                                                                                              | Оклюзія лівої огинальної артерії (ЛОА) або правошлуночковий ІМ                                                  |       |
| iv<br>Мультифазна ішемія/ обструкція лівої головної КА | Депресія ST $\geq 1$ мм в 6 або більше поверхневих відведеннях (нижньобочкова депресія ST), поєднана з елевачією ST в aVR і/або V1                                                                                                                                                                      | Мультифазна ішемія або обструкція лівої головної КА, зокрема якщо пацієнт має гемодинамічні порушення           |       |
| v<br>БЛНПГ/ Прискорений ритм                           | Тривалість QRS понад 120 мс. відсутність Q хвилі в відведеннях I, V5 і V6. Мономорфний R-зубець в I, V5 і V6. Зміщення ST і T протилежно до найбільшого відхилення комплексу QRS.                                                                                                                       | Менеджмент пацієнтів з високою клінічною підозрою на поточну ішемію міокарда має проходити як у STEMI-пацієнтів |       |
| vi<br>БЛНПГ                                            | Тривалість QRS понад 120 мс. Патерн rsR' "кролячого вуха" в передніх прекардіальних відведеннях (V1–V3). Викривлені S у відведеннях I, aVL, і часто V5 і V6.                                                                                                                                            | Менеджмент пацієнтів з високою клінічною підозрою на поточну ішемію міокарда має проходити як у STEMI-пацієнтів |       |

Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

**Рис. 7. Діагностичні критерії шести ЕКГ-патернів при STEMI**

гілки міжшлуночкової артерії з несприятливим прогнозом. Такі ЕКГ-зміни також розглядають як «кандидатство» для негайної коронароангіографії (КАГ).

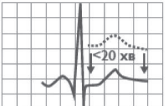
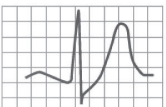
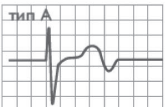
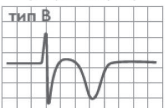
Важливим діагностичним інструментом при підозрі на ГКС є hs-cTn [13]. Згідно з рекомендаціями, пропонується визначення hs-cTn через кожну годину за алгоритмом 0-1-2-3, наголосивши, що через 3 год проведення тесту розглядається у сумнівних і спірних випадках NSTEMI (табл. 4).

Серед маркерів пошкодження міокарда перевагу рекомендовано надавати hs-cTn і його вихідному високому рівню з особливостями динаміки підвищення через

0-1-2 год. Відсутність підвищення рівня тропоніну при його низькому початковому рівні ставить під сумнів гостре міокардіальне пошкодження і є критерієм виключення і пошуку альтернативних діагнозів [14, 15].

На підставі результатів визначення hs-cTn представлені наступні алгоритми маршрутизації хворого (рис. 9, 9а):

- **виключення** із встановленням альтернативних до ІМ діагнозів;
- **спостереження** (передбачає проведення аналізу hs-cTn через 3 год, проведення додаткових методів дослідження);

| ЕКГ-патерн                              | Критерії                                                                                                                                                                                                                                               | Вказує на                               | Крива                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>a</b><br>Ізольована інверсія Т хвилі | Інверсія Т хвилі $>1$ мм в $\geq 5$ відведеннях, включно з I, II, aVL, V2-V6                                                                                                                                                                           | Тільки помірно погіршений прогноз       | <br>I, II, aVL, або V2 до V6                                                                                                                        |
| <b>b</b><br>Депресія ST                 | Депресія J-точки $\geq 0.05$ мм у відведеннях V2 і V3 або $\geq 1$ мм у всіх інших відведеннях, що супроводжується горизонтальним або косонизхідним ST $\geq 0.08$ с в $\geq 1$ відведенні (окрім aVR)                                                 | Більш важка ішемія                      | <br>$\geq 1$ відведенні<br><br>$\geq 1$ відведенні               |
| <b>c</b><br>Транзиторна елевація ST     | Елевація ST в $\geq 2$ суміжних відведеннях $\geq 2.5$ мм у чоловіків $<40$ років, $\geq 2$ мм у чоловіків $\geq 40$ років, або $\geq 1.5$ мм у жінок незалежно від віку у відведеннях V2-V3 I або $\geq 1$ мм в інших відведеннях, що триває $<20$ хв | Тільки помірно погіршений прогноз       | <br>$\geq 2$ суміжних відведеннях                                                                                                                   |
| <b>d</b><br>ST-T де Вінтера             | 1-3 мм косовисхідна депресія ST в J-точці у відведеннях V1-V6, що продовжується у високу, позитивну, симетричну Т хвилю                                                                                                                                | Проксимальна оклюзія/важкий стеноз ЛПНА | <br>V1-V6                                                                                                                                           |
| <b>e</b><br>Ознака Валенса              | Ізоелектрична або з мінімальною елевацією J-точка ( $<1$ мм) + біфазна Т хвиля у відведеннях V2 і V3 (тип A) або симетрична і глибоко інвертована Т хвиля у відведеннях V2 і V3, інколи у відведеннях V1, V4, V5 і V6 (тип B)                          | Проксимальна оклюзія/важкий стеноз ЛПНА | <br>тип A<br>(V1-V2-V3(-V4))<br><br>тип B<br>(V1-V2-V3(-V4)) |

Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

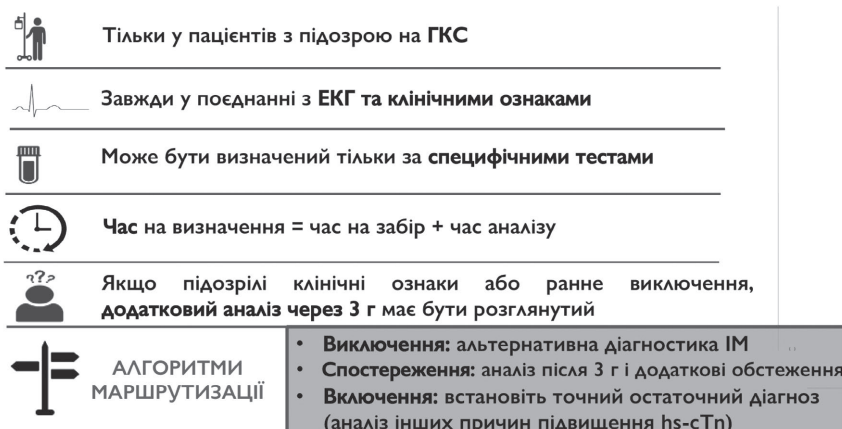
**Рис. 8. ЕКГ-патерни «abcde» при ГКСбп СТ**

- **включення** із встановленням остаточного діагнозу та аналізом інших причин підвищення рівня тропоніну.

Нижче представлені стани, які також можуть супроводжуватись підвищенням вмісту тропоніну, проте важливим при діагностиці ГКС є врахування алгоритму 0-1-2 з підвищенням його рівня в динаміці. Міокардіальне пошкодження, асоційоване з ішемією міокарда, через дисбаланс між постачанням і потребою в кисні (ІМ 2-го типу) ініціює знижена перфузія міокарда, наприклад спазм коронарних артерій (КА)/ мікросудинна дисфункція, емболія КА, неатеросклеротична дисекція КА, довготривала брадиаритмія, гіпотензія або шок, дихальна недостатність, важка анемія [16]. Водночас підвищена потреба міокарда в кисні може бути обумовлена довготривалою тахіаритмією або важ-

кою гіпотензією. Серед інших причин пошкодження міокарда розглядаються такі стани, як серцева недостатність, міокардит, будь-який тип кардіоміопатій, синдром такоцубо, забій серця, оперативні втручання (ЧКВ, АКШ, клапанні втручання, абляція, стимуляція, кардіоверсія, ендоміокардіальна біопсія).

Системні стани, які призводять до пошкодження міокарда: сепсис, інфекційні захворювання (зокрема, Covid-19), хронічна хвороба нирок, інсульт, субаракноїдальні крововиливи, ТЕЛА, легенева гіпертензія, інфільтративні захворювання (амілоїдоз, саркоїдоз, склеродермія, гемохроматоз), гіпо/гіпертиреозидизм, медикаментозна токсичність (5-фторурацил, доксорубіцин, зміїні отрути), виснажливі вправи, рабдоміоліз, – також супроводжуються високим рівнем тропоніну. Слід пам'ятати, що важливим для ішемічного пошко-



Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

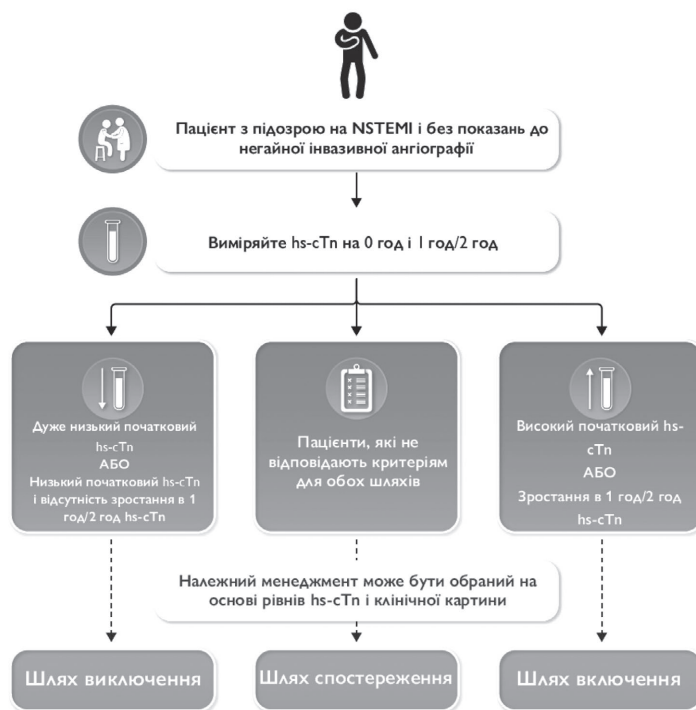
**Рис. 9. Рекомендації з визначення hs-cT при підозрі на ГКС та маршрутизації пацієнта**

дження є динамічність з боку hs-cTn – його підвищення чи навіть падіння.

У разі підозри на механічні ускладнення, як-от відрив папілярного м'яза, хорд, гостру мітральну регургітацію, аортальний стеноз і регургітацію, гостре розшарування аорти, кардіогенний шок показана екстрена трансторакальна ЕхоКГ (ТТЕ), проведення якої не повинно спричинити затримку транспортування пацієнта в катетеризаційну лабораторію. В рекомендаціях 2023 року КТ-ангіографію (КТА) дещо знизили в рівнях доказовості з рівня ІВ до рівня Па А порівняно з рекомендаціями 2017, 2020 років стосовно NSTГКС [3, 8], проте вона не втратила свого значення у стабільних хворих та хворих низького ризику (табл. 5).

З огляду догоспітальної логістики, пацієнти повинні бути госпіталізовані одразу до катетеризаційної лабораторії, оминаючи відділення інтенсивної терапії, невідкладної допомоги, кардіології.

Слід зазначити, що стосовно STEMI сучасні рекомендації не зазнали суттєвих змін відносно попередніх редакцій 2017 року [1, 3, 8]. Основний посыл нової версії керівництв зводиться до зменшення загального часу ішемії від моменту появи симптомів до транспортування до катетеризаційної лабора-



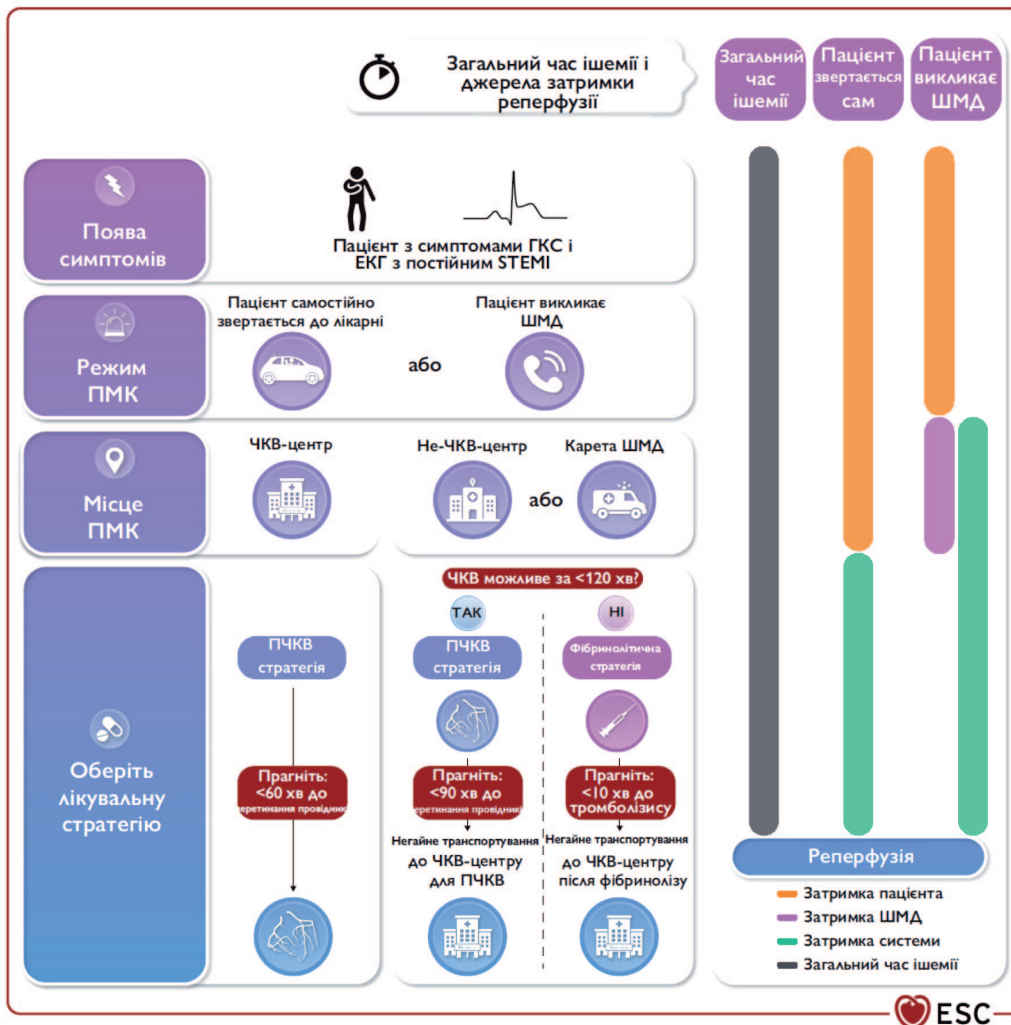
Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

**Рис. 9а. Алгоритм маршрутизації при ГКСbпST без показань до негайної інвазивної стратегії**

Таблиця 5

**Додаткові методи обстеження при ГКС (адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1])**

| Рекомендації                                                                                                                                                                                                             | Клас | Рівень доказів |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------|
| Екстрена трансторакальна ЕхоКГ (ТТЕ) рекомендована у пацієнтів із кардіогенним шоком або при підозрі на механічні ускладнення                                                                                            | 1    | C              |
| У пацієнтів із підозрою на ГКС, проте непідвищеним/невиразним рівнем hs-cTn і відсутністю рецидивів болю та змін на ЕКГ має бути розглянуте застосування ККТА або неінвазивної стрес-візуалізації                        | Ila  | A              |
| Екстрена ТТЕ має бути розглянута у випадках діагностичної невпевненості, але її проведення не повинно спричинити затримки у транспортуванні хворого до катетеризаційної лабораторії, якщо є підозра на гостру оклюзію КА | Ila  | C              |
| Рутинна ККТА у пацієнтів з підозрою на ГКС не рекомендована                                                                                                                                                              | III  | B              |



Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

**Рис. 10. Алгоритм вибору лікувальної стратегії при STEMI з урахуванням часу від першого медичного контакту (ПМК) хворого**

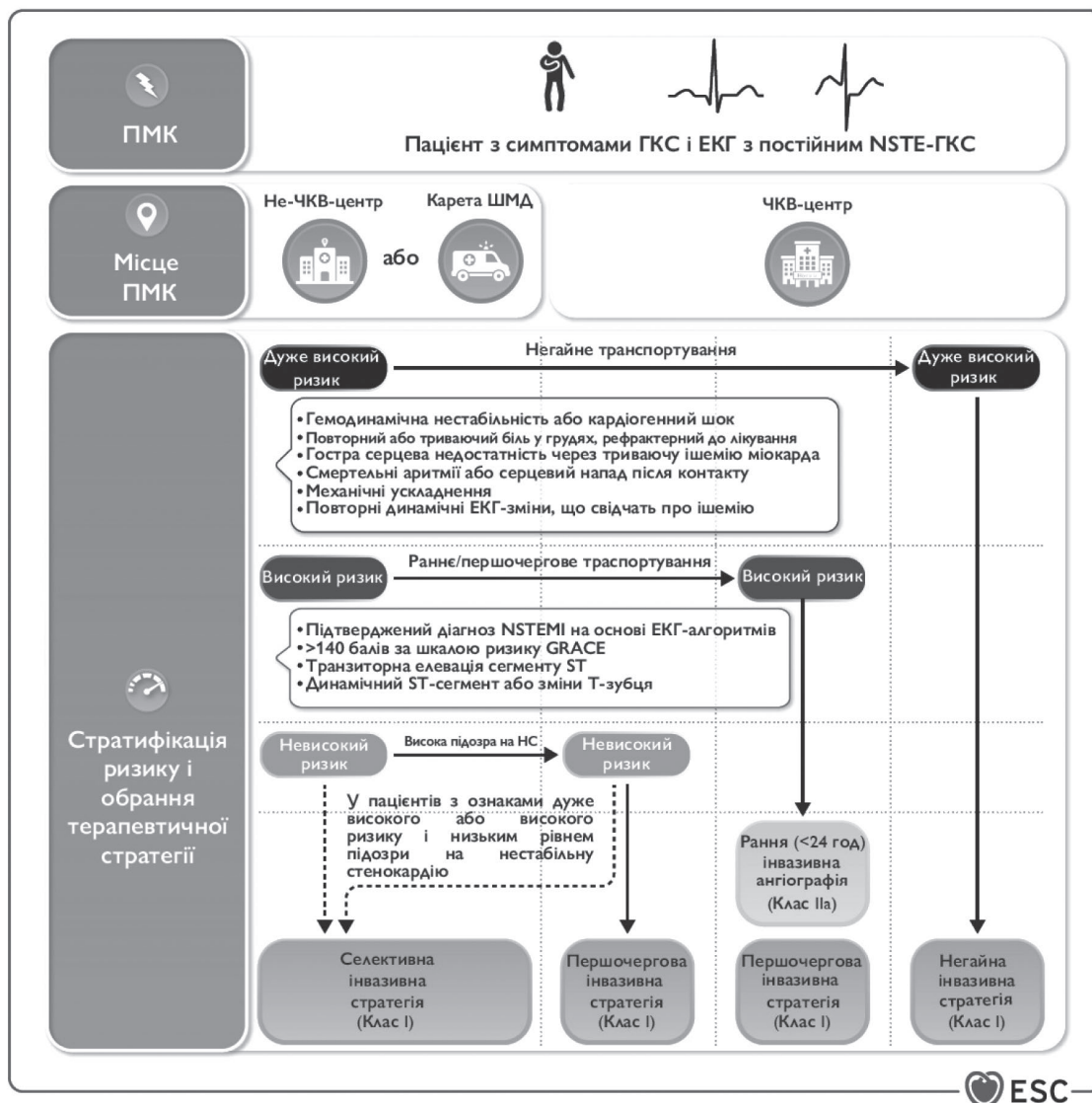
Таблиця 6

## Рекомендації для реперфузійної терапії для пацієнтів із STEMI (адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1])

| Рекомендації для реперфузійної терапії при STEMI                                                                                                                                                                                               | Клас | Рівень |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|
| Реперфузійна терапія рекомендована всім пацієнтам із робочим діагнозом STEMI (стійка елевация ST або еквіваленти) із симптомами ішемії тривалістю < 12 год                                                                                     | I    | A      |
| Стратегія пЧКВ рекомендована замість фібринолізу, якщо очікуваний час від діагнозу до ЧКВ < 120 хв                                                                                                                                             | I    | A      |
| Якщо вчасне пЧКВ < 120 хв не може бути проведене у пацієнтів із робочим діагнозом STEMI, то фібринолітична терапія рекомендована упродовж 12 год від появи симптомів (за відсутності протипоказань)                                            | I    | A      |
| Рятівне ЧКВ рекомендоване при невдалому фібринолізі (тобто зниження ST < 50% протягом 60–90 хв від застосування фібринолізу) або за наявної гемодинамічної/електричної нестабільності, ішемії, що погіршується, або стійкого загрудинного болю | I    | A      |
| Рутинна пЧКВ-стратегія має бути розглянута у STEMI-пацієнтів, що поступають пізно (12–48 год) після появи симптомів                                                                                                                            | IIa  | B      |
| У пацієнтів із робочим діагнозом STEMI із часом від появи симптомів > 12 год пЧКВ-стратегія показана при симптомах, які вказують на ішемію, гемодинамічну/електричну нестабільність                                                            | I    | C      |
| Рутинне ЧКВ в інфаркт-залежній коронарній артерії (ІЗКА) не рекомендоване у STEMI-пацієнтів, які поступають > 48 год від появи симптомів і без стійких симптомів                                                                               | III  | C      |

**Транспортування в ЧКВ-центр після фібринолізу  
(адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1])**

| Транспортування і втручання після фібринолізу                                                                | Клас | Рівень |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|
| Транспортування до ЧКВ–спроможного центру рекомендовано негайно всім пацієнтам після проведеного фібринолізу | I    | A      |
| Екстрена ангіографія і ЧКВ в ІЗКА рекомендовані з новою/ стійкою СН /шоком після фібринолізу                 | I    | A      |
| Ангіографія і ЧКВ в ІЗКА, якщо показане, рекомендоване через 2–12 год після успішного фібринолізу            | I    | A      |



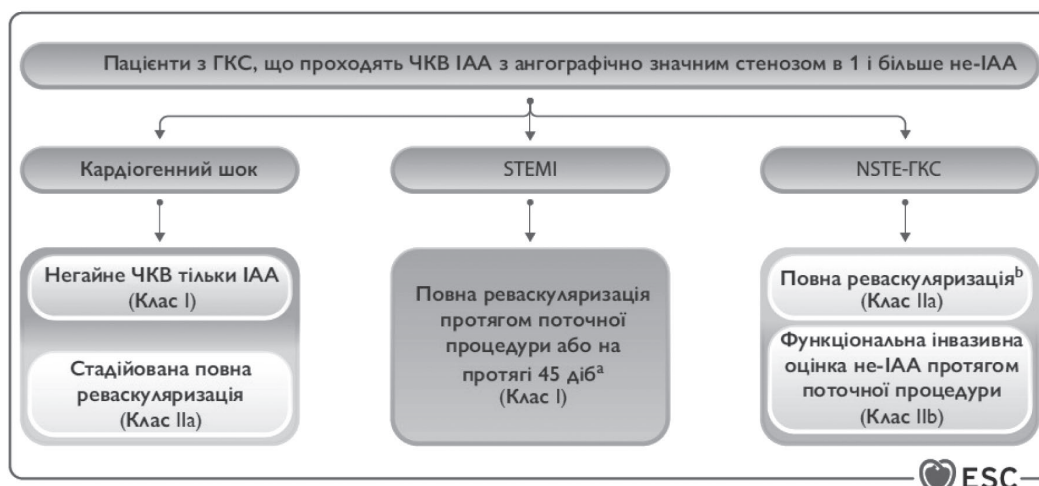
Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

**Рис. 11. Стратифікація ризику і маршрутизація пацієнтів із ГКС без ST**

торії для досягнення реперфузії (час «двері/балон»), зокрема при самостійному зверненні в ЧКВ-центр / не-ЧКВ центр / виклику карети ШМД з можливістю проведення ЧКВ з відповідним обмеженим часовим проміжком 60 хв/90 хв/< 120 хв (рис. 10).

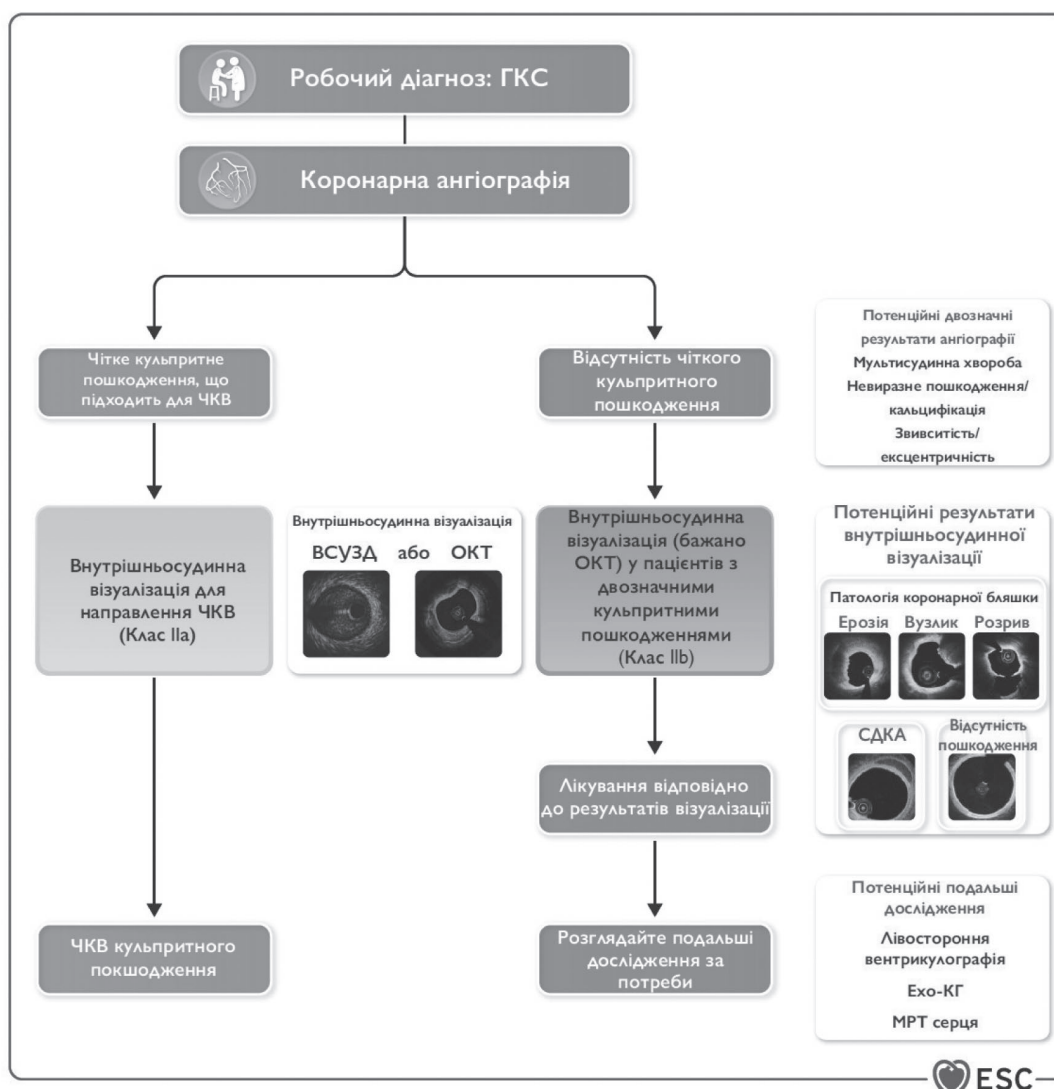
За неможливості вчасно доставити пацієнта в ЧКВ-центр переваги надаються системному тромболізу, причому догоспітальне проведення тромболі-

тичної терапії (ТЛТ) на 17% зменшує летальність відносно госпітального. ТЛТ слід розпочати через 10 хв після встановленого діагнозу. Якомога раніше провести реперфузійну терапію – основне завдання менеджменту хворих із STEMI (табл. 6). Доправити пацієнта в ЧКВ-центр після ТЛТ слід упродовж 2–24 год як у разі неефективного, так і ефективного тромболізу (табл. 7).



Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

**Рис. 12. Алгоритм реваскуляризації при різних клінічних проявах ГКС**



Адаптовано з Guidelines ACS, 2023 [1]

**Рис. 13. Діагностична роль і місце оптичної когерентної томографії (ОКТ) та внутрішньосудинного ультразвукового обстеження (ВСУЗД) при ГКС**

Пацієнти з ГКСбпСТ групи дуже високого ризику підлягають негайній інвазивній стратегії в термін < 2 год у разі виникнення наступних станів:

- гострої серцевої недостатності, що розвинулась на тлі ішемії;
- при гемодинамічній нестабільності (кардіогенний шок);
- життєво загрозливих аритміях;
- рецидивному болю, рефрактерному до лікування;
- механічних ускладнень, зокрема відриву папілярних м'язів, хорд, гострої мітральної регургітації і повторних динамічних змін на ЕКГ, які свідчать на користь ішемії (елевація сегмента ST в aVR, депресія сегменту ST у V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>) і вказують на багатосудинне ураження /пошкодження стовбура лівої КА (клас 1, рівень доказів С) (рис. 11) [17–20].

У рекомендаціях групи високого ризику предстали пацієнти, що за шкалою Grace набрали > 140 балів, у яких були наявні супутні захворювання, транзиторна (минула) елевація ST, динамічні зміни сегмента ST і зубця Т. Цій групі ангіографія показана впродовж < 24 год (клас IIa, рівень доказів А) [18].

На відміну від попередніх рекомендацій, коли надавалась перевага реваскуляризації інфаркт-залежної артерії в представлених рекомендаціях перевагу набув підхід до повної реваскуляризації при STEMI, NSTEMI-ГКС впродовж поточної процедури або протягом 45 днів (рис. 12) [21–23].

Оптична когерентна томографія (ОКТГ) і внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (ВСУЗД) дозволяють оцінити диспозицію стента, морфологію атеросклеротичної бляшки (розміри ядра/покришки, розриви, ерозію) (рис. 13). ВСУЗД, ОКТ та спектрографія розрізняють тканину, збагачену ліпідами, дисекцію артерії [24, 25]. Завдяки ОКТ була доведена перевага використання інгібіторів PCSK9 у впливі на товщину фіброзної покришки атеросклеротичної бляшки та ліпідне ядро. Так, на користь нестабільної бляшки вказує товщина фіброзної покришки < 65 мкм, велике ліпідне ядро, що визначалися за допомогою ОКТ, у той час як ВСУЗД не візуалізує покришку.

## ВИСНОВКИ

Отже, об'єднання в одному документі рекомендацій з різних форм ГКС певною мірою спростило сприйняття загальних підходів до ведення цієї категорії хворих. Спільність патогенезу, а, отже, і загальні підходи до менеджменту ГКС з якомога раннім відновленням коронарного кровотоку також свідчать на користь такого об'єднання рекомендацій. У рекомендаціях постулюється важливість урахування стратифікації ризику, від якої здебільшого залежить швидкість прийняття рішення та подальша маршрутизація пацієнта. Зокрема, час доправлення до катетеризаційної лабораторії тепер більш чітко визначається категоріальністю ризику.

В об'єднаних рекомендаціях рутинна ЕКГ залишається найшвидшим, легко відтворюваним методом діагностики гострого порушення коронарного кровообігу. Однак вперше в представлений редакції документу в групі високого ризику при ГКСбпСТ розширено спектр ЕКГ-проявів, які потенційно можуть свідчити про найбільш несприятливий перебіг, що потребує нагального проведення коронарографії для уточнення анатомії та об'єму ураження. Уточнена роль високочутливих методів лабораторної діагностики, зокрема тропоніну в конкретизованому часовому проміжку. Звертається увага на відсутність динамізму при багатьох інших невідкладних станах, що нерідко утруднює диференційну діагностику. Проведення ЕхоКГ дослідження при ускладненому ГКС не повинно впливати на час доправлення пацієнта в катетеризаційну лабораторію. Наголошується на сучасних методах діагностики, таких як МРТ, оптична когерентна томографія, внутрішньосудинний ультразвук.

Отже, оновлений формат рекомендацій, сподіваємось, вже став потужним інструментом щодо ведення хворих із ГКС для лікарів післядипломної підготовки, лікарів загальної практики і сімейної медицини, кардіологів, кардіохірургів, терапевтів, лікарів-інтернів, студентів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

## Відомості про авторів

**Нетяженко Василь Захарович** – д-р мед. наук, проф., чл.-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

**Бабенко Микола Сергійович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: Nickbabenko04@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-0843-8195

# 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](mailto: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](mailto:t.malchevska@ukr.net)  
ORCID: 0000-0003-1775-8320

**Plienova Olha M.** – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (096) 500-47-93. *E-mail:* [oplenova@yahoo.com](mailto: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](mailto:lyubov55shkala@ukr.net)  
ORCID: 0000-0003-2031-9628

**Babenko Mykola S.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* [Nickbabenro04@gmail.com](mailto:Nickbabenro04@gmail.com)  
ORCID: 0009-0000-0843-8195

## ПОСИЛАННЯ

- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
- Bonnefoy-Cudraz E, Bueno H, Casella G, De Maria E, Fitzsimons D, Halvorsen S, et al. Editor's Choice - Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(1):80-95. doi: 10.1177/2048872617724269.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Kite TA, Kurmani SA, Bountziouka V, Cooper NJ, Lock ST, Gale CP, et al. Timing of invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2022;43(33):3148-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehac213.
- Champasri K, Srimachota S, Chandavimol M, Udayachalam W, Thakkinstant A, Sookananchai B et al. Door-to-device time and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: insight from real world data of Thai PCI Registry. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2023;13(5):843-854. doi: 10.21037/cdt-22-611.
- Timothy IJ, Mulasari A, Sankardas, Duane S, Pinto DS, Kumbhani DJ, et al. Reperfusion Strategies for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Multivariate Network Meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):e015186. doi: 10.1161/JAHA.119.015186.
- Jortveit J, Pripp AH, Halvorsen S. Outcomes after delayed primary percutaneous coronary intervention vs. pharmaco-invasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction in Norway. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(5):442-51. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab041.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, van't Hof AWJ, Badings EA, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2017;390:737-46. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31490-3.
- 40 years of percutaneous coronary intervention: where next? *Lancet.* 2017;390(10096):715. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32238-9.
- Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace.* 2019;21(2):192-3. doi: 10.1093/europace/euy174.
- 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.
- Boeddinghaus J, Reichlin T, Nestelberger T, Twerenbold R, Meili Y, Wildi K, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with mild elevations of cardiac troponin. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(6):457-67. doi: 10.1007/s00392-016-1075-9.
- Restan IZ, Sanchez AY, Steiro OT, Lopez-Ayala P, Tjora HL, Langergen J, et al. Adding stress biomarkers to high-sensitivity cardiac troponin for rapid non-ST-elevation myocardial infarction rule-out protocols. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2022;11(3):201-12. doi: 10.1093/ehjacc/zuab124.
- Koechlin L, Boeddinghaus J, Lopez-Ayala P, Nestelberger T, Wussler D, Mais F, et al. Diagnostic discrimination of a novel high-sensitivity cardiac troponin I assay and derivation/validation of an assay-specific 0/1h-algorithm. *Am Heart J.* 2023;255:58-70. doi: 10.1016/j.ahj.2022.10.007.
- Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-analysis of randomized trials of long-term all-cause mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome managed with routine invasive versus selective invasive strategies. *Am J Cardiol.* 2017;119:560-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.005.
- Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(19):523-57. doi: 10.1161/CIR.0000000000000564.
- Corrigendum to: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(3):3096. doi: 10.1093/eurheartj/ehz507.
- Bryer E, Stein E, Goldberg S. Multivessel Coronary Artery Disease: The Limitations of a «One-Size-Fits-All» Approach. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020 Nov 5;4(6):638-641. doi: 10.1016/j.mayocpiq.2020.07.014.
- Meisel SR, Kleiner-Shochat M, Abu-Fanne R, Frimerman A, Danon A, Minha S, et al. Direct admission of patients with ST-segment-elevation myocardial infarction to the catheterization laboratory shortens pain-to-balloon and door-to-balloon time intervals but only the pain-to-balloon interval impacts short- and long-term mortality. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1):e018343. doi: 10.1161/jaha.120.018343.
- Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381(15):1411-21. doi: 10.1056/NEJMoa1907775.
- Bainey KR, Engström T, Smits PC, Gershlick AH, James SK, Storey RF, et al. Complete vs culprit-lesion-only revascularization for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2020;5(8):881-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1251.
- Siebert VR, Borgaonkar S, Jia X, Nguyen HL, Birnbaum Y, Lakkis NM, et al. Meta-analysis Comparing Multivessel Versus Culprit Coronary Arterial Revascularization for Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 2019;124(10):1501-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.07.071.
- Kala P, Cervinka P, Jakl M. OCT guidance during stent implantation in primary PCI: A randomized multicenter study with nine months of optical coherence tomography follow-up. *Int J Cardiol.* 2018;250:98-103. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.059.
- Scholz KH, Friede T, Meyer T, Jacobshagen C, Lengenfelder B, Jung J, et al. Prognostic significance of emergency department bypass in stable and unstable patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(1):34-44. doi: 10.1177/2048872618813907.

Стаття надійшла до редакції 25.10.2024. – Дата першого рішення 30.10.2024. – Стаття подана до друку 05.11.2024

# Штучний інтелект та генетичні предиктори як основа персоналізованого прогнозування перинатальної патології

Л. О. Турова

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

Інтеграція штучного інтелекту в медичну галузь для прогнозування перинатальної патології є одним із пріоритетних напрямків досліджень, пропонує більш точну, ефективну та інноваційну діагностику та скринінг.

**Мета дослідження:** розроблення моделі прогнозування перинатальної патології за допомогою штучної нейронної мережі (ШНМ) з вивченням міжгенних асоціацій досліджуваних та аналіз робочої інформаційної технології для попередження розвитку патології.

**Матеріали та методи.** Було проведено кореляційний аналіз між багатофакторними показниками разом із генетичними портретами як матері, так і дитини, що впливають на розвиток перинатальної патології. Розрахунки виконували за допомогою пакета MedCalc® Statistical Software (v.22.009).

Для математичного моделювання впливу генетичних факторів на розвиток перинатальної патології було обрано багатошаровий перцептрон. Для розрахунку вагових коефіцієнтів нейронів було обрано метод зворотного поширення помилки, прогностична точність якого становить 90%.

**Результати.** У ході дослідження було проаналізовано побудову та алгоритми роботи ШНМ, визначено суттєвий вплив генетичних портретів матері та дитини на розвиток перинатальної патології порівняно з іншими факторами. Виявлено, що навчання ШНМ прямо залежить від початкових вагових коефіцієнтів та порогів. Доведено, що метод може оцінити ступінь прогностичної значущості і взаємодію нових факторів з наявним набором. Це відрізняє його від традиційних статистичних методів.

Результати дослідження підтвердили, що підготовку вхідних і вихідних даних слід проводити способом масштабування для приведення даних в допустимий діапазон. Підкреслено, що застосування ШНМ у медицині сприяє автоматизації аналізу, обробленню великих обсягів клінічних даних та мінімізації ризику помилок.

**Висновки.** Головною особливістю ШНМ, які активно застосовуються в геномних дослідженнях, є їх швидка здатність до навчання, збіжність до оптимального рішення при збільшенні числа об'єктів і їх ефективність при роботі з варіабельними даними.

Прогнозування перинатальної патології за допомогою ШНМ із вивченням міжгенних асоціацій удосконалює підходи до надання медичної допомоги новонародженим та забезпечує попередження розвитку її віддалених наслідків у подальшому житті дитини.

Запропоновані методи прогнозу можуть бути використані при розробці методологічних підходів до створення Державної програми генетичного скринінгу серед населення України.

**Ключові слова:** штучний інтелект, генетичні предиктори, персоналізація, перинатальна патологія, прогнозування.

## Artificial intelligence and genetic predictors as the basis of personalized prediction of perinatal pathology

L. O. Turova

Artificial intelligence integration into the medicine for prognosing perinatal pathology is one of the priority research areas, and offers more accurate, effective and innovative diagnosis and screening.

**The objective:** to develop a perinatal pathology forecasting model using an artificial neural network (ANN) with the study of inter-genetic associations of the investigated and to analyze the working information technology to prevent the development of pathology.

**Materials and methods.** Correlation analysis was conducted between multifactorial indicators along with genetic parameters of both the mother and the child, which influence the development of perinatal pathology. Calculations were performed using the package MedCalc® Statistical Software (v.22.009).

A multi-sphere perceptron was chosen for mathematical modeling of the influence of genetic factors on the development of perinatal pathology. To calculate the weight coefficients of neurons, the method of inverse error propagation was chosen, the predictive accuracy of which is 90%.

**Results.** During the study the structure and algorithms of the ANN were analyzed, the significant influence of genetic portraits of the mother and the child on the development of perinatal pathology compared to other factors was determined. It has been shown that the learning of ANN directly depends on the initial weighting coefficients and thresholds. It is proven that the method can estimate the degree of prognostic significance and the interaction of new factors with the available set. This distinguishes it from traditional statistical methods.

The results of the research confirmed that the preparation of input and output data should be carried out by the method of scaling to bring the data into the acceptable range. It is emphasized that the use of ANN in medicine contributes to the automation of analysis, the processing of large clinical data volumes, and the minimization of the risk of errors.

**Conclusions.** The main feature of ANN, which are actively used in genomic research, is its fast learning ability, convergence to the optimal solution when increasing the number of objects, and their efficiency when working with variable data.

Prognosing perinatal pathology with the help of ANN with the study of intergenic associations improves the approach to providing medical care to newborns and ensures the prevention of development of long-term outcomes in the future life of the child. The proposed method of prognosis can be used in the development of methodological approaches to the creation of the State program of genetic screening among the population in Ukraine.

**Keywords:** artificial intelligence, genetic predictors, personalization, perinatal pathology, prognosis.

Зниження перинатальної захворюваності і смертності є пріоритетним завданням сучасної медицини та важливим показником ефективності державної політики, спрямованої на покращення соціально-економічних умов з вирішальним значенням для зростання економічного потенціалу країни [1–3].

Війна в Україні суттєво вплинула на систему охорони здоров'я і, зокрема, на демографічну ситуацію. У багатьох регіонах, де відбуваються бойові дії, ситуація з перинатальною допомогою є критичною, що підвищує ризики для життя новонароджених [4, 5].

В умовах існуючих військових подій набуває особливої актуальності ефективне впровадження сучасних медичних технологій та персоналізованої медицини в систему охорони здоров'я [6–8]. Використання штучного інтелекту і досягнення в галузі генетики, геноміки, транскриптоміки, протеоміки, молекулярної біології, генної та білкової інженерії дозволяють розробляти та використовувати програми скринінгу з метою зниження і найголовніше – попередження перинатальної патології [5, 9–11].

**Мета дослідження:** створення моделі прогнозування перинатальної патології за допомогою нейронної мережі з вивченням міжгенних асоціацій досліджуваних та розроблення робочої інформаційної технології, яка дозволить широкому колу користувачів персоналізовано попереджати розвиток перинатальної патології.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Початкові дані були зібрані й описані у попередньому дослідженні [12]. Проведено кореляційний аналіз між багатогенними показниками разом із генетичними портретами як матері, так і дитини, що впливають на розвиток перинатальної патології. Розрахунки виконували за допомогою пакета MedCalc® Statistical Software (v.22.009).

Кореляційний аналіз продемонстрував суттєвий вплив генетичних портретів матері та дитини на розвиток перинатальної патології порівняно з іншими факторами. Для математичного моделювання взаємозв'язків між генетичними портретами обстежуваних і прогнозу перинатальної патології було використано штучну нейронну мережу (ШНМ), а саме – багатопартийний перцептрон. Для розрахунку вагових коефіцієнтів нейронів було обрано метод зворотного поширення помилок, який дозволяє у багато разів скоротити обчислювальні витрати на розрахунок градієнта порівняно з розрахунком за визначенням градієнта. Точність розрахунку становить 90%. Код програм зберігається в репозиторії системи Гітхаб.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Використання сучасних математичних методів моделювання складних систем генотипу людини дозволяють прогнозувати ускладнення, які можуть виникнути як на

етапі прегравідарної підготовки до вагітності, так і в будь-якому триместрі та протягом перинатального періоду. Нейронні мережі – один із типів математичних кейсів, що моделює взаємозв'язки та асоціації генотип–хвороба.

У більшості клінічних ситуацій одночасно діє безліч факторів, між якими існують складні взаємні впливи. Загальний ефект від двох чинників може перевищувати їх індивідуальну суму. Тому важливим аспектом отримання прогностичних і діагностичних даних на сучасному етапі стало використання методів обробки великих обсягів даних. Методи багатопараметричного аналізу і побудовані на їх принципі системи класифікації і прогнозу отримали застосування в кардіології, екстреній медицині, спортивній медицині, онкології та ін. Багато методів статистики, кластерний аналіз, нейронні мережі, експертні системи, потрібні матриці, головні компоненти, нечітка логіка (fuzzy) виникли або розвивалися для вирішення завдань медичної класифікації та прогнозу [13–17].

ШНМ відрізняються від інших методів математичного аналізу тим, що повторюють дедуктивні методи пошуку рішення. Більш того, нейронні мережі можуть включати практично необмежену кількість факторів для побудови прогнозу. Метод може також оцінити ступінь прогностичної значущості і взаємодію нових факторів з наявним набором. Це відрізняє його від традиційних статистичних методів. Особливістю методу ШНМ є те, що застосовувати інноваційні технології нейронних мереж значно простіше, ніж вивчати математичну статистику або нечітку логіку [18–24].

Нейромережі активно застосовуються в геномних дослідженнях. Головною особливістю ШНМ є їх швидка здатність до навчання, збіжність до оптимального рішення при збільшенні числа об'єктів і їх ефективність при роботі з варіабельними (sparse data) даними [18, 19, 25].

Традиційні статистичні методи: аналіз Кокса (Cox's proportional hazards) і метод логістичної регресії (logistic regression) менш дієві, проте мають сильні обмеження на стадії оцінювання отриманих результатів, коли аналізуються дані, що залежать від часу, і коли прогностичні фактори взаємодіють складним чином. Проте підвищення якості прогнозування можна досягти комбінацією методу ШНМ та інших методів прогнозування [25].

Отже, використання багатовимірних методів стає обов'язковою умовою аналізу медичних та біологічних даних. Водночас стандартні методи оцінки прогнозу мають низку недоліків і є незадовільними за величиною зафіксованих помилок. Розроблення нових інноваційних підходів для вирішення цих проблем є важливим практичним завданням.

Індивідуальний підхід до кожного маленького пацієнта, заснований на науковій інтерпретації результатів генетичного дослідження, їх зіставлення з даними клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження,

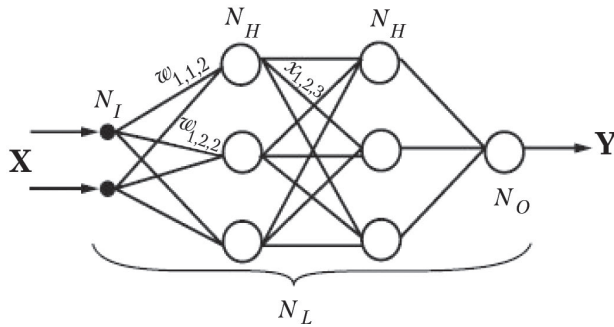


Рис. 1. Багатошаровий перцептрон

дозволяє здійснити ранню діагностику генетично детермінованих захворювань і запропонувати максимально ефективну схему профілактичних та лікувальних заходів для попередження розвитку патологічного процесу [26–29].

### Вибір штучної нейронної мережі та теоретичне обґрунтування вибору

Під час дослідження було проаналізовано побудову та алгоритми роботи ПНМ. Для вирішення поставленої мети був використаний багатошаровий перцептрон (рис. 1).

Мережа складається з довільної кількості шарів нейронів. Нейрони кожного шару з'єднуються з нейронами попереднього і подальшого шарів за принципом «кожен з кожним». Перший шар (ліворуч) називають сенсорним або входним, внутрішні шари – прихованими або асоціативними, останній (праворуч на рис. 1 складається з одного нейрона) – вихідним або результативним [29, 30]. Кількість нейронів у шарах може бути довільною. Зазвичай у всіх прихованих шарах однакова кількість нейронів.

Позначимо кількість шарів і нейронів у шарі. Входний шар:  $N_I$  нейронів;  $N_H$  нейронів у кожному прихованому шарі;  $N_O$  вихідних нейронів;  $x$  – вектор входних сигналів мережі,  $y$  – вектор вихідних сигналів.

Існує плутанина з підрахунком кількості шарів у мережі. Входний шар не виконує жодних обчислень, а лише розподіляє входні сигнали, тому іноді його враховують, іноді – ні. Позначимо через  $N_L$  загальну кількість шарів у мережі, враховуючи входний.

Робота багатошарового перцептрона (БПП) описується формулами:

$$NET_{jl} = \sum_i w_{ijl} x_{ijl}$$

$$OUT_{jl} = F(NET_{jl} - \theta_{jl})$$

$$x_{ij(l+1)} = OUT_{jl}$$

де індексом  $i$  завжди будемо позначати номер входу,  $j$  – номер нейрона в шарі,  $l$  – номер шару.

$x_{ijl}$  –  $i$ -й входний сигнал  $j$ -го нейрона в шарі  $l$ ;

$w_{ijl}$  – ваговий коефіцієнт  $i$ -го входу нейрона номер  $j$  в шарі  $l$ ;

$NET_{jl}$  – сигнал  $NET$   $j$ -го нейрона в шарі  $l$ ;

$OUT_{jl}$  – вихідний сигнал нейрона;

$\theta_{jl}$  – пороговий рівень нейрона  $j$  в шарі  $l$ ;

Введемо позначення:  $w_{jl}$  – вектор-стовпець ваг для всіх входів нейрона  $j$  в шарі  $l$ ;  $W_l$  – матриця ваг всіх нейронів

у шарі  $l$ . У стовпцях матриці розташовані вектори  $w_{jl}$ . Аналогічно  $x_{jl}$  – входний вектор-стовпець шару  $l$ .

Кожен шар розраховує нелінійне перетворення від лінійної комбінації сигналів попереднього шару. Звідси видно, що лінійна функція активації може застосовуватися тільки для тих моделей мереж, де не потрібно послідовне з'єднання шарів нейронів один за одним. Для багатошарових мереж функція активації повинна бути нелінійною, інакше можна побудувати еквівалентну одношарову мережу, і багатошаровість виявляється непотрібною. Якщо застосована лінійна функція активації, то кожен шар буде давати на виході лінійну комбінацію входів. Наступний шар дасть лінійну комбінацію виходів попереднього, а це еквівалентно одній лінійній комбінації з іншими коефіцієнтами і може бути реалізовано у вигляді одного шару нейронів [30–33].

Багатошарова мережа може формувати на виході довільну багатовимірну функцію при відповідному виборі кількості шарів, діапазону зміни сигналів і параметрів нейронів. Як і ряди, багатошарові мережі виявляються універсальним інструментом апроксимації функцій. Видно відмінність роботи нейронної мережі від розкладання функції в ряд:

$$\text{Ряд: } f(x) = \sum_i c_i f_i(x)$$

$$\text{Нейронна мережа: } f(x) =$$

$$F \left( \frac{\sum_{i_1} w_{i_1 N} x_{i_1} \dots \sum_{i_2} w_{i_2 j_2} F \left( \sum_{i_1} w_{i_1 j_1} x_{i_1} - \theta_{j_1} \right) - \theta_{j_2} \dots - \theta_{j_N}}{\begin{matrix} \text{шар 1} \\ \text{шар 2} \\ \vdots \\ \text{шар } N \end{matrix}} \right)$$

За рахунок послідовного розрахунку лінійних комбінацій і нелінійних перетворень досягається апроксимація довільної багатовимірної функції при відповідному виборі параметрів мережі.

У багатошаровому перцептроні немає зворотного зв'язку. Такі моделі називаються мережами прямого поширення. Вони не володіють внутрішнім станом і не дозволяють без додаткових прийомів моделювати розвиток динамічних систем [31–33].

### Підготовка входних і вихідних даних

Дані, що подаються на вхід мережі і знімаються з виходу, повинні бути правильно підготовлені. Один з поширених способів – масштабування:

$$x = (x' - m)c,$$

де  $x'$  – вихідний вектор,  $x$  – масштабований. Вектор  $m$  – середнє значення сукупності входних даних;  $c$  – масштабований коефіцієнт.

Масштабування бажане, щоб привести дані в допустимий діапазон. Якщо цього не зробити, то можуть виникнути деякі проблем, а саме:

- 1) нейрони входного шару або будуть в постійному насиченні ( $|m|$  великий, дисперсія входних даних мала), або будуть весь час загальмовані ( $|m|$  малий, дисперсія мала);
- 2) вагові коефіцієнти приймуть дуже великі або дуже малі значення при навчанні (залежно від дисперсії), внаслідок чого процес навчання буде більш тривалим і знизиться точність.

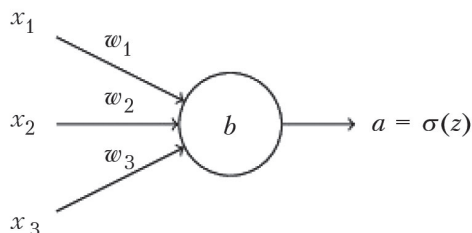


Рис. 2. Схема формального нейрону

Розглянемо набір вхідних даних для мережі з одним входом:

$$\{x^{(s)}\} = \{10, 10,5, 10,2, 10,3, 10,1, 10,4\}$$

Якщо функція активації – гіперболічний тангенс з безліччю значень, то при вагових коефіцієнтах близько одиниці нейрони вхідного шару опиняться в насиченні для всіх  $x^{(s)}$ . Застосуємо масштабування з  $m = 10,2$  і  $c = 4$ . Це дасть значення в допустимих межах  $(-1; 1)$ .

Виходи мережі масштабуються так само. Оскільки ми самі обираємо зміст вихідного вектора при створенні мережі, то повинні підготувати дані так, щоб діапазон зміни вихідних сигналів лежав на робочій ділянці функції активації.

### Оптимізація навчання нейронної мережі

Використовуючи зворотне поширення помилки та квадратичну функцію цілі, ми очікували, що нейронна мережа буде навчатися швидко на її помилках. Але цього не було отримано на практиці.

### Введення крос-ентропії як функції цілі

Щоб розібратися з цією проблемою, розглянемо детальніше нейрон (рис. 2).

Ми будемо навчати нейрон досить легкому завданню – на вхід 1 необхідно отримати вихід 0. Це досить тривіальна задача, яку ми можемо вирішити, виставивши ваги та поріг руками, без використання алгоритму зворотного поширення помилки. Цей приклад досить ясно розкриває алгоритм градієнтного спуску.

Встановимо початкові ваги наприклад 0.6 та початковий поріг 0.9. Цього достатньо для початку навчання мережі. З цими початковими умовами ми отримуємо вихід = 0.82, що досить далеко від бажаного виходу 0. Запустивши алгоритм навчання, отримаємо графік залежності функції помилок від кількості епох (рис. 3).

За даними рис. 3 нейрон досить швидко навчається та встановлює необхідні ваги та пороги для того, щоб отримати бажаний вихід 0. Змінимо початкові умови та встановимо початкові ваги та поріг на значенні 2. У цьому випадку мережа розраховує вихід 0.98, що зовсім не співпадає з бажаним. Запустивши алгоритм, мережа навчається і ми отримуємо графік, зображений на рис. 4.

На рис. 4 показано, що навчання почалося досить повільно. Для перших 150 епох навчання ваги та пороги не змінювалися значуще та помилка змінювалася дуже повільно. Згодом алгоритм стає швидшим та вихід мережі стає ближче до необхідного значення 0.

Цей приклад ілюструє, що навчання нейронної мережі дуже залежить від початкових вагових коефіцієнтів та порогів. Тому необхідно з'ясувати, чому ми спостерігаємо саме таку поведінку.

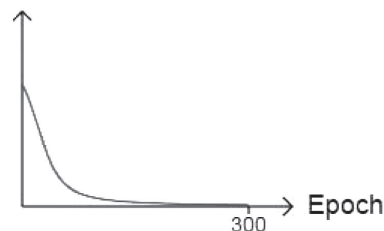


Рис. 3. Залежність значення квадратичної функції цілі від кількості епох навчання

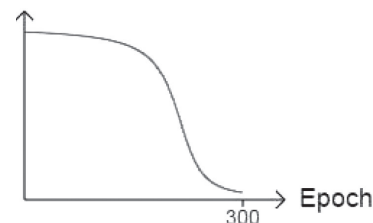


Рис. 4. Залежність значення квадратичної функції цілі від кількості епох навчання

Відомо, що нейрон навчається зміною вагових коефіцієнтів та порогів зі швидкістю, яка визначається частинними похідними від функції цілі  $\partial C / \partial w$  та  $\partial C / \partial b$ . Отже, можна зробити висновок, що повільне зменшення функції цілі, та, як наслідок, повільне навчання, спричинене малими (близькими до 0) похідними. Замінімо квадратичну цільову функцію (тут номер формули), вихід (символ виходу) на  $\sigma(z)$ , де  $z = wx + bz = wx + b$ . Використовуючи таку саму диференційну схему, отримуємо такі вирази:

$$\frac{\partial C}{\partial w} = (a - y) \sigma'(z) x = a \sigma'(z)$$

$$\frac{\partial C}{\partial b} = (a - y) \sigma'(z) = a \sigma'(z),$$

де, у нашому випадку,  $x = 1$  та  $y = 0$ . Для того, щоб зрозуміти поведінку цих виразів, розглянемо більш детально  $\sigma'(z)$ . З графіку сигмоїдної функції (див. рис. 4) видно, що коли вихід нейрону близький до 1, крива стає досить рівною та пологою, тому  $\sigma'(z)$  приймає малі значення, а з ним і значення часткових похідних (номер формули вище). Така сама поведінка притаманна і більшим нейронним мережам.

Для вирішення проблеми повільного навчання необхідно обрати цільову функцію, яка не матиме  $\sigma'(z)$  у часткових похідних. У цьому випадку часткові похідні будуть мати вигляд:

$$\frac{\partial C}{\partial w_j} = x_j (a - y)$$

$$\frac{\partial C}{\partial b} = (a - y)$$

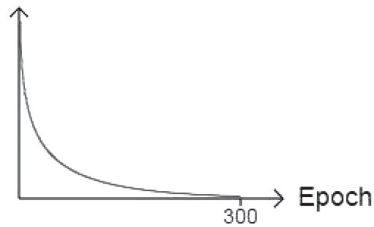
Замінивши похідну по порогам, отримуємо:

$$\frac{\partial C}{\partial b} = \frac{\partial C}{\partial a} \sigma'(z).$$

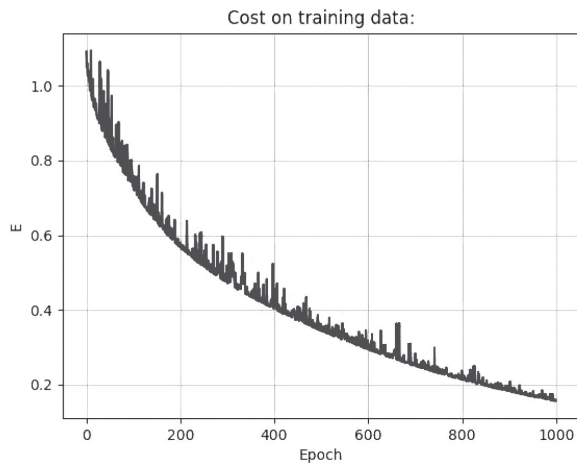
Використовуючи  $\sigma'(z) = \sigma(z)(1 - \sigma(z)) = a(1 - a)$ , отримуємо:

$$\frac{\partial C}{\partial b} = \frac{\partial C}{\partial a} a(1 - a)$$

$$\frac{\partial C}{\partial a} = \frac{a - y}{a(1 - a)}$$



**Рис. 5. Залежність значення крос-ентропії від кількості епох навчання**



**Рис. 6. Залежність значення крос-ентропії від кількості епох навчання на тренувальних даних з генетичними портретами обстежуваних**

Інтегруючи останній вираз по  $a$ , отримуємо:

$$C = -[y \ln a + (1 - y) \ln(1 - a)] + \text{constant}.$$

Це функція цілі, яка була отримана для одного вхідного вектора. Для розрахунку функції для всіх векторів необхідно використовувати вираз:

$$C = -\frac{1}{n} \sum_x [y \ln a + (1 - y) \ln(1 - a)] + \text{constant}.$$

Отримана функція називається крос-ентропією.

Дві властивості дозволяють інтерпретувати цю функцію як функцію цілі. По-перше,  $C > 0$ , по-друге, якщо вихід нейрону близький до бажаного для всіх вхідних векторів, то крос-ентропія буде близька до 0. Отже, ця функція має такі самі якісні характеристики, як і квадратична. Чим же вона краще її?

Обраховуючи часткові похідні по вагам, ми маємо:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial w_j} &= -\frac{1}{n} \sum_x \left( \frac{y}{\sigma(z)} - \frac{(1-y)}{1-\sigma(z)} \right) \frac{\partial \sigma}{\partial w_j} = \\ &= -\frac{1}{n} \sum_x \left( \frac{y}{\sigma(z)} - \frac{(1-y)}{1-\sigma(z)} \right) \sigma'(z) x_j. \end{aligned}$$

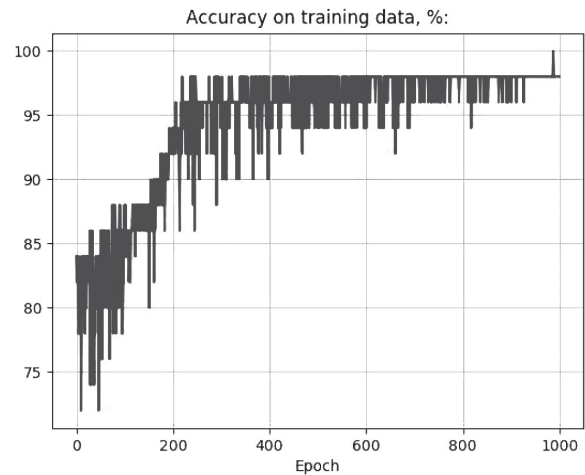
Спростивши вираз, отримуємо:

$$\frac{\partial C}{\partial w_j} = \frac{1}{n} \sum_x \frac{\sigma'(z) x_j}{\sigma(z)(1-\sigma(z))} (\sigma(z) - y).$$

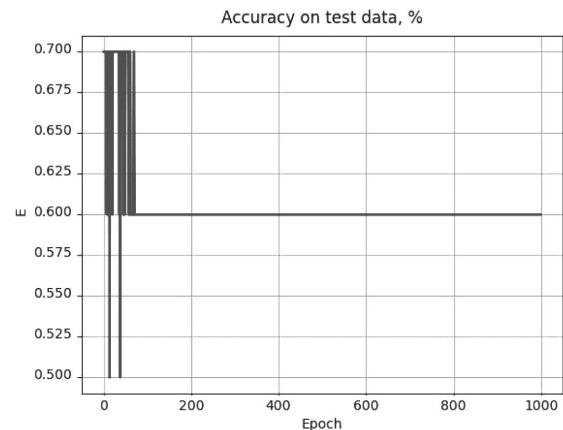
Використовуючи вираз для сигмоїди та замінивши  $\sigma'(z) = \sigma(z)(1-\sigma(z))$ , отримуємо:

$$\frac{\partial C}{\partial w_j} = \frac{1}{n} \sum_x x_j (\sigma(z) - y),$$

який не містить похідної  $\sigma'(z)$ .



**Рис. 7. Залежність значення точності від кількості епох навчання на тренувальних даних з генетичними портретами обстежуваних**



**Рис. 8. Залежність значення точності від кількості епох навчання на тестових даних з генетичних портретів обстежуваних**

Використавши крос-ентропію як функцію цілі, отримаємо графік, зображений на рис. 5.

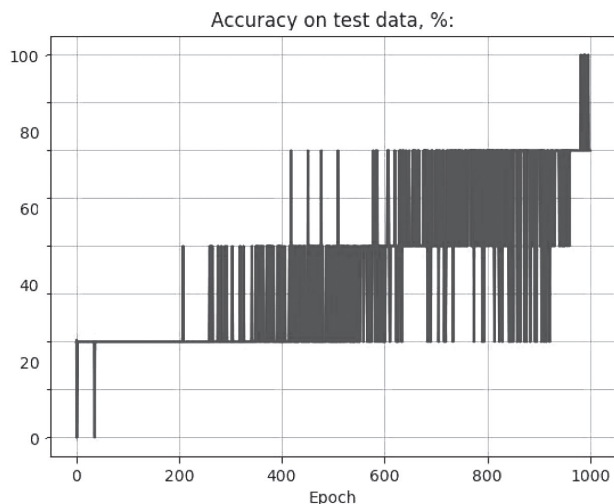
Імплементувавши функцію крос-ентропії для нашої мережі та запустивши мережу навчатися на даних з генами жінок, отримаємо графіки, зображені на рис. 6–8.

Визначено, що після ~150 епохи точність мережі на тестових даних починає коливатися та навіть падати (див. рис. 8). Проте, з іншого боку, точність для даних для навчання зростає та функція цілі падає.

Отже, збільшення кількості епох навчання може спричинити проблему перенавчання, коли функція цілі продовжує падати до 0 та кількість вірно розрахованих виходів (точність) буде падати. З точки зору даних, на яких мережа навчалася, вона класифікує вектори коректно, але для даних для валідації розрахунки вона робить некоректно.

### Регуляризатор як керуючий параметр функції цілі

Припустимо, що нейронна мережа має малі ваги. Це впливає на те, що поведінка нейронної мережі досить слабо залежить від поданих векторів, а малі зміни у поданих даних не приведуть до змін на виході мережі.



**Рис. 9. Залежність значення точності від кількості епох навчання на тестових даних з генетичними портретами жінок**

З іншого боку, мережі з великими ваговими коефіцієнтами оброблятимуть незначні зміни в поданому векторі та будуть видавати значні зміни на виході.

Отже, мережа з великими вагами має більш генералізуючі корисні якості, а мережа з малими – більш детальні. Для вирішення питання вибору золотой середини між генералізацією та детальним запам'ятовуванням даних та шумів необхідно ввести деякий керуючий параметр, який буде регулювати швидкість збільшення або зменшення вагових коефіцієнтів.

Подолати цю проблему можна за допомогою технік регуляризації. Головна ідея цієї техніки – додати додатковий доданок до функції цілі, який є регулюючим параметром із сумою квадратів вагових коефіцієнтів:

$$C = -\frac{1}{n} \sum_{xj} [y_j \ln a_j^L + (1 - y_j) \ln (1 - a_j^L)] + \frac{\lambda}{2n} \sum_w w^2$$

Інтуїтивно, цей доданок регулює вплив вагових коефіцієнтів на функцію цілі. Коли  $\lambda$  мала, ми зменшуємо оригінальну функцію цілі, коли  $\lambda$  велика, ми зменшуємо ваги.

Часткові похідні з урахуванням регуляризатора будуть мати вигляд:

$$\frac{\partial C}{\partial w} = \frac{\partial C_0}{\partial w} + \frac{\lambda}{n} w$$

$$\frac{\partial C}{\partial b} = \frac{\partial C_0}{\partial b}$$

Перша частина може бути розрахована за допомогою формул.

Формули для розрахунку вагових коефіцієнтів матимуть такий вигляд:

$$w \rightarrow w - \eta \frac{\partial C_0}{\partial w} - \frac{\eta \lambda}{n} w = \left(1 - \frac{\eta \lambda}{n}\right) w - \eta \frac{\partial C_0}{\partial w}$$

Імплементувавши необхідні зміни в алгоритмі, отримуємо такий графік точності роботи мережі на тестових даних (рис. 9).

Як видно з рис. 9, точність не падає, чого ми і прагнули.

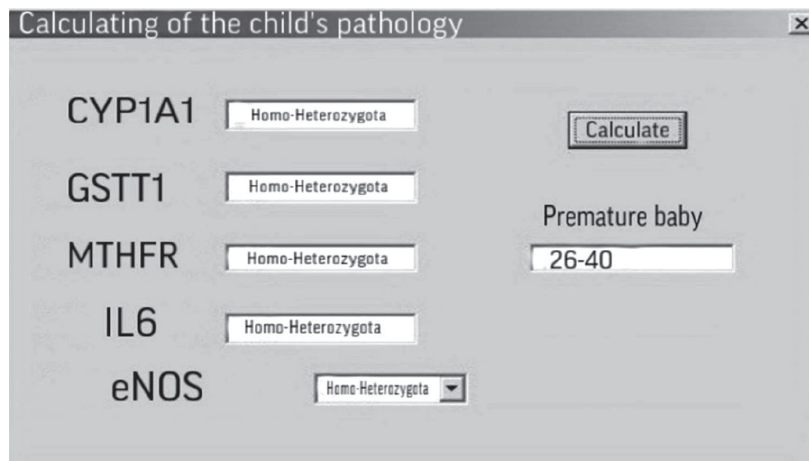
Кореляційний аналіз продемонстрував суттєвий вплив генетичних портретів матері та дитини на розвиток перинатальної патології порівняно з іншими факторами. Тому дослідження генетичних предикторів з використанням математичного прогнозування на основі штучного інтелекту мають перспективу широкого використання в галузі точної персоналізованої медицини.

Отже, багатошаровий перцептрон, як приклад нейронної мережі, має досить гнучку структуру і може вирішувати велику кількість завдань. Тому для моделювання впливу генетичних факторів на розвиток перинатальної патології було обрано саме цей метод, завдяки якому вдалося досягти прогностичної точності 90%.

Нейронні мережі є одним із пріоритетних напрямків досліджень у галузі штучного інтелекту. В Україні вперше було застосовано метод штучного інтелекту у прогнозуванні перинатальної патології на основі генетичних предикторів матері та дитини.

В якості розробленого алгоритму персоналізованого прогнозу перинатальної патології на основі генетичного портрету майбутньої мами наводимо програму (рис. 10), яку можна встановити на будь-який носій і використовувати в якості прогностичного інструменту при зверненні подружньої пари чи вагітної до медичної установи.

Крім того, на основі використання інноваційних методів прогнозування було розроблено практичний



**Рис. 10. Приклад розробленої програми**

алгоритм обстеження родини на всіх етапах розвитку дитини з метою зниження/невільювання захворюваності у майбутньому дорослому житті. Це зменшить втрати на збереження здоров'я та лікування як дитини, так і дорослої людини.

Розроблена програма може використовуватися в практичній медицині для прогнозування перинатальної патології при наданні медичної допомоги населенню на всіх її рівнях, починаючи з первинної ланки. Застосування прогностичного показника дозволить не тільки поліпшити стратифікацію ризику, але і своєчасно проводити терапію для запобігання прогресуванню патології вагітності та ускладнень перинатального періоду.

## ВИСНОВКИ

Прогнозування перинатальної патології за допомогою нейронної мережі із вивченням міжгенних асоціацій дозволить своєчасно провести профілактику та персоналізовану корекцію ранніх проявів перинатальної патології, що удосконалює підходи до надання медичної допомоги новонародженим та забезпечує

попередження розвитку її віддалених наслідків у подальшому житті дитини.

Запропоновані методи прогнозу можуть бути використані при розробленні методологічних підходів до створення Державної програми генетичного скринінгу серед населення України та для впровадження моделі персоналізованої медицини в умовах реформування спроможної мережі закладів охорони здоров'я з метою профілактичних заходів генетично зумовленої патології.

**Перспективи подальших досліджень:** на базі ядра створеної програми імплементується додаток, який буде використовуватися для профілактики перинатальної патології та впровадження необхідних попереджувальних заходів під час прегравідарної підготовки та на ранніх термінах вагітності.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## Відомості про автора

**Турова Людмила Олександрівна** – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 590-62-71. E-mail: [Turova\\_mila@ukr.net](mailto:Turova_mila@ukr.net), [dr.turova@gmail.com](mailto:dr.turova@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-4481-3009

## Information about the author

**Turova Liudmyla O.** – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 590-62-71. E-mail: [Turova\\_mila@ukr.net](mailto:Turova_mila@ukr.net), [dr.turova@gmail.com](mailto:dr.turova@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-4481-3009

## ПОСИЛАННЯ

1. World Health Organization, Government of South Australia. Adelaide statement on health in all policies: moving towards a shared governance for health and well-being [Internet]. Geneva: WHO; 2010. 4 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/44365>.
2. Antipkin YuG, Marushko RV, Dudina EA. Evolution of infant mortality in Ukraine. *Modern Pediatr Ukr.* 2021;113(1):6-14. doi: 10.15574/SP.2021.113.6.
3. Östlin P, Schrecker T, Sadana R, Bonnefoy J, Gilson LA, Hertzman C, et al. Priorities for research on equity and health: Implications for global and national priority setting and the role of WHO to take the health equity research agenda forward [Internet]. Geneva: WHO; 2010. Available from: doi: 10.1371/journal.pmed.1001115.
4. International Organization for Migration. Ukraine Internal Displacement Report. General Population Survey Round 5 [Internet]. International Organization for Migration; 2022. 13 p. Available from: <http://surl.li/tudivw>.
5. Vezhnovets TA, Korotkyi OV, Orabina TM, Gurianov VG, Marushko YV, Pysariev AO. Mathematical modeling of the dynamics of newborns' morbidity and mortality in Ukraine by 2026. *Modern Pediatr Ukr.* 2024;139(3):37-45. doi: 10.15574/SP.2024.139.37.
6. Qoronfleh MW, Chouchane L, Mifsud B, Al Emadi M, Ismail S. The future of medicine, healthcare innovation through precision medicine: policy case study of Qatar. *Life Sci Soc Policy.* 2020;16(1):12. doi: 10.1186/s40504-020-00107-1.
7. Turova LO, Vezhnovets TA, Kurchenko AI. Medical genetics as a basis for personalized medicine in contemporary Ukraine. *Wlad Lek.* 2024;77(11):2340-47. doi: 10.36740/WLek/197123.
8. Algahtani MS. Assessment of Pharmacist's Knowledge and Perception toward 3D Printing Technology as a Dispensing Method for Personalized Medicine and the Readiness for Implementation. *Pharmacy (Basel).* 2021;9(1):68. doi: 10.3390/pharmacy9010068.
9. Pritchard D, Hulick PJ, Wells CJ. The integration of personalized medicine into health systems: progress and a path forward. *Per Med.* 2021;18(6):527-31. doi: 10.2217/pme-2021-0102.
10. Vogenberg FR, Isaacson Barash C, Pursel M. Personalized medicine: part 1: evolution and development into therapeutics. *P T.* 2010;35(10):560-76.
11. Slabkiy GO, Dudnyk SV, Shcherbinska OS, Butusov AD, Kozodayev SP, et al. Trends and structure of infant mortality in Ukraine. *Ukr Health Nation.* 2024;(2):27-34. doi: 10.32782/2077-6594/2024.2/05.
12. Turova L, Kurchenko A. Immunogenetic predictors of risk of miscarriage. *Immunol Allergol Sci Pract.* 2020;(3-4):79-87. doi: 10.37321/immunology.2020.3-4-09.
13. Atkov OYu, Gorokhova SG, Sboev AG, Generozov EV, Muraseyeva EV, Moroshkina SY, et al. Coronary Heart Disease Diagnosis by Artificial Neural Networks Including Genetic Polymorphisms and Clinical Parameters. *J Cardiol.* 2012;59(2):190-4.
14. Moghaddasi H., Mahmoudi I., Sajadi S. Comparing the Efficiency of Artificial Neural Network and Gene Expression Programming in Predicting Coronary Artery Disease. *J Health Med Inform.* 2017;8(2):1-5. doi: 10.4172/2157-7420.1000250.
15. Korabiev NM, Ivaschenko GS. Parallel immune algorithm of short-term forecasting based on model of clonal selection. *RIC.* 2014;5(2):73-8. doi: 10.15588/1607-3274-2014-2-11.
16. Ivaschenko GS, Korabiev NM. Time series forecasting on the basis of the case-based reasoning using the models of artificial immune systems. *System Technol.* 2014;95(6):43-51.
17. Mohammed AS, Ivaschenko H, Filimonchuk T, Ivanisenko I, Barkovska O. Green Hybrid Models Based on Clonal Selection and Case-based Reasoning for Short-term Time Series Forecasting. *J Green Eng.* 2020;10(5):2139-54.
18. Avirmed S, Khuanbai Y, Sanjaajamts A, Selenge B, Dagvadorj BU, Ohashi M. Modifying Effect of Smoking on GSTM1 and NAT2 in Relation to the Risk of Bladder Cancer in Mongolian Population: A Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(8):2479-85. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.8.2479.
19. Bonilla C, Albuquerque SV, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, Scheffer MC. Medical geneticists, genetic diseases and services in Brazil in the age of personalized medicine. *Per Med.* 2022;19(6):549-63. doi: 10.2217/pme-2021-0153.
20. Lorencin I, Andelić N, Španjol J, Car Z. Using multi-layer perceptron with Laplacian edge detector for bladder cancer diagnosis. *Artif Intell Med.* 2020;102:101746. doi: 10.1016/j.artmed.2019.101746.
21. Website of the Neural Network and Deep Learning [Internet]. Available from: <http://neuralnetworksanddeeplearning.com/index.html>.
22. Website of the Artificial Intelligence Portal [Internet]. Available from: <http://www.aiportal.ru/articles/neural-networks>.
23. Engelbrecht AP, Cloete I, Zurada JM. Determining the significance input parameters using sensitivity analysis. In: *Proceeding of International Workshop on Artificial Neural Network*; Malaga. Malaga; 2001, p. 382-8.

24. Henderson R. Analysis of multivariate survival data. New York: Springer; 2000. 542 p.
25. Yen GG, Meesad P. Constructing a fuzzy rule-based system using the ILFN network and Genetic Algorithm. Int J Neural Syst. 2001;11(5):427-43. doi: 10.1142/S0129065701000618.
26. Burger J, Epskamp S, van der Veen DC, Dablander F, Schoevers RA, Fried EI, et al. A clinical PREMISE for personalized models: Toward a formal integration of case formulations and statistical networks. J Psychopathol Clin Sci. 2022;131(8):906-16. doi: 10.1037/abn0000779.
27. Cinti C, Trivella MG, Joulie M, Ayoub H, Frenzel M; International Consortium for Personalised Medicine and Working Group 'Personalised Medicine in Healthcare' (WG2). The Roadmap toward Personalized Medicine: Challenges and Opportunities. J Pers Med. 2024;14(6):546. doi: 10.3390/jpm14060546.
28. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature. 2015;521(7553):436-44. doi: 10.1038/nature14539.
29. Ali R, Hussain J, Lee SW. Multilayer perceptron-based self-care early prediction of children with disabilities. Digit Health. 2023;(9):20552076231184054. doi: 10.1177/20552076231184054.
30. Colakoglu N, Akkaya, B. Comparison of multi-class classification algorithms on early diagnosis of heart diseases. In: Material y-BIS 2019 Conference: Recent Advances in Data Science and Business Analytics. 2019 Sep 25-28; Istanbul. Istanbul; 2019, p. 162-72.
31. Bikku T. Multi-layered deep learning perceptron approach for health risk prediction. J Big Data. 2020;50(7):1-14. doi: 10.1186/s40537-020-00316-7.
32. Panesar A. Machine learning and AI for healthcare. Coventry, UK: Springer; 2019. 428 p.
33. Bento C. Multilayer Perceptron explained with a real-life example and python code: sentiment analysis [Internet]. Towards Data Science. 2021. Available from: <https://medium.com/towards-data-science/multilayer-perceptron-explained-with-a-real-life-example-and-python-code-sentiment-analysis-cb408ee93141>.

*Стаття надійшла до редакції 09.01.2025. – Дата першого рішення 14.01.2025. – Стаття подана до друку 17.02.2025*

# Дихальні розлади під час сну у військовослужбовців у період бойових дій

М. М. Селюк<sup>1</sup>, С. А. Бичкова<sup>2</sup>, І. Г. Петухова<sup>3</sup>, В. І. Бульда<sup>2</sup>, М. М. Козачок<sup>1</sup>, О. В. Селюк<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

<sup>3</sup>НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Дихальні розлади під час сну є актуальною і багатогранною проблемою клінічної медицини. Синдром обструктивного апное сну (СОАС) може збільшити серцево-судинний ризик, ініціювати або сприяти прогресуванню АГ, розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та таких ускладнень, як серцева недостатність, аритмія, інфаркт міокарда та інсульт. **Мета дослідження:** аналіз особливостей перебігу СОАС у військовослужбовців під час бойових дій.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 27 військовослужбовців із СОАС, які перебували на лікуванні у НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь». Усі учасники дослідження були чоловічої статі, середній вік становив  $42,7 \pm 3,4$  року.

Пацієнтам проводили комплексне обстеження, оцінювали суб'єктивну сонливість методом опитування за шкалою сонливості Epworth sleepiness scale та виконували полісомнографію. Усі хворі були обстежені на предмет виявлення супутньої коморбідної патології.

**Результати.** Визначено, що середня тривалість СОАС становила  $6,4 \pm 2,1$  року. Основними скаргами військовослужбовців були денна сонливість та втомлюваність, короткочасні засинання під час виконання службових обов'язків у стані спокою та керування автомобілем, головний біль, порушення нічного сну з частими пробудженнями, сухість у роті після пробудження, порушення пам'яті та концентрації уваги, ослаблення лібідо, емоційні порушення, пробудження з відчуттям задишки, ніктурія, серцебиття та збільшення маси тіла.

Результати дослідження свідчать, що СОАС у військовослужбовців має високу коморбідність, оскільки в одного хворого може бути два і більше коморбідних захворювання. Добове моніторування артеріального тиску за Холтером встановило, що 22 (81,5%) особи мають тип «non dipper», а 5 (18,5%) – «dipper». У хворих на артеріальну гіпертензію II стадії із СОАС було виявлено підвищений рівень офісного систолічного артеріального тиску, а також його середньодобового, денного та нічного значень.

У 12 (44,4%) обстежених було діагностовано хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). При проведенні полісомнографії виявлені значні зміни в дихальній системі, кількість та тривалість респіраторних подій прогресує з важкістю СОАС. Серед обстежених військовослужбовців із СОАС показник денної сонливості становив  $7,6 \pm 0,1$  бала.

**Висновки.** У військовослужбовців СОАС є вкрай важливою проблемою, потенційно небезпечним фактором для життя та ефективного виконання службових обов'язків, може призводити до зменшення концентрації уваги та травматизму. Поєднаний перебіг ХОЗЛ та СОАС призводить до вираженої гіпоксії та гіперкапнії, легеневої гіпертензії, високого ризику нічної смерті.

**Ключові слова:** синдром обструктивного апное сну, військовослужбовці, порушення сну, бойові дії.

## Sleep-related breathing disorders in military personnel during combat operations

М. М. Seliuk, S. A. Bychkova, I. H. Petukhova, V. I. Bulda, M. M. Kozachok, O. V. Seliuk

Sleep-related breathing disorders are an urgent and multifaceted problem in clinical medicine. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) can increase cardiovascular risk, initiate or contribute to the progression of hypertension, atherosclerosis, ischemic heart disease, and complications such as heart failure, arrhythmia, myocardial infarction, and stroke.

**The objective:** to analyze the features of the course of OSAS in military personnel during combat operations.

**Materials and methods.** The study included 27 military personnel with OSAS who have received treatment at the Main Military Clinical Hospital. All study participants were male persons, with an average age of  $42.7 \pm 3.4$  years.

Patients had a comprehensive examination, subjective sleepiness was assessed using the Epworth sleepiness scale questionnaire, and polysomnography was performed. All patients were examined for concomitant comorbid pathology.

**Results.** It was determined that the average duration of OSAS was  $6.4 \pm 2.1$  years. The main complaints of military personnel were daytime drowsiness and fatigue, short-term falling asleep during the performance of official duties at rest and driving a car, headache, nighttime sleep disorders with frequent awakenings, dry mouth after awakening, impaired memory and concentration, decreased libido, emotional disorders, awakening with a feeling of shortness of breath, nocturia, palpitations and weight gain.

The results of the study indicate that OSAS in military personnel has a high comorbidity, since one patient may have two or more comorbid diseases. Daily monitoring of blood pressure by Holter established that 22 (81.5%) individuals have the “non dipper” type, and 5 (18.5%) have the “dipper” type. In patients with stage II arterial hypertension with OSAS, an increased level of office systolic blood pressure, as well as its average daily, daytime and nighttime values, was determined.

12 (44.4%) of the examined persons were diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). During polysomnography the significant changes in the respiratory system were detected, the number and duration of respiratory events progressed

with the severity of OSAS. Among the examined military personnel with OSAS the daytime sleepiness index was  $7.6 \pm 0.1$  points. **Conclusions.** In military personnel OSAS is an extremely important problem, a potentially dangerous factor for life and effective performance of official duties, which can lead to a decreased concentration of attention and injuries. The combined course of COPD and OSAS leads to severe hypoxia and hypercapnia, pulmonary hypertension, and a high risk of nocturnal death.

**Keywords:** obstructive sleep apnea syndrome, military personnel, sleep disorders, combat actions.

На третьому році повномасштабного вторгнення рф в Україну проблеми зі сном є надзвичайно актуальними для військових та цивільного населення, вкрай часто спостерігаються у тих, хто повернувся з війни. Аналіз останніх досліджень продемонстрував, що 68% ветеранів збройних конфліктів мають проблеми зі сном, 88% не можуть нормально спати через нічні кошмари [1]. На жаль, військовослужбовці навіть в період ротації або вдома у відпустці мають поганий сон та недооцінюють цю проблему, використовуючи снодійні препарати без призначення. Ці явища часто спостерігаються при пост-травматичних стресових розладах.

Однак не менш актуальною є й інша проблема зі сном, а саме – дихальні розлади під час сну (ДРС), з якими внаслідок значного поширення працюють не лише пульмонологи, але й кардіологи, терапевти та лікарі загальної практики [2, 3]. До складу ДРС входить:

- обструктивне апное сну,
- центральне апное сну,
- гіповентиляція, пов'язана зі сном,
- гіпоксемія, пов'язана зі сном,
- варіанти норми та окремі симптоми [2, 4, 5].

Серед них найбільш вивченим є синдром обструктивного апное сну (СОАС) – патологічний стан, який характеризується значним хропінням у поєднанні з виникненням періодичного, в межах ротової частини глотки, спадання дихальних шляхів, що супроводжується відсутністю легеневої вентиляції при збереженні механіки дихання, гіпоксемією, грубою фрагментацією сну та надмірною денною сонливістю [6, 7]. Різні популяційні дослідження виявили його у понад 5% жителів країн Західної Європи та у 2–4% дорослого населення США [8].

Внаслідок апное та поверхневого дихання погіршується оксигенація крові, спостерігаються епізоди пробудження, які здебільшого залишаються неусвідомленими, наслідком чого є фрагментація сну. Результатом цього є численні денні скарги, а поєднання з рецидивуючими епізодами гіпоксемії і надмірною активністю симпатичної нервової системи призводить до підвищення артеріального тиску (АТ) з подальшими ускладненнями [8].

Протягом останніх десятиліть СОАС розглядають не тільки як фактор ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), а й саме рефрактерної АГ [9–11]. Встановлено високу поширеність середнього та тяжкого ступенів розладів дихання сну [9, 10]:

- серед 30–49-річних чоловіків – 10%,
- серед 50–70-річних чоловіків – 17%,
- серед 30–49-річних жінок – 3%,
- серед 50–70-річних жінок – 9%.

Водночас 50% пацієнтів з АГ мають супутню СОАС, що може додатково підвищувати АТ у пацієнтів із резистентною АГ. СОАС розглядають як стан, що збільшує серцево-судинний ризик, виступає етіологічним чинником виникнення або прогресування АГ, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та таких

ускладнень, як серцева недостатність, аритмії, інфаркт міокарда та інсульт [12–14].

Найбільш важкий перебіг має СОАС на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) за рахунок обтяження обох хвороб. Нічна гіпоксія в цьому випадку є результатом комбінації двох причинних факторів (стійкий обструктивний синдром при ХОЗЛ і нічне апное), що значно підвищує значення гіпоксемії у хворих з однією із зазначених патологій. У результаті частіше розвиваються такі ускладнення, як легенева гіпертензія, правшлуночкова недостатність і гіперкапнія [15].

Згідно з рекомендаціями, наявність в анамнезі двох та більше таких особливостей, як хропіння, наявність свідків апное, сон, який не приносить відпочинку, головний біль після пробудження, незрозуміла надмірна сонливість, втомлюваність, ніктурія, фрагментація сну або безсоння, когнітивна дисфункція або порушення пам'яті є показанням до проведення обстеження пацієнта на наявність СОАС [16, 17].

Також слід враховувати, що СОАС частіше виникає в осіб з ожирінням різного ступеня або надмірною масою тіла, рефрактерній до лікування АГ, цукровим діабетом 2-го типу, різними формами аритмії, при інсульті або транзиторній ішемічній атаці, хронічній серцевій недостатності, обструктивних хворобах (БА та ХОЗЛ), ішемічній оптичній нейропатії, гіпотиреозі, акромегалії [18].

Крім того, існують фактори, що сприяють обструкції глотки під час сну:

- ожиріння (окружність шиї > 43 см у чоловіків і > 40 см у жінок),
- довгий язичок піднебіння,
- гіпертрофія піднебінних мигдаликів,
- викривлена носова перегородка,
- часті інфекції верхніх дихальних шляхів,
- алергічний риніт (необхідність дихати ротом),
- вживання алкоголю (особливо перед сном),
- лікарські засоби (опіоїди, бензодіазепіни, міорелаксанти),
- гіпотиреоз,
- акромегалія [19].

У сучасних умовах діагноз СОАС підтверджується за допомогою дослідження сну – полісомнографії, а також за допомогою оцінки прояву симптомів відповідно до критеріїв AASM (*American Academy of Sleep Medicine*). На підставі отриманих під час дослідження результатів проводиться оцінювання:

- індексу апное / гіпноное (індекс дихальних розладів ІАГ), що відображає середнє число усіх респіраторних подій за одну годину сну;
- індексу десатурації – середню кількість епізодів апное за годину із гіпоксемією більше ніж на 4% від початкового;
- середній та мінімальний рівні сатурації крові;

- тривалість змін та зв'язок між показниками сатурації, положенням тіла та респіраторними подіями [20, 21].

Існує загальна для всіх країн класифікація, що створена на даних, отриманих при проведенні «золотого стандарту» полісомнографії. Для підтвердження СОАС використовують стандартні критерії діагнозу, а саме – наявність зупинок дихання уві сні, які продовжуються понад 10 с та частотою більше 5 на годину. Відповідно до ІАГ виділяють ступені важкості СОАС [21].

Оцінка денної сонливості проводиться за допомогою шкали Epworth Sleepiness Scale (вплив захворювання на рівні денної сонливості) [22].

СОАС зазвичай потребує тривалого мультидисциплінарного лікування, яке включає медичні, поведінкові та хірургічні варіанти лікування. Однак основою лікування є терапія позитивним тиском наприкінці видиху або неінвазивна допоміжна вентиляція легень. Застосування постійного позитивного тиску у дихальних шляхах (continuous positive airway pressure, CPAP) є лікуванням вибору і має пропонуватися як варіант для всіх пацієнтів із СОАС. Важливими залишається лікування супутньої патології [23–25].

В умовах бойових дій вкрай важливим єчасна діагностика СОАС у військовослужбовців, адже це безпосередньо впливає на виконання службових обов'язків, власну безпеку. Важливим аспектом при цьому патологічному стані є визначення ступеня тяжкості, а, як наслідок, і придатності до військової служби.

**Мета дослідження:** визначення особливостей перебігу СОАС у військовослужбовців під час бойових дій.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставленої мети було обстежено 27 військовослужбовців із СОАС, які перебували на лікуванні у НВМКІЦ «Головний військовий клінічний госпіталь». Усі обстежені хворі були чоловічої статі, середній вік яких становив  $42,7 \pm 3,4$  року.

Суб'єктивну сонливість оцінювали методом опитування за шкалою сонливості Epworth sleepiness scale [22]. По-

лісомнографію реєстрували за допомогою двоканального портативного монітора (SOMNOcheck micro, Weinmann, Німеччина). Обструктивне апное визначали як припинення потоку повітря зі збереженням торакоабдомінальних рухів. ІАГ визначали як кількість апное плюс епізоди гіпноное на годину сну, тяжкість СОАС визначали як легку, коли ІАГ становив  $\geq 5$  та  $< 15$ , середню – при ІАГ  $\geq 15$  та  $\leq 30$  та тяжку – при ІАГ  $> 30$  за годину [20].

Усі пацієнти були обстежені на предмет виявлення супутньої/коморбідної патології. Було проведено визначення офісного рівня АТ, добовий моніторинг АТ, ехокардіографію (ЕхоКГ), дослідження показників функції зовнішнього дихання (ФЗД). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичне оброблення даних проведене з використанням пакета статистичних програм Microsoft Office Excel 2010 та STATISTICA 6.0.

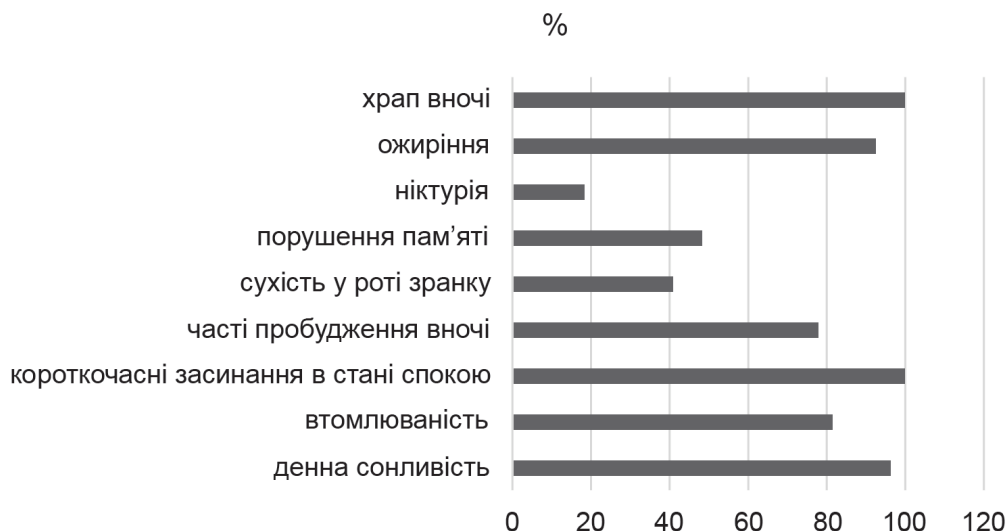
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середня тривалість хвороби становила  $6,4 \pm 2,1$  року. Основними скаргами військовослужбовців були денна сонливість та втомлюваність, короточасні засинання під час виконання службових обов'язків у стані спокою та керування автомобілем, головний біль, порушення нічного сну з частими пробудженнями, сухість у роті після пробудження, порушення пам'яті та концентрації уваги, ослаблення лібідо, емоційні порушення, пробудження з відчуттям задишки, ніктурія, серцебиття, збільшення маси тіла.

Усі пацієнти зазначали, що оточуючі вказували про наявність у хворого гучного хрюпіння та зупинок дихання під час сну.

На рисунку наведено структуру скарг військовослужбовців із СОАС. Структура супутніх захворювань представлена у табл. 1.

Привертає увагу той факт, що СОАС у військовослужбовців має високу коморбідність, оскільки в одного хворого може виявлятися два і більше коморбідних захворювань.



Основні скарги військовослужбовців із СОАС під час бойових дій

Таблиця 1

## Основна соматична патологія у військовослужбовців із СОАС

| Захворювання                        | Абс. число | %    |
|-------------------------------------|------------|------|
| Артеріальна гіпертензія I стадії    | 14         | 51,9 |
| Артеріальна гіпертензія II стадії   | 13         | 48,1 |
| Ожиріння I ступеня                  | 21         | 77,7 |
| Надмірна маса тіла                  | 6          | 22,3 |
| Цукровий діабет 2-го типу           | 11         | 40,7 |
| ХОЗЛ                                | 12         | 44,4 |
| Неалкогольна жирова хвороба печінки | 9          | 33,3 |

Таблиця 2

## Показники полісомнографії у військовослужбовців із СОАС під час бойових дій (M±m)

| Показник                                        | ВС із СОАС середнього ступеня важкості, n=18 | ВС із СОАС важкого ступеня важкості, n=9 | Вірогідність різниці показників |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------|
| ІАГ середній (на годину)                        | 24,4±3,1                                     | 58,5±4,4                                 | P<0.01                          |
| Індекс дихальних розладів, год                  | 25,9±2,8                                     | 76,4±5,3                                 | P<0.01                          |
| Індекс апное, год                               | 12,2±1,6                                     | 49,3±5,8                                 | P<0.01                          |
| Індекс гіпопное, год                            | 13,9±2,2                                     | 27,6±2,9                                 | P<0.01                          |
| Середній рівень SpO2 протягом десатурацій, %    | 93,1±3,8                                     | 81,7±4,3                                 | P<0.01                          |
| Найдовша десатурація, с                         | 61,5±3,9                                     | 72,1±3,6                                 | P<0.01                          |
| Мінімальний рівень SpO2 протягом десатурацій, % | 76,2±3,4                                     | 62,8±4,2                                 | P<0.01                          |

У 77,7% обстежених (21 пацієнт) було виявлено ожиріння I ступеня, у 22,3% (6 осіб) – надмірна маса тіла. У 48,1% (13 осіб) була виявлена АГ II стадії, у 51,9% (14 осіб) – АГ I стадії. Величина офісного систолічного АТ становила 165,4±5,3 мм рт.ст., а діастолічного АТ – 92,5±3,6 мм рт.ст. Результати ДМАТ за Холтером свідчили, що 81,5% (22 особи) мають тип «non dipper», а 18,5% (5 осіб) – «dipper». У хворих на АГ II стадії із СОАС було виявлено підвищений рівень офісного САТ, а також його середньодобового, денного та нічного значень.

Внаслідок значних психоемоційних перевантажень, недотримання режиму приймання антигіпертензивних препаратів у військовослужбовців спостерігався недостатній контроль офісного АТ, підвищення ВСАТ і ВДАТ, прискорення ранкового підйому САТ, недостатній ступінь нічного зниження САТ, що може бути пов'язано з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень [11]. Фізіологічний тип циркадного ритму АТ було виявлено лише у 18,5% осіб. При ЕхоКГ ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка було виявлено у 48,1% пацієнтів, у хворих на ХОЗЛ було виявлено ознаки легеневої гіпертензії I ст. (СТ у легеневій артерії становив 34,5±4,8 мм рт.ст.).

У 44,4% (12 обстежених) було діагностовано ХОЗЛ, при цьому у 9 осіб – група Е із рівнем обструкції GOLD 3, у 3 – група В, GOLD 2. Усі пацієнти були курцями з тривалим стажем паління (20 років та більше) та високим індексом куріння – 13,6 пачко/років. Порушення ФЗД характеризувалися як обструктивними змінами (зниженням ОФВ1, ФЖЄЛ, індексу Генслера), що притаманно для ХОЗЛ, так і рестриктивними порушеннями внаслідок вираженого абдомінального ожиріння.

Усі пацієнти пройшли анкетування на рівень денної сонливості за шкалою Epworth sleepiness scale. Відповідно до рекомендацій загальна кількість балів оцінюється залежно від відповідей за балами:

- 0 – ніколи не засну;
- 1 – низька ймовірність заснути;
- 2 – середня ймовірність заснути;
- 3 – висока ймовірність заснути.

Ймовірність наявності СОАС залежно від результатів тестування пацієнтів за цією шкалою оцінюється таким чином:

- відсутність сонливості – 1–6 балів,
- підвищена сонливість – 7–8 балів,
- патологічна сонливість – 9–24 бала [22].

Серед обстежених військовослужбовців із СОАС показник денної сонливості становив 7,6±0,1 бала. Під час аналізу індивідуальних оцінок у кожного пацієнта найвищий показник був виявлений у хворих на ХОЗЛ, група Е – 9,3±0,2 бала.

У табл. 2 наведено окремі показники полісомнографії у військовослужбовців.

Результати, представлені в табл. 2, демонструють значні зміни в дихальній системі, кількість та тривалість респіраторних подій прогресує з важкістю СОАС. Із зростанням важкості СОАС збільшується тривалість десатурацій, ІАГ та індексу апное та гіпопное, однак рівень сатурації зворотно пропорційний рівню важкості захворювання – при важкому СОАС мінімальний рівень SpO2 протягом десатурацій – найнижчий.

Отже, СОАС є вкрай важливою проблемою у військовослужбовців під час бойових дій, що не тільки суттєво порушує якість життя хворих, але й може призводити до прямої небезпеки життя. Надмірна денна сонливість, ког-

нітивні та невротичні розлади, нічне хропіння стають причиною індивідуальних і соціальних конфліктів пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. У військовослужбовців СОАС є потенційно небезпечним фактором для життя та ефективного виконання службових обов'язків, позаяк може призводити до зменшення концентрації уваги та травматизму.

2. СОАС у військовослужбовців є складовою коморбідної патології і найчастіше поєднується з артеріальною гіпертензією, хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням. Кількість та тривалість респіраторних подій прогресує з важкістю СОАС.

3. Поєднаний перебіг ХОЗЛ та СОАС призводить до вираженої гіпоксії та гіперкапнії, легеневої гіпертензії, високого ризику нічної смерті.

## Відомості про авторів

**Селюк Мар'яна Миколаївна** – 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., ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; тел.: (044) 280-00-34. *E-mail: svetlana\_bychkova@knu.ua*

ORCID: 0000-0002-6181-1275

**Петухова Ірина Геннадіївна** – Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; тел.: (044) 521-85-18

ORCID: 0000-0002-1072-6687

**Бульда Володимир Іванович** – д-р мед. наук, проф., ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. *E-mail: bulda@gmail.knu.ua*

ORCID: 0000-0001-9003-8384

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

ORCID: 0000-0001-5401-9645

**Селюк Ольга Вікторівна** – канд. мед. наук, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (044) 280-00-34, (097) 070-88-08. *E-mail: seliuk89@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9597-1165

## Information about the authors

**Seliuk Mariana M.** – MD, PhD, Associate Professor, 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, Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine» Taras Shevchenko National University of Kyiv; tel.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0002-6181-1275

**Petukhova Iryna H.** – National Military Medical Clinical Center «The Main Military Clinical Hospital», Kyiv; tel.: (044) 521-85-18

ORCID: 0000-0002-1072-6687

**Bulda Volodymyr I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine» Taras Shevchenko National University of Kyiv. *E-mail: bulda@gmail.knu.ua*

ORCID: 0000-0001-9003-8384

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

ORCID: 0000-0001-5401-9645

**Seliuk Olha V.** – MD, PhD, 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

- Zhyhaylo N. Psychological support of military personnel in the combat zone. *Bull Lviv Uni.* 2022;13:64-70. doi: 10.30970/PS. 2022.13.8.
- Feshchenko YI, Opimakh SG. Sleep-related breathing disorders in adults: topics of current scientific research and significant updates of practical recommendations. *Ukr Pulmonol J.* 2024;(1):8-15. doi: 10.31215/2306-4927-2024-32-1-8-15.
- Stöwhas AC, Lichtblau M, Bloch KE. Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Praxis (Bern 1994).* 2019;108(2):111-17. doi: 10.1024/1661-8157/a003198.
- Regn DD, Davis AH, Smith WD, Blasser CJ, Ford CM. Central Sleep Apnea in Adults: Diagnosis and Treatment. *Fed Pract.* 2023;40(3):78-86. doi: 10.12788/fp.0367.
- American Academy of Sleep Medicine. The AASM International Classification of Sleep Disorders – Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR) [Internet]. American Academy of Sleep Medicine; 2023. 8 p. Available from: [https://members.aasm.org/site/AASMMembers/AASMSStoreLayouts/Item\\_Detail.aspx?iProductCode=2001TR&Category=CLINIC\\_RES](https://members.aasm.org/site/AASMMembers/AASMSStoreLayouts/Item_Detail.aspx?iProductCode=2001TR&Category=CLINIC_RES).
- Akashiba T, Inoue Y, Uchimura N, Ohi M, Kasai T, Kawana F, et al. Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020. *Respir Investig.* 2022;60(1):3-32. doi: 10.1016/j.resinv.2021.08.010.
- Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(3):6-24. doi: 10.1164/rccm.201905-1071ST.
- Bouloukaki I, Fanaridis M, Testelmans D, Pataka A, Schiza S. Overlaps between obstructive sleep apnoea and other respiratory diseases, including COPD, asthma and interstitial lung disease. *Breathe (Sheff).* 2022;18(3):220073. doi: 10.1183/20734735.0073-2022.
- Ioachimescu OC, Janocko NJ, Ciavatta MM, Howard M, Warnock MV. Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) cohort study: 10-year assessment. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(2):267-77. doi: 10.5664/jcsm.8180.
- Molnár V, Molnár A, Lakner Z, Kunos L, Angyal E, Németh F, et al. Analysis of the most important features of obstructive sleep apnoea. *Orv Hetil.* 2022;163(15):586-92. doi: 10.1556/650.2022.32428.
- Sirenko YuM, Rekovets OL, Krushynska NA, Torbas OO, Kushnir S, Primak GF, et al. Arterial stiffness in obstructive sleep apnea syndrome in patients with arterial hypertension on the background of continuous positive airway pressure therapy. *Hypertension.* 2021;14(2):39-49. doi: 10.22141/2224-1485.14.2.2021.231855.
- Redline S, Azarbarzin A, Peker Y.

- Obstructive sleep apnoea heterogeneity and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(8):560-73. doi: 10.1038/s41569-023-00846-6.
13. Van Ryswyk E, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, Vakulin A, McEvoy RD. Sleep Disorders, Including Sleep Apnea and Hypertension. *Am J Hypertens.* 2018;31(8):857-64. doi: 10.1093/ajh/hpy082.
14. Ludka O. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Cas Lek Cesk.* 2019;158(5):178-84.
15. Chaplynska N, Rudnyk V, Havrysh T, Symchych K, Skrypnyk L. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sleep Apnea Syndrome – a Multidisciplinary Problem of Clinical Medicine. *Fam Med Eur Pract.* 2023;(2):35-9. doi: 10.30841/2786-720X.2.2023.282491.
16. Norden D, Herkenrath S. Current developments in sleep research and sleep medicine: an assessment of the «Apnoea» taskforce. *Somnologie (Berl).* 2022;26(3):144-8. doi: 10.1007/s11818-022-00376-2.
17. Bonsignore MR, Randerath W, Schiza SE, Simonds AK, et al. ERS Handbook of Respiratory Sleep Medicine (2nd ed.) [Internet]. European Respiratory Society; 2023. 47 p. Available from: <https://reader.ersjournals.com/ershandbook-of-respiratory-sleep-medicine/3>.
18. Baillieul S, Revol B, Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamié R, Pépin JL. Diagnosis and management of central sleep apnea syndrome. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(6):545-57. doi: 10.1080/17476348.2019.1604226.
19. Steffen A, Heiser C, Galetke W, Herkenrath SD, Maurer JT, Eck G, et al. Die Stimulation des Nervus hypoglossus in der Behandlung der obstructiven Schlafapnoe – Aktualisiertes Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC. *Laryngorhinootologie.* 2021;100(1):15-20. doi: 10.1055/a-1327-1343.
20. Ivchyna NA. Diagnosis of Obstructive Apnea/Hypopnea Syndrome in Outpatient Practice. *World Sci.* 2019;41(1):11-4. doi: 10.31435/rsglobal\_ws/31012019/6299.
21. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
22. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540-5.
23. Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MÁ. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180097. doi: 10.1183/16000617.0097-2018.
24. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: A review. *JAMA.* 2020;323(14):1389-400. doi: 10.1001/jama.2020.3514.
25. Borsoi L, Armeni P, Donin G, Costa F, Ferini-Strambi L. The invisible costs of obstructive sleep apnea (OSA): Systematic review and cost-of-illness analysis. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268677. doi: 10.1371/journal.pone.0268677.

*Стаття надійшла до редакції 13.01.2025. – Дата першого рішення 17.01.2025. – Стаття подана до друку 13.02.2025*

# Серцева недостатність із збереженою фракцією викиду у хворих на цукровий діабет. Лікування інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера-2

**А. М. Соколова<sup>1,2</sup>, В. В. Пушкар'єв<sup>1</sup>, Л. К. Соколова<sup>1</sup>, В. М. Пушкар'єв<sup>1</sup>, М. Д. Тронько<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

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

Тривалий фізіологічний стрес може спричинити несприятливі серцево-ниркові ускладнення, включаючи кардіоміопатію, серцеву недостатність (СН) та хронічну хворобу нирок (ХХН). Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (іНЗКТГ-2) схвалені для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та продемонстрували позитивний ефект щодо кардіоренальної системи у пацієнтів з ЦД2 та без нього.

СН із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) – це різнопланове захворювання, яке виникає внаслідок широкого спектра супутніх захворювань. Ожиріння, гіпертензія та ЦД є основними факторами СНзбФВ. Результати клінічних випробувань демонструють, що рівень захворюваності та віддалена смертність пацієнтів із ЦД2 із СНзбФВ вищі, ніж у пацієнтів без нього.

Встановлено, що інгібування натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) зменшує реабсорбцію відфільтрованої глюкози в проксимальному каналці, що призводить до глюкозурії та зниження рівня глюкози в крові через інсулінонезалежний механізм. Позитивні ефекти інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2 (іНЗКТГ-2) є наслідком зниження глюконеогенезу та покращення чутливості до інсуліну, однак вони пов'язані з вищою реакцією глюкагону та вивільненням інсуліну β-клітинами підшлункової залози.

Інгібітори НЗКТГ-2 були ідентифіковані як потужні антиоксидантні препарати, які можуть захистити від окисного пошкодження шляхом зменшення утворення вільних радикалів або активації антиоксидантної системи. Інгібування НЗКТГ-2 впливає на нервову, серцево-судинну та ендокринну системи, що призводить до складних метаболічних ефектів, які виходять за рамки простого контролю глікемії, сприяють пом'якшенню ремоделювання міокарда та посиленню захисту серцево-судинної системи.

Терапія інгібіторами НЗКТГ-2 приводить до зменшення ушкодження міокарда від окисного стресу та фіброзу серця. Інгібітори НЗКТГ-2 збільшують мобілізацію та окислення ліпідів, підвищують рівень кетонів у плазмі та зменшують поглинання глюкози тканинами, покращуючи серцеву функцію. Захисна дія іНЗКТГ-2 щодо серцевої недостатності та пов'язаних з нею ускладнень частково зумовлена їх здатністю знижувати цитоплазматичні рівні натрію та кальцію, одночасно збільшуючи мітохондріальний кальцій. Таким чином, іНЗКТГ-2, модулюючи метаболізм натрію та кальцію, покращують регуляцію кальцію і функцію мітохондрій, пом'якшуючи ремоделювання передсердь та знижуючи ризик аритмії при таких станах, як серцева недостатність та цукровий діабет. Результати останніх досліджень відкривають нові можливості у лікуванні пацієнтів із СН. Множинні ефекти іНЗКТГ-2 сприяють поліпшенню перебігу СН, знижуючи ризик госпіталізації з приводу СН та покращення якості і тривалості життя.

**Ключові слова:** серцева недостатність, цукровий діабет, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2.

## Heart failure with preserved ejection fraction in patients with diabetes mellitus. Treatment with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

**A. M. Sokolova, V. V. Pushkarev, L. K. Sokolova, V. M. Pushkarev, M. D. Tronko**

The prolonged physiological stress can lead to adverse cardiorenal complications, including cardiomyopathy, heart failure (HF), and chronic kidney disease (CKD). Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors are approved for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and have demonstrated beneficial cardiorenal effects in patients with and without T2DM. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a multifaceted disease that results from a wide range of comorbidities. Obesity, hypertension, and diabetes mellitus are major risk factors for HFpEF. Clinical trial results demonstrate that morbidity and long-term mortality in patients with T2DM with HFpEF are higher than in patients without HFpEF.

Inhibition of sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) has been shown to reduce the reabsorption of filtered glucose in the proximal tubule, leading to glycosuria and a decrease in blood glucose levels through an insulin-independent mechanism. The beneficial effects of SGLT-2 inhibitors are due to reduced gluconeogenesis and improved insulin sensitivity, but are associated with increased glucagon response and insulin release from pancreatic β-cells.

SGLT-2 inhibitors have been identified as potent antioxidant agents that may protect against oxidative damage by reducing free radical generation or activating the antioxidant system. Inhibition of SGLT-2 affects the nervous, cardiovascular and endocrine systems, leading to complex metabolic effects that go beyond simple glycemic control, contributing to the attenuation of myocardial remodeling and enhancing cardiovascular protection.

Treatment with SGLT-2 inhibitors has been shown to reduce myocardial damage from oxidative stress and cardiac fibrosis. SGLT-2 inhibitors increase lipid mobilization and oxidation, increase plasma ketone body levels, and reduce tissue glucose uptake,

improving cardiac function. The protective effects of SGLT-2 inhibitors on heart failure and its associated complications are partly due to their ability to reduce cytoplasmic sodium and calcium levels while increasing mitochondrial calcium. Thus, SGLT-2 inhibitors, by modulating sodium and calcium metabolism, improve calcium regulation and mitochondrial function, mitigating atrial remodeling and reducing the risk of arrhythmia in conditions such as heart failure and diabetes mellitus. The results of recent studies open up new possibilities in the treatment of patients with HF. The multiple effects of SGLT-2 inhibitors contribute to the improvement of the course of HF, reducing the risk of hospitalization for HF and improving the quality and duration of life.

**Keywords:** heart failure, diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

Існує двостороння патофізіологічна взаємодія між серцем і нирками. Тривалий фізіологічний стрес може спричинити несприятливі серцево-ниркові ускладнення, включаючи кардіоміопатію, серцеву недостатність (СН) та хронічну хворобу нирок (ХХН). Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) спочатку були схвалені для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), але згодом продемонстрували позитивний ефект щодо кардіоренальної системи у пацієнтів з ЦД2 та без нього [1].

СН – це клінічний синдром, спричинений структурними та функціональними аномаліями серця, які порушують здатність шлуночків наповнюватися або викидати кров. СН є поширеною хворобою, яка щороку вражає 22 млн людей у всьому світі [2]. СН із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) характеризується ознаками та симптомами СН за наявності нормальної фракції викиду лівого шлуночка. СНзбФВ спостерігається приблизно у половині випадків СН і визначається як гетерогенний синдром з дискретними фенотипами у тісному зв'язку з метаболічним синдромом. СНзбФВ є синдромом з різноманітною етіологією та патофізіологічними факторами. Зростаюча поширеність СНзбФВ і відсутність терапії, що спирається на рекомендації, відновили інтерес до її патофізіології [3–7].

СНзбФВ – це різнопланове захворювання, яке виникає внаслідок широкого спектра супутніх захворювань. Вік, ожиріння, ЦД2, гіпертензія, дисліпідемія та ХХН сприяють концентричному ремоделюванню лівого шлуночка (ЛШ) [8]. Ожиріння та ЦД є основними факторами формування СНзбФВ внаслідок збільшення об'єму епікардіальної жирової тканини (ЕЖТ). Немедикаментозні заходи зі зміни способу життя, гіполіпідемічна терапія та антидіабетичні засоби, що здійснюють модулюючий ефект на жир, такі як метформін, іНЗКТГ-2 або агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1), здатні викликати регресію ЕЖТ, можуть бути особливо ефективними для цієї підгрупи пацієнтів. Прямі ефекти іНЗКТГ-2 та аГПП-1 на СНзбФВ нині перебувають у стадії клінічних досліджень.

Результати клінічних випробувань демонструють, що рівень захворюваності та віддалена смертність хворих на ЦД2 із СНзбФВ вищі, ніж у пацієнтів без ЦД. Однією з головних перешкод для клінічної терапії СНзбФВ є погано вивчена патофізіологія СНзбФВ, що робить створення ліків складним завданням [7, 9–10].

На молекулярному рівні основною причиною СНзбФВ є хронічне запалення через порушення регуляції в гуморальній імунній системі. Високі рівні цитокінів, таких як інтерлейкін-1, -6 (ІЛ-1, ІЛ-6) і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) у зразках крові, молекули клітинної адгезії та інші медіатори можуть інфільтруватися в міокард, що призводить до хронічних пошкоджень [11].

Також ключову роль у заміщенні фіброblastів у серці відіграє серцевий фіброз, який реалізується шляхом активації експресії генів міофіброblastів через деякі профібротичні фактори (ФНП- $\beta$ , ІЛ-11, ангіотензин II) [12].

Інший добре відомий фактор – оксид азоту (ОА), який є потенційною новою мішенню, оскільки при СНзбФВ рівні циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) знижуються, що пов'язано з окислювальним стресом, ендотеліальною дисфункцією та запаленням [7].

### Механізми дії інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2)

Глюкоза транспортується через люмінальну мембрану в позаклітинний простір за допомогою транспортера глюкози 2-го типу (ГЛЮТ-2), що призводить до збільшення екскреції глюкози із сечею. Інгібування НЗКТГ-2 зменшує реабсорбцію відфільтрованої глюкози в проксимальному каналіці, що призводить до глюкозурії та зниження рівня глюкози в крові через інсулінонезалежний механізм. Позитивні ефекти іНЗКТГ-2 є наслідком зниження глюконеогенезу та покращення чутливості до інсуліну, однак вони пов'язані з вищою реакцією глюкагону та вивільненням інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози [13, 14]. Представниками таких інгібіторів є дапагліфлозин, канагліфлозин, емпагліфлозин, іпрагліфлозин, тофогліфлозин, лусеогліфлозин, ертугліфлозин, сергліфлозин і сотагліфлозин. Останній є подвійним інгібітором НЗКТГ-1 і НЗКТГ-2 [15, 16].

Спочатку вважалося, що іНЗКТГ-2 насамперед проявляють свою дію через діуретичні або натрійуретичні механізми. Однак поточні дані вказують на те, що ці ефекти є лише тимчасовими і не відіграють ключової ролі [17]. Натомість іНЗКТГ-2 впливає на декілька систем, включаючи нервову, серцево-судинну та ендокринну, що призводить до складних метаболічних ефектів, які виходять за рамки простого контролю глікемії та сприяють пом'якшенню ремоделювання міокарда і посиленню захисту серцево-судинної системи [18].

СН часто асоціюється з підвищеними рівнями циркулюючих прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (ІЛ)-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8 і фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), які спричиняють несприятливе ремоделювання серця. Запалення при СН опосередковується рецепторами розпізнавання патернів за участю Toll-подібний рецептора та компонентів інфламасом NOD-подібного рецепторного білка 3, які активують запальні шляхи, що призводять до гіпертрофії серця і фіброзу, тим самим збільшуючи тяжкість СН. Кетон  $\beta$ -гідроксибутират є ефективним блокаторм запального процесу, опосередкованого інфламасомами. Оскільки іНЗКТГ-2 підвищують циркулюючі рівні  $\beta$ -гідроксибутирату, можливо, що деякі сприятливі ефекти інгібування НЗКТГ-2 можуть виникати

вторинно по відношенню до інгібування кетонами інфламмасом [19]. Вказані цитокіни сприяють активації імунних клітин і прогресуючому вивільненню цитокінів, загострюючи запальні та фіброзні процеси в серці [20]. Запальні біомаркери заслуговують на особливу увагу, оскільки вони надають прогностичну інформацію, пов'язану з фіброзом, і є більш точними, ніж NT-proBNP (N-кінцевий про-B-тип натрійуретичний пептид) в оцінюванні запалення при СН [21, 22].

Зазначено, що іНЗКТГ-2 мають протизапальну дію, що сприяє їхнім кардіопротекторним ефектам. Клінічні метааналізи вказують на те, що іНЗКТГ-2 знижують рівень запальних маркерів, таких як ІЛ-6, С-реактивний білок, ФНП-α та моноцитарний хемотаксичний білок 1 (МХБ-1), які пов'язані із системним запаленням. Дослідження на тваринах також підтверджують ці висновки, демонструючи, що іНЗКТГ-2 зменшують серцеве запалення шляхом інгібування активації запалення [23–25], змінюють поляризацію макрофагів з прозапального фенотипу М1 на протизапальний М2, тим самим зменшуючи кількість маркерів запалення і покращуючи серцеву функцію [26].

Інфаркт міокарда та ішемічно-реперфузійне пошкодження викликають запальну реакцію, яка може посилити пошкодження та ремоделювання міокарда. Макрофаги відіграють вирішальну роль у цьому контексті, причому макрофаги М1 викликають запалення, а М2 сприяють відновленню тканини. ІНЗКТГ-2, включаючи дапагліфозин, відомі своєю здатністю модулювати активність макрофагів, тим самим зменшуючи запалення та посилюючи процеси відновлення серця як у передсердях, так і в шлуночках [25, 26]. Ремодювання передсердь пов'язане з підвищеним рівнем запалення. Кілька доклінічних [24, 25, 27] та клінічних [28, 29] досліджень підкреслили роль іНЗКТГ-2 у пом'якшенні цього запалення, визначивши це як ключовий механізм, що лежить в основі їх кардіопротекторних ефектів.

Окислювальний стрес, який характеризується дисбалансом між продукцією активних форм кисню (АФК) і антиоксидантним захистом клітини, призводить до значного пошкодження кардіоміоцитів. Надмірна кількість АФК, які переважно генеруються мітохондріями, НАДФН-оксидазою та роз'єднанням синтази оксиду азоту, може негативно впливати на білки, ліпіди та ДНК [27]. Мітохондрії відіграють вирішальну роль у продукції АТФ і клітинному гомеостазі. Їх особливо багато в клітинах міокарда для підтримки серцевого скорочення, контроль їхньої функції включає такі процеси, як злиття, поділ, біогенез і мітофагія. Інгібітори НЗКТГ-2 були ідентифіковані як потужні антиоксидантні препарати, які можуть захистити від окисного пошкодження шляхом зменшення утворення вільних радикалів або активації антиоксидантної системи, як повідомлялося в дослідженнях на тваринах.

Відомо, що іНЗКТГ-2 може зменшувати продукцію вільних радикалів за допомогою прямих і непрямих механізмів, таких як зниження гіперглікемії. Було описано, що дапагліфозин знижує вироблення АФК шляхом пригнічення експресії ферменту НАДФН-оксидази 4 і покращення гемодинамічного статусу. Крім того, нефрогенне виробництво АФК було змен-

шено шляхом інгібування НАДФН-оксидази 4, що привело до запобігання діабетичної нефропатії [14].

Було продемонстровано, що і дапагліфозин, і емпагліфозин покращують функцію мітохондрій і зменшують вироблення АФК [30, 22].

АМРК (аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа) як ключовий регулятор клітинної енергії відіграє важливу роль у функціонуванні мітохондрій, сприяючи їх біогенезу, зменшуючи утворення АФК та керуючи динамікою мітохондрій. При ЦД активація АМРК часто порушується, але такі активатори, як іНЗКТГ-2, можуть допомогти впоратися з проблемами серця шляхом посилення, опосередкованої АМРК, мітохондріальної динаміки [27]. Це узгоджується з висновками, які демонструють, що активація АМРК через іНЗКТГ-2 може захистити від ремоделювання передсердь при ЦД.

Нещодавно дослідники виявили, що інгібування НЗКТГ-2 покращує функцію ендотеліальних клітин. Також доведено, що інгібітори НЗКТГ-2 послаблюють ендотеліальну дисфункцію та жорсткість артеріальних судинних стінок, головним чином за рахунок покращення вазодилатації та утворення оксиду азоту, інгібування запалення, окислювального стресу та кінцевих продуктів пізнього глікозилювання, інгібування поділу мітохондрій та сенесценції ендотеліальних клітин, беруть участь в ангіогенезі, впливають на циркулюючі попередники ендотеліальних клітин і циркулюючі стовбурові клітини [26, 31].

Повідомляють також, що терапія інгібіторами НЗКТГ-2 приводила до зменшення ушкодження міокарда від окисного стресу та фіброзу серця. Загалом окислювальний стрес і мітохондріальна дисфункція є ключовими в ремоделюванні передсердь і прогресуванні фібриляції передсердь (ФП) як у хворих на ЦД, так і без нього [16].

Отже, іНЗКТГ-2 забезпечують терапевтичний ефект, покращуючи функцію мітохондрій, зменшуючи окислювальний стрес і пом'якшуючи структурні та електричні зміни в передсердях. Показано, що іНЗКТГ-2 впливають на активацію симпатичного нерва. Ці інгібітори можуть гальмувати активацію симпатичного нерва, про що свідчать нижчі рівні тирозингідроксилази в нирках і зниження циркулюючих катехоламінів, що є важливим при ремоделюванні серця [22, 32].

Відзначено, що підвищення частоти серцевих скорочень зазвичай посилює СН у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду, тоді як при СНзбФВ більш висока частота серцевих скорочень у поєднанні з рекомендованою терапією іНЗКТГ-2 може позитивно впливати на структурне та функціональне ремоделювання передсердь і шлуночків [22, 33]. Отже, НЗКТГ-2 не тільки впливає на вегетативну дисфункцію, але й має потенційні переваги в пом'якшенні несприятливого ремоделювання передсердь і шлуночків, пов'язаного з різними типами СН.

Останні дослідження підкреслюють потенціал іНЗКТГ-2 у лікуванні фіброзу міокарда. Клінічні роботи вказують на те, що такі інгібітори, як дапагліфозин і емпагліфозин, можуть покращувати серцеву функцію та зменшувати фіброз як у пацієнтів з діабетом, так і у пацієнтів без нього. Схоже, що ці препарати впливають

на фіброз шляхом модуляції рівнів кальцію та натрію в клітинах серця, зменшення запалення та змін у різних сигнальних шляхах, пов'язаних із фіброзом [26]. Так, дапагліфлозин зменшує фіброз міокарда шляхом пригнічення активації та проліферації фібробластів головним чином через АМРК $\alpha$ -опосередковану супресію сигналізу ФНП- $\beta$ . Він також знижує окислювальний стрес і впливає на поляризацію макрофагів, що допомагає покращити ремоделювання серця та зменшити фіброз після інфаркту міокарда [28].

Жирні кислоти і глюкоза є основними джерелами енергії для метаболізму міокарда. Однак при патологічних станах гліколіз стає переважаючим метаболічним шляхом. Роль АМРК має вирішальне значення в серцевому метаболізмі шляхом посилення поглинання жирних кислот і глюкози для підвищення продукції АТФ за нестачі енергії. Інгібітори НЗКТГ-2 сприяють метаболічному переходу від глюкози до жирних кислот, кетонів тіл і амінокислот з розгалуженим ланцюгом, тим самим покращуючи енергетичну ефективність міокарда. Це метаболічне перемикання спостерігалось у різних видів, було показано, що інгібітори покращують серцеву енергетику як у дослідженнях *in vitro*, так і на людях [20, 24, 32]. ІНЗКТГ-2 збільшують мобілізацію та окислення ліпідів, підвищують рівень кетонів тіл у плазмі та зменшують поглинання глюкози тканинами, покращуючи серцеву функцію [47]. Метаболічна/міокардіальна гіпотеза забезпечення енергією припускає, що підвищена продукція кетонів тіл при терапії ІНЗКТГ-2 підвищує ефективність постачання енергії до серця, що особливо важливо в умовах метаболічного стресу, таких як СН і ЦД [22].

Ожиріння та ЦД2 сприяють СНзбФВ через зростання вісцеральної жирової тканини, що спричинює запалення та фіброз серця. Збільшена ЕЖТ обмежує роботу серця та вивільняє прозапальні адипокіни, посилюючи ризик порушення скорочення шлуночків. Було показано, що ІНЗКТГ-2 можуть зменшувати ЕЖТ, знижувати серцево-судинний ризик, пом'якшувати фіброз передсердь і слугувати для лікування СН у пацієнтів із СНзбФВ з ожирінням [34]. Загалом ІНЗКТГ-2 підвищують енергетичну ефективність міокарда та зменшують ЕЖТ, що може гальмувати ремоделювання передсердь і знижувати ризик фібриляції передсердь у пацієнтів з ожирінням і ЦД2.

Інгібітори НЗКТГ-2 дещо підвищують рівень ЛПНП, але впливають на серцево-судинну захворюваність (ССЗ) і смертність. Протиріччя допомогли вирішити результати, які продемонстрували, що дапагліфлозин після 12 тиж терапії (5 мг/добу) знижував підклас sdЛПНП і підвищував рівень ІЛПНП у пацієнтів з ЦД2. Цей вплив на співвідношення підкласів ЛПНП може відігравати суттєву роль у кардіопротекторних властивостях ІНЗКТГ-2 [16, 35].

Щодо рівня ЛПВН, то після 12 тиж введення канагліфлозину (100 мг/добу) кількість дуже великих ліпопротеїнів високої щільності і великих ліпопротеїнів високої щільності суттєво підвищились – на 10,9% і 11,5% відповідно. Ці зміни, спричинені ІНЗКТГ-2, також можуть сприяти подальшому зниженню серцево-судинних наслідків [16].

Відомо, що інгібітори НЗКТГ-2 змінюють  $\beta$ -окислення вільних жирних кислот (ВЖК). Чотири-тижневе інгібування НЗКТГ-2 дапагліфлозином у щурів з ожирінням збільшує мобілізацію ГЛЮТ4 в адипоцитах і, таким чином, можуть мобілізувати ліпіди для ліполізу та  $\beta$ -окислення [38, 39].

Результати досліджень свідчать, що ІНЗКТГ-2 можуть зменшувати перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) завдяки своїм антиоксидантним ефектам. Схоже, що ці препарати індукують системи антиоксидантного захисту та знижують експресію окислювальних агентів, таким чином зменшуючи окисне пошкодження та ПОЛ [16].

Захисна дія ІНЗКТГ-2 щодо СН та пов'язаних з нею ускладнень частково зумовлена їхньою здатністю знижувати цитоплазматичні рівні натрію та кальцію, одночасно збільшуючи мітохондріальний кальцій. Таким чином, ІНЗКТГ-2, модулюючи метаболізм натрію та кальцію, покращують регуляцію кальцію та функцію мітохондрій, пом'якшуючи ремоделювання передсердь та знижуючи ризик аритмії при таких станах, як СН та ЦД.

Ожиріння пов'язане зі збільшенням серцевих аритмій, таких як фібриляція передсердь і раптова серцева смерть, переважно через аномальні електричні та структурні зміни в серці, пов'язані з надмірним ожирінням. Інгібітори НЗКТГ-2 ефективно знижують масу тіла, жирову масу та вісцеральний жир у пацієнтів із ЦД2, сприяючи виведенню глюкози із сечею та посилюючи ліполіз через зниження рівня інсуліну та підвищення рівня глюкагону [26]. Дослідження за участю понад 10 тис. пацієнтів із ЦД2 продемонстрували, що втрата маси тіла принаймні на 5%, досягнута за допомогою ІНЗКТГ-2, корелює зі зниженим ризиком нової фібриляції передсердь [22, 28].

Відомо, що дапагліфлозин та інші інгібітори НЗКТГ-2 підвищують гематокрит, можливо, через його діуретичний ефект, гемоконцентрацію та вплив на еритропоез [43]. Дійшли висновку, що дапагліфлозин збільшує еритропоез і гематокрит за допомогою механізмів, які включають пригнічення гепсидину та модуляцію інших білків, що регулюють всмоктування та мобілізацію заліза [26].

Отримані дані вказують на те, що ІНЗКТГ-2 знижують артеріальний тиск (АТ) переважно через початкову втрату рідини та натрію з подальшим зменшенням жиру в організмі та пригніченням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Так, дапагліфлозин помірно знижував систолічний АТ [29]. Враховуючи, що артеріальна гіпертензія є основним фактором ризику ремоделювання лівого передсердя, зниження АТ за допомогою ІНЗКТГ-2 може покращити ремоделювання передсердь і призвести до кращих серцево-судинних результатів [45].

Нещодавні дослідження підкреслили, що ІНЗКТГ-2 можуть модулювати ремоделювання передсердь і шлуночків шляхом таргетування епігенетичних регуляторів, залучених до запалення, окислювального стресу та профібротичних процесів [21, 25–27]. Ці ефекти включають пригнічення генів, пов'язаних із запальними реакціями, таких як мРНК інфламасом [21, 27], покращення функції мітохондрій через регуляцію синтезу мРНК в адипоцитах [21, 25] та зменшення фіброзу серця шляхом таргетування мРНК колагену [27].

Також ідентифіковано нову сигнатуру мікроРНК, які функціонально беруть участь у регуляції ендотеліальної функції, що значною мірою регулюється в ослаблених пацієнтів із СНзбФВ та ЦД. Три мікроРНК були значно знижені (мікроРНК-126, -342-3р і -638), а дві – значно підвищені (мікроРНК-21 і -92) у пацієнтів із СНзбФВ порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Отримані результати актуальні для клінічної практики, оскільки встановлені нові біомаркери захворювання та відповіді на терапію [46].

Отже, сприятливі ефекти іНЗКТГ-2 щодо СНзбФВ пояснюються впливом:

- пригнічення НЗКТГ-2 на зниження АТ;
- підвищення діурезу/натрійурезу;
- покращення серцевого енергетичного обміну;
- попередження запалення;
- зниження маси тіла;
- покращення контролю рівня глюкози;
- гальмування симпатичної нервової системи;
- запобігання несприятливому ремоделюванню серця;
- попередження ішемічного/реперфузійного пошкодження;
- пригнічення серцевого обміну  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ;
- інгібування НЗКТГ-1;
- зменшення гіперурикемії;
- посилення аутофагії та лізосомальної деградації;
- зменшення епікардіальної жирової маси;
- підвищення рівня еритропоєтину;
- збільшення циркулюючих проваскулярних клітин-попередників;
- зниження окисного стресу;
- покращення функції судин [19].

#### **Використання інгібіторів натрій-глюкозного ко-транспортера 2-го (іНЗКТГ-2) для лікування серцевої недостатності**

Інгібітори НЗКТГ-2, такі як дапагліфлозин і емпагліфлозин, привернули особливу увагу і стали рекомендованими останнім часом для лікування СН. Дійсно, багатообіцяючі результати, такі як зниження серцево-судинної смертності та госпіталізації в обширних дослідженнях щодо СН, були відтворені і в роботах з СНзбФВ [47]. Інгібітори НЗКТГ-2 впливають на рівень глюкози, а також на метаболізм і гемодинаміку, пов'язані з функцією нирок, полегшуючи клінічні симптоми, асоційовані з СНзбФВ. Вони також застосовуються для пацієнтів із СН без ЦД.

Вважається, що основними перевагами іНЗКТГ-2 є зменшення артеріальної жорсткості та покращення коронарного кровотоку шляхом натрійурезу та глюкозурії. Крім того, вони зумовлюють значне зниження маси тіла, порівняне з агоністами глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1), через втрату калорій, осмотичний діурез і стимуляцію спалювання вісцерального жиру [14, 48]. Зменшення маси тіла за допомогою іНЗКТГ-2 відбувається не лише за рахунок зменшення рідини в організмі, а й значної втрати жирової тканини [14]. Лікування пацієнтів із ЦД2 інгібіторами НЗКТГ-2 також призводить до зниження рівня  $\text{HbA}_{1c}$ , зниження середнього систолічного артеріального тиску на 3–6 мм рт.ст., зниження діастолічного

АТ на 2 мм рт.ст. Подібно до діуретиків, іНЗКТГ-2 можуть зменшувати об'єм плазми і, як наслідок, тиск наповнення шлуночків, що покращує перебіг СНзбФВ [50]. Водночас іНЗКТГ-2 можуть впливати на міокард безпосередньо через зменшення серцевого постнавантаження, інтерстиціального фіброзу та зміщення енергетичної матриці [51, 52].

Попередньо визначений аналіз дослідження DELIVER продемонстрував, що дапагліфлозин стабільно знижував ризик первинної кінцевої точки порівняно з плацебо незалежно від базового класу за NYHA (New York Heart Association). При цьому покращення якості життя (ЯЖ) було більш очевидним у пацієнтів NYHA III–IV.

Об'єднання даних із досліджень DAPA-CH і DELIVER дозволило проаналізувати переваги дапагліфлозину на стан здоров'я, вимірний KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), у всьому спектрі фракції викиду лівого шлуночка. Всього було включено 11 007 учасників. KCCQ оцінювали через 4 і 8 міс. Дапагліфлозин покращив усі ключові аспекти стану здоров'я незалежно від фракції викиду лівого шлуночка. У більш широкому метааналізі (21 737 учасників) інгібітори НЗКТГ-2 продемонстрували значне покращення ЯЖ в усьому спектрі фракції викиду вже через 3 міс спостереження. Результати були підтверджені через 6 міс спостереження, більш широкий ефект спостерігався у пацієнтів із нещодавнім епізодом погіршення СН [53].

Лікування інгібіторами НЗКТГ-2 зменшувало ризик смерті, серйозні побічні події та ниркові події без припинення лікування через побічні ефекти, серйозну гіпоглікемію, кетоацидоз або несприятливі явища в кінцівках. Проте два основних дослідження дапагліфлозину (DAPA-CH і DELIVER) не зазначили суттєвих відмінностей у сечостатевих інфекціях порівняно з плацебо. Крім того, дапагліфлозин характеризувався найкращим профілем щодо побічних ефектів порівняно з іншими іНЗКТГ-2. Також не виявлено підвищеного ризику інших ключових потенційних побічних ефектів лікування іНЗКТГ-2, включаючи гіпоглікемію, кетоацидоз, гангрену Фурньє та події, пов'язані з кінцівками, такі як ампутація або перелом. Ці результати дають цінну інформацію щодо профілю безпеки іНЗКТГ-2 та їх можливого широкого використання у пацієнтів із СН [54].

Інший метааналіз свідчить про те, що лікування інгібіторами НЗКТГ-2 пов'язане з кращим прогнозом у пацієнтів із гострою СН, ніж у пацієнтів, які не отримували інгібітори НЗКТГ-2, а застосування іНЗКТГ-2 є безпечним та ефективним [55].

Аналіз підгруп засвідчив, що дапагліфлозин демонструє сильніший захисний ефект щодо смертності порівняно з іншими іНЗКТГ-2. Це може бути пов'язано з нижчим коефіцієнтом селективності для рецептора НЗКТГ-2: НЗКТГ-1 дапагліфлозину і, отже, він може мати більший потенціал для запобігання СН, оскільки у міокарді спостерігається посилення регуляції НЗКТГ-1 при гіпертрофії та ішемії міокарда [56, 57]. Нейтральний ефект дапагліфлозину на рівні альдостерону та норадреналіну в плазмі може мати потенційні переваги в профілактиці СН [58–60].

Гіперурикемія є поширеним ускладненням СНЗбФВ і пов'язана з пізньою тяжкістю захворювання та несприятливим результатом. ІНЗКТГ-2 викликають швидке та тривале зниження рівня сечової кислоти в сироватці крові та клінічних подій, пов'язаних з гіперурикемією [61, 62].

Відомо, що ІНЗКТГ-2 відіграють важливу роль в опосередкуванні протизапальних ефектів, і тому їх роль у регулюванні епікардіальної жирової тканини (ЕЖТ) привернула значну увагу, враховуючи, що в жировій тканині було виявлено експресію НЗКТГ-2. У хворих на ЦД2 дапагліфлозин зменшував товщину і об'єм ЕЖТ та частоту виникнення серцево-судинних подій.

Так само нещодавно було показано, що дапагліфлозин зумовлює значне зменшення товщини ЕЖТ, яке досягає 20% після 24 тиж лікування у пацієнтів з ожирінням і ЦД2 незалежно від втрати маси тіла. Механізми цих ефектів включають покращення чутливості клітин ЕЖТ до інсуліну та зменшення секреції місцевих прозапальних хемокинів [63–65]. Результати метааналізу підтвердили, що ІНЗКТГ-2 можуть значно зменшити накопичення ЕЖТ і покращити метаболізм гліколіпідів. За отриманими даними [66], канагліфлозин зменшував товщину ЕЖТ незалежно від зниження рівня глюкози в крові.

Отже, ІНЗКТГ-2 відіграють важливу роль у пригніченні накопичення кардіального жиру, можливо, незалежно від глікемічного контролю. Клінічно підтверджено, що дапагліфлозин і емплагліфлозин покращують переносимість фізичних навантажень та ЯЖ пацієнтів із СНЗбФВ і знижують ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцево-судинної недостатності [64, 65].

Гіперглікемія впливає на серцеву функцію, що призводить до порушення поглинання глюкози [52]. Підвищений рівень  $\beta$ -гідроксимасляної кислоти у відповідь на дію ІНЗКТГ-2 призводить до зміцнення постачання енергії з вільних жирних кислот та глюкози до більш енергоефективних кетонів. Таким чином, підвищення метаболічної ефективності серця та нирок на тлі зниження споживання кисню може бути потенційно новим напрямком у майбутньому [19]. Ці біологічні ефекти, викликані ІНЗКТГ-2, можуть підтримувати сприятливі гемодинамічні ефекти шляхом збільшення вироблення енергії в мітохондріях серця. Загалом ІНЗКТГ-2 показали сприятливі результати, демонструючи профілактику аномального ЕЖТ, зниження об'єму жиру і позитивні терапевтичні ефекти у пацієнтів із СНЗбФВ [69, 70]. Чи є цей ефект опосередкованим втратою маси тіла, чи прямим метаболічним механізмом, потребує подальшого дослідження.

У пацієнтів із СНЗбФВ введення ІНЗКТГ-2 покращувало показники тесту 6-хвилинної дистанції ходьби. Дапагліфлозин продемонстрував клінічне та загальне покращення показників КССQ (Канзаський опитувальник з кардіоміопатії) і був ефективним у зменшенні маси тіла. І дапагліфлозин, і емплагліфлозин добре переносяться та демонструють сприятливі профілі безпеки [71]. Клінічно було підтверджено, що обидва інгібітори НЗКТГ-2 покращують толерантність до фізичних навантажень, ЯЖ пацієнтів із СНЗбФВ і знижують

ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації через серцево-судинну недостатність [64, 72, 73].

У пацієнтів із СНЗбФВ лікування дапагліфлозином зменшує легеневий капілярний тиск у стані спокою та фізичного навантаження, а також сприятливо впливає на об'єм плазми та масу тіла. Ці висновки дають нове розуміння гемодинамічних механізмів, що забезпечують позитивний ефект лікування інгібіторами НЗКТГ-2 при СНЗбФВ [74, 75].

У всебічному систематичному огляді дапагліфлозин продемонстрував зв'язок зі зниженням частоти смертності від усіх причин, смерті від ССЗ та госпіталізації через СН та їхніх сукупних результатів у пацієнтів із СН. Ці результати були статистично значущими для популяції пацієнтів, що вивчалась, незалежно від того, чи мали вони на початку дослідження ЦД, чи ні. Таким чином, дапагліфлозин можна ефективно застосовувати у пацієнтів із СН як з ЦД, так і без нього [62].

Кілька досліджень довели, що інгібітори НЗКТГ-2 позитивно впливають на функцію ендотелію, послаблюють ендотеліальну дисфункцію та жорсткість артеріальних судинних стінок головним чином за рахунок покращення вазодилатації та продукції оксиду азоту, інгібування запалення, окислювального стресу та кінцевих продуктів пізнього глікозилювання, інгібування поділу мітохондрій та старіння ендотеліальних клітин. Крім того, ІНЗКТГ-2 беруть участь в ангіогенезі, позитивно впливають на циркулюючі попередники ендотеліальних клітин і циркулюючі стовбурові клітини [26].

Хоча проспективні дослідження серцево-судинних наслідків продемонстрували, що ІНЗКТГ-2 значно знижували ризик серйозних серцево-судинних подій і госпіталізації з приводу СН, емплагліфлозин і канагліфлозин не впливали на частоту ФП у пацієнтів із ЦД. Водночас нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження, яке включало 17 160 пацієнтів із ЦД2, які мали ризик розвитку атеросклеротичного ССЗ, продемонструвало, що дапагліфлозин знижував ризик ФП і тріпотіння передсердь на 19% протягом періоду спостереження 4,2 року [76].

У нещодавній роботі проаналізовано 8 досліджень (16 509 учасників). Лікарські засоби включали емплагліфлозин, дапагліфлозин, сотагліфлозин і ертугліфлозин. Показано, що інгібітори НЗКТГ-2 приводять до зниження ризику серцево-судинної госпіталізації та ураження нирок. Ці результати незалежали від початкового стану швидкості клубочкової фільтрації, систолічного АТ, фібриляції або тріпотіння передсердь, ЦД, статі, індексу маси тіла та NT-proBNP. Автори визначили, що для осіб із СНЗбФВ інгібітори НЗКТГ-2 є безпечними та ефективними ліками [77, 78].

Підсумовуючи дані клінічних та експериментальних робіт щодо основних механізмів дії ІНЗКТГ-2, одним із ключових механізмів є вплив на гломерулярну фільтрацію. Так, за рахунок дії ІНЗКТГ-2 відбувається не тільки реабсорбція глюкози, але і натрію, що впливає на юктагломерулярний апарат на рівні дистального каналця [79]. Це, в свою чергу, зумовлює активацію тубулогломерулярного зворотного зв'язку, забезпечуючи нефропротекторний ефект. Ще одним важливим та унікальним механізмом ІНЗКТГ-2 є

його метаболічні ефекти, які характеризуються перемиканням метаболізму на «економний режим», тобто на режим голодування, збільшуючи утворення кетонів тіл, які є більш ефективним джерелом енергії, та активації механізмів аутофагії [79].

Отже, результати останніх досліджень відкривають нові можливості у лікуванні пацієнтів із СН. Множин-

ні ефекти ІНЗКТГ-2 сприяють поліпшенню перебігу СН, знижуючи ризик госпіталізації з приводу СН та покращення якості і тривалості життя. ІНЗКТГ-2 виявляють цілу низку прямих і опосередкованих кардіо- та ренопротекторних ефектів, які забезпечують ефективність їх застосування при СН, як у пацієнтів з порушеннями вуглеводного обміну, так і без ЦД.

### Відомості про авторів

**Соколова Анастасія Максимівна** – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ. *E-mail: nastiya.sokolova@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-5334-7333

**Пушкар'єв Віктор Володимирович** – канд. біол. наук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ. *E-mail: AXOLOTL@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5940-5510

**Соколова Любов Костянтинівна** – д-р мед. наук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ. *E-mail: liubov\_sokolova@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-0011-0106

**Пушкар'єв Володимир Михайлович** – д-р біол. наук, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ. *E-mail: pushkarev.vm@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0347-7771

**Тронько Микола Дмитрович** – д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, м. Київ. *E-mail: endocrinology.kiev@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7421-0981

### Information about the authors

**Sokolova Anastasiia M.** – SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: nastiya.sokolova@gmail.com*

ORCID: 0009-0006-5334-7333

**Pushkarev Viktor V.** – PhD, SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: AXOLOTL@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5940-5510

**Sokolova Liubov K.** – MD, PhD, DSc, SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: liubov\_sokolova@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-0011-0106

**Pushkarev Volodymyr M.** – PhD, DSc, SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: pushkarev.vm@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0347-7771

**Tronko Mykola D.** – MD, PhD, DSc, Corresponding Member of NAS of Ukraine, Academician of NAMS of Ukraine, SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: endocrinology.kiev@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7421-0981

### ПОСИЛАННЯ

1. Verma S, Mudaliar S, Greasley PJ. Potential underlying mechanisms explaining the cardiorenal benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Adv Ther.* 2024;41(1):92-112. doi: 10.1007/s12325-023-02652-5.
2. Fopiano KA, Jainpurkar S, Davila AC, Arora V, Bagi Z. Coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction – implications for chronic inflammatory mechanisms. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(2):e310821195986. doi: 10.2174/1573403X17666210831144651.
3. Dhore-Patil A, Thannoun T, Samson R, Le Jemtel TH. Diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction: role of obesity. *Front Physiol.* 2022;12:785879. doi: 10.3389/fphys.2021.785879.
4. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):559-73. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2.
5. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res.* 2023;118(18):3434-50. doi: 10.1093/cvr/cvac120.
6. Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(6):400-23. doi: 10.1038/s41569-020-00480-6.
7. Sokolova AM, Pushkarov W, Sokolova LK, Pushkarov VM, Tronko MD. Heart failure with preserved ejection fraction: main molecular and cellular mechanisms of development. *Ukr J Cardiol.* 2024;31(1):7-18.
8. Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *JAMA.* 2023;329(10):827-38. doi: 10.1001/jama.2023.2020.
9. Sokolova AM, Pushkaryov W, Sokolova LK, Pushkaryov VM, Kovzun OI, Tronko MD. Heart failure with preserved ejection fraction and metabolic syndrome: Key factors of development and the role of epicardial fat. *Endocrinology.* 2024;29(1):463-78. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.42.
10. Tokarek J, Budny E, Saar M, Stańczak K, Wojtanowska E, Mlynarska E, et al. Molecular processes involved in the shared pathways between cardiovascular diseases and diabetes. *Biomedicines.* 2023;11(10):2611. doi: 10.3390/biomedicines11102611.
11. Kessler EL, Oerlemans MI, Hoo-gen PVD, Yap C, Sluijter JP, de Jager SC. Immunomodulation in heart failure with preserved ejection fraction: current state and future perspectives. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021;14(1):63-74. doi: 10.1007/s12265-020-10026-3.
12. Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Mol Med.* 2020;12(10):e10865. doi: 10.15252/emmm.201910865.
13. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2021;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573.
14. Andreoli A, Muscoli S, Tajmir R, Meloni M, Muscoli C, Ilari S, et al. Recent pharmacological options in type 2 diabetes and synergic mechanism in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1646. doi: 10.3390/ijms24021646.
15. Kshirsagar RP, Kulkarni AA, Chouthi RS, Pathan SK, Une HD, Reddy GB, et al. SGLT inhibitors as antidiabetic agents: a comprehensive review. *RSC Adv.* 2020;10(3):1733-56. doi: 10.1039/c9ra08706k.
16. Sokolova LK, Pushkaryov VM, Kovzun OI, Levchuk NI, Pushkaryov W, Sokolova AM, et al. The impact of SGLT-

- 2 inhibitors on mitochondrial function, lipid metabolism, and atherogenesis in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review and original data). *Probl Endocrin Pathol.* 2023;80(4):95-108. doi: 10.21856/j-PEP.2023.4.10.
17. Theofilis P, Antonopoulos AS, Katsimichas T, Oikonomou E, Siasos G, Aggeli C, et al. The impact of SGLT-2 inhibition on imaging markers of cardiac function: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2022;180:106243. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106243.
18. Dong M, Wen S, Zhou L. The Relationship between the blood-brain-barrier and the central effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:2583-97. doi: 10.2147/DMSO.S375559.
19. Lopuschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(6):632-44. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.02.004.
20. Li Z, Zhao H, Wang J. Metabolism and chronic inflammation: the links between chronic heart failure and comorbidities. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:650278. doi: 10.3389/fcvm.2021.650278.
21. Vrachatis DA, Papatheanasou KA, Iliodimitris KE, Giotaki SG, Kossyvakis C, Raisakis K, et al. Could Sodium/Glucose Co-Transporter-2 inhibitors have anti-arrhythmic potential in atrial fibrillation? Literature review and future considerations. *Drugs.* 2021;81(12):1381-95. doi: 10.1007/s40265-021-01565-3.
22. Minciună IA, Tomoaia R, Mihăilă D, Cismaru G, Puiu M, Roșu R, et al. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of SGLT-2 inhibitors in atrial remodeling. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(9):9607-23. doi: 10.3390/cimb46090571.
23. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American college of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):876-94. doi: 10.1161/CIR.000000.0000001062.
24. Bode D, Semmler L, Wakula P, Hegemann N, Primessnig U, Beindorff N, et al. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):7. doi: 10.1186/s12933-020-01208-z.
25. Lin Y, Chen C, Shih J, Cheng B, Chang C, Lin M, et al. Dapagliflozin improves cardiac hemodynamics and mitigates arrhythmogenesis in mitral regurgitation-induced myocardial dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e019274. doi: 10.1161/JAHA.120.019274.
26. Chen Y, Peng D. New insights into the molecular mechanisms of SGLT-2 inhibitors on ventricular remodeling. *Int Immunopharmacol.* 2023;118:110072. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110072.
27. Koizumi T, Watanabe M, Yokota T, Tsuda M, Handa H, Koya J, et al. Empagliflozin suppresses mitochondrial reactive oxygen species generation and mitigates the inducibility of atrial fibrillation in diabetic rats. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1005408. doi: 10.3389/fcvm.2023.1005408.
28. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med.* 2023;33(7):418-28. doi: 10.1016/j.tcm.2022.04.003.
29. Escobar C, Pascual-Figal D, Manzano L, Nuñez J, Camafort M. Current role of sgl-2 inhibitors in the management of the whole spectrum of heart failure: focus on dapagliflozin. *J Clin Med.* 2023;12(21):6798. doi: 10.3390/jcm12216798.
30. Shao Q, Meng L, Lee S, Tse G, Gong M, Zhang Z, et al. Empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):165. doi: 10.1186/s12933-019-0964-4.
31. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, Pansini A, Lombardi A, Frullone S, et al. SGLT2 inhibition via empagliflozin improves endothelial function and reduces mitochondrial oxidative stress: insights from frail hypertensive and diabetic Patients. *Hypertension.* 2022;79:1633-43. doi: 10.1161/HYPERTENSION.122.19586.
32. Berezina AA, Obradovic Z, Fushetey IM, Berezina TA, Novikov EV, Schmidbauer L, et al. The impact of SGLT2 inhibitor dapagliflozin on adropin serum levels in men and women with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. *Biomedicines.* 2023;11(2):457. doi: 10.3390/biomedicines11020457.
33. Žlahtić T, Mrak M, Žižek D. Complexities of treating co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2024;11(5):3425-29. doi: 10.1002/ehf2.14897.
34. Tschöpe C, Elsanhoury A, Nelki V, Van Linthout S, Kelle S, Remppis A. Heart failure with preserved ejection fraction as a model disease for the cardio-pulmonary-renal syndrome: Importance of visceral fat expansion as central pathomechanism. *Die Inn Med.* 2021;62(11):1141-52. doi: 10.1007/s00108-021-01182-y.
35. Ding M, Rexrode KM. A review of lipidomics of cardiovascular disease highlights the importance of isolating lipoproteins. *Metabolites.* 2020;10(4):163. doi: 10.3390/metabo10040163.
36. Jojima T, Tomotsune T, Iijima T, Akimoto K, Suzuki K, Aso Y. Empagliflozin (an SGLT2 inhibitor), alone or in combination with linagliptin (a DPP-4 inhibitor), prevents steatohepatitis in a novel mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8(45). doi: 10.1186/s13098-016-0169-x.
37. Day EA, Ford RJ, Lu JH, Lu R, Lundenberg L, Desjardins EM, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin suppresses lipid synthesis and interleukin-1 beta in ApoE deficient mice. *Biochem J.* 2020;477(12):2347-61. doi: 10.1042/BCJ.20200278.
38. Wallenius K, Kroon T, Hagstedt T, Löfgren L, Sörhede-Winzell M, Boucher J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin promotes systemic FFA mobilization, enhances hepatic  $\beta$ -oxidation, and induces ketosis. *J Lipid Res.* 2022;63(3):100176. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100176.
39. Lauritsen KM, Voigt JH, Pedersen SB, Hansen TK, Møller N, Jessen N, et al. Effects of SGLT2 inhibition on lipid transport in adipose tissue in type 2 diabetes. *Endocr Connect.* 2022;11(4):e210558. doi: 10.1530/EC-21-0558.
40. Koliijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G $\alpha$  oxidation. *Cardiovasc Res.* 2021;117(2):495-507. doi: 10.1093/cvr/cvaa123.
41. Parra-Lucare A, Romero-Hernández E, Villa E, Weitz-Muñoz S, Vizcarra G, Reyes M, et al. New opportunities in heart failure with preserved ejection fraction: from bench to bedside and back. *Biomedicines.* 2022;11(1):70. doi: 10.3390/biomedicines11010070.
42. Fakih W, Mroueh A, Gong DS, Kikuchi S, Pieper MP, Kindo M, et al. Activated factor X stimulates atrial endothelial cells and tissues to promote remodelling responses through AT1R/NADPH oxidases/SGLT1/2. *Cardiovasc Res.* 2024;120(10):1138-54. doi: 10.1093/cvr/cvae101.
43. Ghanim H, Abuayseh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgaa057. doi: 10.1210/clinem/dgaa057.
44. Ferreira JP, Zannad F, Vasques-Nóvoa F, Neves JS, Filippatos G, Pocock SJ, et al. Anaemia, erythrocytosis, and empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur Heart J.* 2024;ehae864. doi: 10.1093/eurheartj/ehae864.
45. Zhang N, Feng B, Ma X, Sun K, Xu G, Zhou Y. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):107. doi: 10.1186/s12933-019-0914-1.
46. Mone P, Lombardi A, Kansakar U, Varzideh F, Jankauskas SS, Pansini A, et al. Empagliflozin improves the MicroRNA signature of endothelial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction and diabetes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2023;384(1):116-22. doi: 10.1124/jpet.121.001251.
47. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
48. Cai X, Ji L, Chen Y, Yang W, Zhou L, Han X, et al. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2017;8(4):510-17. doi: 10.1111/jdi.12625.
49. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021;143(6):516-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
50. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2017;136(1):6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
51. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program. *Circulation.* 2018;138(5):458-68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222.
52. Abudureyimu M, Luo X, Wang X, Sowers JR, Wang W, Ge J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol.* 2022;14(5):mjac028. doi: 10.1093/jmcb/mjac028.
53. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P, et al. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2025;12(1):8-42. doi: 10.1002/ehf2.14857.
54. Soleimani H, Saeedian B, Pasebani Y, Babajani N, Pashapour Yeganeh A, et al. Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors drugs among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2024;11(2):637-48. doi: 10.1002/ehf2.14633.
55. Hou J, Ren L, Hou Q, Jia X, Mei Z, Xu J, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1388337. doi: 10.3389/fcvm.2024.1388337.
56. Täger T, Frankenstein L, Atar D, Age-wall S, Frey N, Grundtvig M, et al. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(4):428-39. doi: 10.1007/s00392-021-01913-z.

57. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J Biol Chem.* 2020;295:14379-90. doi: 10.1074/jbc.REV120.008387.
58. Nakagaito M, Joho S, Ushijima R, Nakamura M, Kinugawa K. Comparison of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin added to heart failure treatment in decompensated heart failure patients with type 2 diabetes Mellitus. *Circ Rep.* 2019;10(1):405-13. doi: 10.1253/circrep.CR-19-0070.
59. Sha S, Polidori D, Farrell K, Ghosh A, Natarajan J, Vaccaro N, et al. Pharmacodynamic differences between canagliflozin and dapagliflozin: results of a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(2):188-97. doi: 10.1111/dom.12418.
60. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384:117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
61. Doehner W, Anker SD, Butler J, Zanad F, Filippatos G, Coats AJS, et al. Uric acid and SGLT-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-preserved Trial. *JACC Heart Fail.* 2024;12(12):2057-70. doi: 10.1016/j.jch.2024.08.020.
62. Ali AE, Mazroua MS, ElSaban M, Najam N, Kothari AS, Mansoor T, et al. Effect of dapagliflozin in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Glob Heart.* 2023;18(1):45. doi: 10.5334/gh.1258.
63. Iacobellis G, Gra-Mendez S. Effects of dapagliflozin on epicardial fat thickness in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1068-74. doi: 10.1002/oby.22798.
64. Shi YJ, Dong GJ, Guo M. Targeting epicardial adipose tissue: A potential therapeutic strategy for heart failure with preserved ejection fraction with type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2023;14(6):724-40. doi: 10.4239/wjd.v14.i6.724.
65. Yarbeygi H, Maleki M, Butler AE, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and epicardial adiposity. *Eur J Pharm Sci.* 2023;180:106322. doi: 10.1016/j.ejps.2022.106322.
66. Yagi S, Hirata Y, Ise T, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9(9):78. doi: 10.1186/s13098-017-0275-4.
67. Gaborit B, Ancel P, Abdullah AE, Maurice F, Abdesslem I, et al. Effect of empagliflozin on ectopic fat stores and myocardial energetics in type 2 diabetes: the EMPACEF study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:57. doi: 10.1186/s12933-021-01237-2.
68. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger, lowering of cytosolic Na<sup>+</sup> and vasodilation. *Diabetologia.* 2018;61(3):722-6. doi: 10.1007/s00125-017-4509-7.
69. Elsanhoury A, Nelki V, Kelle S, Van Linthout S, Tschöpe C. Epicardial fat expansion in diabetic and obese patients with heart failure and preserved ejection fraction-a specific HFpEF phenotype. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:720690. doi: 10.3389/fcvm.2021.720690.
70. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1217-25. doi: 10.1002/ejch.2249.
71. Tanashat M, Manasrah A, Abouzid M. Effects of dapagliflozin and empagliflozin on 6-min walk distance in heart failure with preserved and reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials involving 2624 patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(7):951-63. doi: 10.1007/s00228-024-03660-2.
72. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. DELIVER trial committees and investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
73. Zhao L, Guo W, Huang W, Wang L, Huang S. Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;187:109871. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109871.
74. Borlaug BA, Reddy YNV, Braun A, Sorimachi H, Omar M, Popovic D, et al. Cardiac and metabolic effects of dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the cameo-DAPA trial. *Circulation.* 2023;148(10):834-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065134.
75. Bonanni A, Vinci R, d'Aiello A, Grimaldi MC, Di Sario M, Tarquini D, et al. Targeting collagen pathways as an HFpEF therapeutic strategy. *J Clin Med.* 2023;12(18):5862. doi: 10.3390/jcm12185862.
76. Lee TW, Lee TI, Lin YK, Chen YC, Kao YH, Chen YJ. Effect of antidiabetic drugs on the risk of atrial fibrillation: mechanistic insights from clinical evidence and translational studies. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(3):923-34. doi: 10.1007/s00018-020-03648-y.
77. Hamid AK, Tayem AA, Al-Aish ST, Al Sakini AS, Hadi DD, Al-Aish RT. Empagliflozin and other SGLT2 inhibitors in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2024;18:17539447241289067. doi: 10.1177/17539447241289067.
78. Roy R, Vinjamuri S, Baskara Saliyan R, Hafeez N, Meenashi Sundaram D, Patel T, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in heart failure: an umbrella review. *Cureus.* 2023;15(7):e42113. doi: 10.7759/cureus.42113.
79. Voronkov L.G., Chendey T.V. New reality: inhibitors of sodium-dependent glucose cotransporter type 2 as an integral component of modern pharmacotherapy of chronic heart failure. *Ukr med Chasopis.* 2021;145(5):25-8. doi: 10.32471/umj.1680-3051.145.219239.

*Стаття надійшла до редакції 22.01.2025. – Дата першого рішення 28.01.2025. – Стаття подана до друку 18.02.2025*

# Основні напрямки інтеграції медичної допомоги населенню при злоякісних новоутвореннях на рівень первинної медико-санітарної допомоги

Г. О. Слабкий<sup>1</sup>, О. С. Щербінська<sup>2</sup>, Ю. М. Шень<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет

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

**Мета дослідження:** розроблення концептуальних підходів до інтеграції медичної допомоги населенню при злоякісних новоутвореннях (ЗН) на первинний рівень її надання.

**Матеріали та методи.** Матеріалами дослідження стали чинні законодавчі акти України з питань організації спеціалізованої онкологічної та первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) населенню і результати попередніх власних досліджень. У ході дослідження використано такі методи: бібліосемантичний, структурно-логічний аналіз, моделювання. Методичною базою дослідження став системний підхід.

**Результати.** Розроблено концептуальні підходи до інтеграції медичної допомоги населенню при ЗН на рівень ПМСД. Кластерна модель забезпечення комплексної медичної допомоги населенню при злоякісних новоутвореннях включає: 1) підвищення професійного рівня медичних працівників, 2) оптимізацію забезпечення засобами медичного призначення, 3) комплекс профілактичної, психологічної, діагностичної, паліативної та лікувальної медичної допомоги, 4) комунікацію з населенням.

Продемонстровано етапність інтеграції онкологічної допомоги на первинний рівень та терміни, які визначаються рівнем готовності первинної ланки до надання послуг профілактичної та медичної спрямованості.

**Висновки.** Запропоновані концептуальні підходи сприятимуть підвищенню доступності та ефективності медичної допомоги населенню при злоякісних новоутвореннях.

**Ключові слова:** злоякісні новоутворення, медична допомога, первинний рівень, інтеграція.

## The main integration directions of medical care for the population with malignant neoplasms at the level of primary health care

G. O. Slabkiy, O. S. Shcherbinska, Yu. M. Shen

**The objective:** to develop conceptual approaches to the integration of medical care for the population with malignant neoplasms (MN) at the primary health care level.

**Materials and methods.** The materials of the study were the current legislative acts of Ukraine on the organization of specialized oncological and primary health care (PHC) for the population and the results of previous own research. The following methods were used in the research: bibliosemantic, structural-logical analysis, modeling. The methodological basis of the study was a systems approach.

**Results.** Conceptual approaches to the integration of medical care for the population with MN at the PHC level were developed. The cluster model of providing comprehensive medical care for the population with malignant neoplasms includes: 1) increasing the professional level of medical specialists, 2) optimizing the provision of medical supplies, 3) a complex of preventive, psychological, diagnostic, palliative and curative medical care, 4) communication with the population.

The stages of integration of medical care for the oncological pathologies at the primary level and the terms, which are determined by the level of readiness of the primary care to provide preventive and medical services, are demonstrated.

**Conclusions.** The proposed conceptual approaches will contribute to increasing the accessibility and effectiveness of medical care to the population for malignant neoplasms.

**Keywords:** malignant neoplasms, medical care, primary level, integration.

На даному етапі розвитку держави проводиться подальше реформування системи охорони здоров'я України з її структурною перебудовою та формуванням спроможної мережі закладів спеціалізованої медичної допомоги [1]. Програмою формування спроможної мережі визначено створення в кожному госпітальному окрузі надкластерного закладу спеціалізованої онкологічної допомоги [2].

Необхідно зазначити негативний вплив російської воєнної агресії як на стан здоров'я населення [3–7],

так і на систему охорони здоров'я [8, 9]. Продовжується руйнація профілактичної складової онкологічної служби України. Так, за останні 3 роки кількість оглядових кабінетів у закладах охорони здоров'я для проведення профілактичних цільових оглядів з метою виявлення ЗН на ранніх стадіях розвитку скоротилася на 297 (38,0%). Скорочення оглядових кабінетів зареєстровано на території 22 (88,0%) регіонів. Кількість онкологічних відділень (кабінетів) у закладах охорони здоров'я для надання амбулатор-

но-поліклінічної онкологічної допомоги скоротилася на 97 (20,1%) [10–12].

Пріоритетним залишається розвиток первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) на засадах загальної лікарської практики–сімейної медицини [13–16] із впровадженням сучасних економічних механізмів її фінансування за надану медичну допомогу в межах пакета державних гарантій її безоплатності для населення [17].

Водночас глобальною медико-демографічною та соціально-економічною проблемою залишається захворюваність населення на ЗН [18–22], яка має стійку тенденцію до зростання [23], зокрема ЗН візуальних форм у занедбаних стадіях [24].

За цих умов розширення переліку та обсягів медичної допомоги на первинному рівні є надзвичайно важливим у процесі підвищення її доступності та ефективності. Кабінетом міністрів України розпорядженням від 2 серпня 2024 р. № 730-р «Про схвалення Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року та затвердження плану дій з її реалізації на період до 2025 року» вказано на залучення закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну допомогу, до пропагування здорового способу життя, профілактики онкологічних захворювань, забезпечення безперервності надання медичної допомоги пацієнтам з онкологічними захворюваннями [25].

**Мета дослідження:** розробити та представити концептуальні підходи до інтеграції медичної допомоги населенню при злоякісних новоутвореннях (ЗН) на первинний рівень її надання.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами дослідження стали чинні законодавчі акти України з питань організації спеціалізованої онкологічної та ПМСД населенню та результати попередніх власних досліджень. При виконанні роботи використано такі методи: бібліосемантичний, структурно-логічний аналіз, моделювання. Методичною базою дослідження став системний підхід.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані в ході комплексного дослідження дані стали основою для обґрунтування моделі інтеграції медичної допомоги населенню при ЗН на первинний рівень медико-санітарної допомоги.

Теоретичною основою розроблення концептуальних підходів створення функціонально-організаційної моделі стали дані світової та вітчизняної літератури з питань організації окремих видів онкологічної допомоги на первинному рівні її надання, з використанням яких було обґрунтовано і представлено кластерну модель інтеграції медичної допомоги населенню при ЗН на первинний рівень.

Ключова ідея створення функціонально-організаційної моделі – послідовне вирішення пріоритетної проблеми підвищення ефективності профілактичної діяльності щодо інформування населення про фактори розвитку ЗН, формування мотивованої прихильності до проходження цільових профілактичних оглядів

та виявлення візуальних форм ЗН на ранніх стадіях розвитку, а також забезпечення онкологічних хворих медичною, зокрема паліативною, допомогою при психологічній підтримці членів сім'ї пацієнтів.

Для цього функції лікарів загальної практики–сімейних лікарів із надання медичної онкологічної допомоги населенню поділено на такі групи:

- 1) комунікації з населенням щодо здорового способу життя та профілактики ЗН;
- 2) формування у населення мотивованого відповідального ставлення до особистого здоров'я та прихильності до проходження цільових профілактичних оглядів;
- 3) проведення профілактичних оглядів для виявлення візуальних форм ЗН на ранніх стадіях розвитку;
- 4) скерування населення з підозрою на ЗН на рівень спеціалізованої онкологічної допомоги;
- 5) медичний нагляд за онкологічними хворими після лікування в спеціалізованих закладах охорони здоров'я;
- 6) забезпечення хворих в термінальних стадіях паліативною допомогою;
- 7) психологічна підтримка членів сім'ї хворих на ЗН.

Наступним кроком дослідження стало розроблення кластерної моделі долучення первинної ланки до надання онкологічної допомоги населенню (рис. 1). Розроблення кластерної моделі базувалося на вирішенні наступних завдань: забезпечення готовності медичних працівників первинного рівня до надання населенню певних видів онкологічної допомоги та вмотивованості і готовності населення до отримання певних видів онкологічної допомоги у сімейних лікарів. Методологічною базою був системний підхід, який полягає в тому, що вирішення кожної поставленої задачі буде сприяти підвищенню доступності та якості медичної допомоги хворим на ЗН.

Розроблена кластерна модель долучення первинної ланки до надання онкологічної допомоги населенню включає :

- високий рівень теоретичної та практичної підготовки медичних працівників при безперервному підвищенні їх професійної майстерності;
- удосконалення забезпечення закладів первинної медичної допомоги виробами медичного призначення з надання онкологічної допомоги, складові онкологічної медичної допомоги на первинному рівні;
- забезпечення комплексної медичної допомоги хворим на ЗН, а саме: профілактичної, діагностичної, лікувальної, паліативної та психологічної;
- комунікації з населенням, цільова профілактична робота.

На рис. 1 наведено наповнення запропонованих кластерів:

**1. Підвищення професійного рівня медичних працівників.** Передбачає безперервне підвищення професійного теоретичного та практичного рівня медичних працівників первинної ланки надання медичної допомоги шляхом проходження тематичних курсів підвищення кваліфікації, участь у тренінгах та практичних занят-



Рис. 1. Кластерна модель організації медичної допомоги населенню при злоякісних новоутвореннях на рівні ПМСД

тях, зокрема стажування на робочому місці на клінічних базах і насамперед на базі надкластерного спеціалізованого закладу охорони здоров'я.

2. *Оптимізація забезпечення засобами медичного призначення.* Полягає в оптимізації табеля оснащення (ТО) сімейних амбулаторій із затвердженням в його складі виробів медичного призначення відповідно до Національного класифікатора медичних виробів НК 024:2023, які необхідні для виконання поставлених завдань, та забезпечення базовим обладнанням для проведення профілактичних оглядів та матеріалами для комунікацій із населенням. Усі амбулаторії загальної практики-сімейної медицини уклали договори з НСЗ України про надання медичної первинної допомоги населенню, усі вони мають у своєму складі комп'ютери і підключені до мережі «Інтернет» [26]. Зазначене дає можливість формувати реєстр хворих на ЗН та факторів ризику їх розвитку, забезпечувати автоматичний облік обсягу наданих онкологічних послуг.

3. *Складові медичної допомоги населенню при злоякісних новоутвореннях на рівні ПМСД включають комплекс профілактичної, психологічної, діагностичної, паліативної та лікувальної медичної допомоги.* Передбачає зв'язок медичних працівників первинної ланки медичної допомоги із закладами охорони здоров'я онкологічної спеціалізованої медичної допомоги з розробленням оптимальних медичних маршрутів пацієнтів залежно від поставленої мети та клінічного стану пацієнта.

4. *Комунікації з населенням, цільова профілактична робота.* У процесі долучення первинної ланки до надання онкологічної допомоги населенню цей напрямок діяльності має особливо важливе значення.

Передбачено формування у населення мотивованої прихильності до отримання медичної допомоги у лікаря загальної практики-сімейного лікаря та регулярного проходження цільових профілактичних онкологічних медичних оглядів з метою виявлення на ранніх стадіях розвитку візуальних форм ЗН та факторів ризику їх розвитку, а також передракових хвороб чи станів. Важливою складовою діяльності лікарів загальної практики-сімейних лікарів є профілактика розвитку ЗН. Рекомендовано для використання, враховуючи цільові групи комунікативного впливу форми та канали як групової, так і індивідуальної комунікації.

Базуючись на даних кластерної моделі долучення первинної ланки до надання онкологічної допомоги населенню, розроблено систему комплексної медичної допомоги населенню при ЗН на рівні ПМСД (рис. 2).

Запропонована функціонально-організаційна система включає дві складові: профілактичної допомоги і медичного забезпечення. Методично це пов'язано з тим, що кожна із них є пріоритетною та розрахована на певні цільові когорти населення. Крім того, для їх забезпечення медичні працівники мають володіти різними компетенціями, а сімейні амбулаторії повинні мати у своєму складі певні засоби медичного призначення.

Центральним елементом моделі виступає населення, яке уклало декларації з лікарем загальної практики-сімейним лікарем для отримання первинної медичної допомоги.

Профілактична складова моделі передбачає формування у населення мотивованого відповідального ставлення до особистого здоров'я з усуненням можливих факторів розвитку ЗН, прихильності до проходження цільових профілактичних оглядів та забезпечення про-



**Рис. 2. Система комплексної медичної допомоги населенню при злоякісних новоутвореннях на рівні первинної медико-санітарної допомоги**

ведення регулярних цільових профілактичних оглядів. Медична складова – це комплекс заходів, які пов'язані з наданням медичної допомоги населенню із ЗН.

Впровадження даної моделі може бути поетапним. Етапність і її терміни на різних територіях різні. Вони пов'язані з рівнем підготовки медичних працівників до надання населенню медичної комплексної допомоги онкологічного профілю та ресурсним забезпеченням закладів охорони здоров'я. Надзвичайно важливим фактором є мотивована готовність населення до отримання медичних послуг онкологічного профілю у сімейних лікарів. Зважаючи на це, рекомендується в Центрах ПМСД розробити плани підготовки з долучення первинної ланки до надання онкологічної допомоги населенню.

Слід наголосити на необхідності запровадження мотиваційних механізмів для медичних працівників первинної ланки до набуття необхідних теоретичних та практичних компетенцій із надання медичних послуг онкологічного профілю на різних рівнях галузевого управління та економічних стимулів місцевого рівня за визначеними індикаторами.

## ВИСНОВКИ

Розроблені концептуальні підходи до інтеграції медичної допомоги населенню при злоякісних новоут-

вореннях (ЗН) на рівень первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД), які включають кластерну модель забезпечення комплексної медичної допомоги населенню при ЗН на первинному рівні та систему комплексної медичної допомоги населенню при ЗН на рівні ПМСД.

Основними напрямками інтеграції медичної допомоги населенню при ЗН на рівень ПМСД визначено безперервне підвищення професійного рівня медичних працівників первинного рівня надання медичної допомоги, удосконалення матеріально-технічного забезпечення сімейних амбулаторій, оптимізація комунікацій та профілактичної роботи, а також визначення складових медичної допомоги: профілактичної, діагностичної, лікувальної, паліативної, психологічної підтримки хворих та членів їх родини.

Система комплексної медичної допомоги населенню при ЗН на рівні ПМСД повинна бути людиноцентричною і мати дві складові: профілактичну допомогу, метою якої є формування у населення мотивованого відповідального ставлення до особистого здоров'я та проведення профілактичних оглядів, і медичну допомогу, метою якої є забезпечення хворих на ЗН за місцем проживання необхідною медичною допомогою.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

## Відомості про авторів

**Слабкий Геннадій Олексійович** – д-р мед. наук, проф., ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: [g.slabkiy@ukr.net](mailto:g.slabkiy@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-2308-7869

**Щербінська Олена Станіславівна** – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; тел.: (067) 507-27-27. E-mail: [703alena@gmail.com](mailto:703alena@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5401-7110

**Шень Юрій Миколайович** – канд. мед. наук, ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: [shen@i.ua](mailto:shen@i.ua)

ORCID: 0009-0000-3200-8785

## Information about the authors

**Slabkiy Gennadiy O.** – PhD, DSc, Professor, Uzhhorod National University. E-mail: [g.slabkiy@ukr.net](mailto:g.slabkiy@ukr.net)

ORCID: 0000-0003-2308-7869

**Shcherbinska Olena S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; tel.: (067) 507-27-27. E-mail: [703alena@gmail.com](mailto:703alena@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5401-7110

**Shen Yuriy M.** – MD, PhD, Uzhhorod National University. E-mail: [shen@i.ua](mailto:shen@i.ua)

ORCID: 0009-0000-3200-8785

## ПОСИЛАННЯ

1. Verkhovna Rada of Ukraine. On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine on Improving the Provision of Medical Care [Internet]. Law of Ukraine No. 2347-IX; 2022 July 01. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2347-20#Text>.
2. Verkhovna Rada of Ukraine. Some issues of organizing a capable network of health care institutions [Internet]. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 174; 2023 Feb 28. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/174-2023-%D0%BF#Text>.
3. Slabkiy GO, Nimchuk SS. The impact of the war with Russia on socio-economic determinants of public health in Ukraine. In: Material 4th International scientific and practical conference "Scientific research in the modern world". 2023 Feb 9-11; Toronto. Toronto: Perfect Publishing; 2023, p. 94-8.
4. Rogach IM, Kachala LO, Kachala TV. Influence of the war with Russia on the factors of behavioral and biological nature of public health in Ukraine. B: Material 77th Final Scientific Conference of the Faculty of Law of the Uzhhorod National University. 2023 Feb 20-24. Uzhhorod. Uzhhorod: SHEI "UzhNU"; 2023, p. 57-8.
5. Mironyuk I, Slabkiy G, Shcherbinska O, Bilak-Lukianchuk V. Consequences of the war with the Russian Federation for the public health of Ukraine. Reprod Health Woman. 2022;(8):26-31. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273291.
6. Myroniuk IS, Lopit W. The impact of the war against Russian aggression on the state of public health of the population of the region remote from the zone of active hostilities. Public health in Ukraine: achievements and challenges of the present: a collective monograph. Poltava; 2022, p. 44-51.
7. Anjum G, Aziz M, Hamid HK. Life and mental health in limbo of the Ukraine war: How can helpers assist civilians, asylum seekers and refugees affected by the war? Front Psychol. 2023;14:1129299. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1129299.
8. Baker MS, Baker J, Burkle FM Jr. Russia's Hybrid Warfare in Ukraine Threatens Both Healthcare & Health Protections Provided by International Law. Ann Glob Health. 2023;89(1):3. doi: 10.5334/aogh.4022.
9. Batyrgareieva VS. Priority tasks of the health care system in the de-occupied territories of Ukraine. B: Material VII Medical and Legal Forum "Modern challenges in the health care system of Ukraine". 2023 Dec 15; Kharkiv. Kharkiv: Pravo; 2023, p. 8-14.
10. National Cancer Registry of Ukraine. Cancer in Ukraine 2019-2020. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics [Internet]. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 22. Kyiv: NCRU; 2021. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/index\\_e.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index_e.htm).
11. National Cancer Registry of Ukraine. Cancer in Ukraine 2021-2022: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics [Internet]. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine, Vol. 24. Kyiv: NCRU; 2023. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/index\\_e.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index_e.htm).
12. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Performance indicators of oncological, radiological and radiological services of Ukraine for 2023 [Internet]. Kyiv: Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2024. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan-MMXIX.html>.
13. World Health Organization; United Nations Children's Fund. A vision for primary health care in the 21st century: towards universal health coverage and the Sustainable Development Goals [Internet]. Geneva: WHO; UNICEF; 2018. 64 p. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/328065>.
14. Loboda AM, Oleshko OM, Prymenko OS, Raian S, Hlushchenko W. Analysis of the results of a medical and sociological survey of healthcare providers on motivational component of ensuring the healthcare quality. Wiad Lek. 2023;76(7):1677-80. doi: 10.36740/WLek202307124.
15. Demchenko I, Bulha N, Goltzas L, Fenchak A. Public and expert opinion on the availability and quality of health care services: analytical report. Kyiv; 2016. 58 p.
16. Ministry of Health of Ukraine. On Approval of the Exemplary List of Quality Indicators for Primary Health Care Provision [Internet]. Order No. 716; 2023 Apr 17. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-17042023--716-pro-zatverdzhennia-primirnogo-pereliku-indi-katoriv-jakosti-nadannja-pervinnoi-medicinoi-dopomogi>.
17. Verkhovna Rada of Ukraine. On state financial guarantees of medical care for the population [Internet]. Law of Ukraine No. 2168-VIII; 2017 Oct 19. Available from: [http://search.liga.zakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/T172168.html](http://search.liga.zakon.ua/l_doc2.nsf/link1/T172168.html).
18. Tolstakov OK, Didik IV. Breadth of neoplasms and modern vicissitudes of establishing medical care for patients with oncological profile (literature review). Ukr Med Chasopis. 2020;112(2):88-92.
19. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mikhailovich Yu, Gorokh EL, Ryzhov AY, Sumkina OV, et al. Cancer in Ukraine 2018-2019: Incidence, mortality, performance indicators of the oncology service [Internet]. Bulletin No. 21. Kyiv: National Cancer Registry of Ukraine; 2020. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_21/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm).
20. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Performance indicators of oncological, radiological and radiological services of Ukraine for 2020 [Internet]. Kyiv: Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2020. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan-MMXIX.html>.
21. World Health Organization. World health statistics 2015 [Internet]. Geneva: WHO; 2015. 204 p. Available from: [www.who.int/whosis/whostat/2015/in dex.html](http://www.who.int/whosis/whostat/2015/in dex.html).
22. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mikhailovich Yu, Gorokh EL, Ryzhov AY, Sumkina OV, et al. Cancer in Ukraine 2019-2020: morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service [Internet]. Bulletin No. 22. Kyiv: National Cancer Registry of Ukraine; 2021. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm).
23. Terenda NO, Handziuk NM. Retrospective study of oncogynecological pathology in 2015-2019. Bull Soc Hyg Health Care Organ Ukr. 2021;87(1):11-4.
24. Zhylyk NY, Slabkiy GO, Shcherbinska OS. The state of female reproductive health in Ukraine: Literature review. Reprod Endocrinol. 2021;60:67-71. doi: 10.18370/2309-4117.2021.60.67-71.
25. Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the National Strategy for the Control of Malignant Neoplasms for the period up to 2030 and approval of the action plan for its implementation for the period up to 2025 [Internet]. Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 730-r; 2024 Aug 2. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/730-2024-%D1%80#Text>.
26. National Health Service of Ukraine. Packages of medical services. Content and approach to contracting healthcare facilities. Kyiv; 2020. 59 p.

Стаття надійшла до редакції 25.10.2024. – Дата першого рішення 31.10.2024. – Стаття подана до друку 06.11.2024

# Dyspepsia in medical university students and general practitioners

I. G. Paliy<sup>1</sup>, S. V. Zaika<sup>1</sup>, I. V. Chernova<sup>1</sup>, A. G. Kapiton<sup>1</sup>, M. O. Shemeta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University

<sup>2</sup>Municipal non-profit enterprise «Vinnytsia City Clinical Hospital» Mother and Child Center»

Dyspepsia is a common complex of symptoms encountered in internal medicine and includes a group of symptoms related to the gastroduodenal region of the gastrointestinal tract.

**The objective:** the purpose of the research is to study the prevalence of dyspepsia symptoms among the 1-6 years students of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, who had dyspepsia symptoms but did not ask for medical help and to establish risk factors for dyspepsia development among the students in comparison with general practitioners.

**Materials and methods.** Using the Microsoft Forms platform we surveyed 300 respondents aged 18–65, among them 168 (56%) were domestic students of the 1st–6th year of study, 64 (21,3%) were foreign students of the 5th–6th year of study, and 68 (22,7%) referred to the doctors of general practice.

We used a modified FSSG (Frequency Scale for Symptoms of GERD) questionnaire to assess the presence or absence of complaints in respondents. Supplemented questions were about the age, gender, body weight, and height of the respondents, the course of study and academic success (applied to the students), and the presence of chronic diseases of the gastrointestinal tract, taking pharmaceutical drugs, smoking, and alcohol consumption, indicating the number of doses per week. There was an additional question about the native country in the questionnaire for foreign students. The arithmetic mean and standard error of the arithmetic mean were calculated. The statistical probability of the difference between two samples was calculated using the Student's t-test. We used the  $\chi^2$  method to assess the influence of various factors on the occurrence of dyspepsia and GERD symptoms, and the correlation analysis was performed using the non-parametric Spearman method.

**Results.** It was found that in the group of domestic students, compared to foreign ones, there were significantly more ( $p < 0.05$ ) of those who noted the presence of dyspepsia symptoms (21.4% versus 10.9%), and significantly fewer ( $p < 0.01$ ) almost healthy (60.7% vs. 79.7%). Meanwhile, no significant differences were found between the groups of domestic students and the doctors of general practice, and between the groups of foreign students and the doctors ( $p > 0.05$ ). In all three groups, we established a relationship between the presence of symptoms of dyspepsia and GERD and the presence of gastrointestinal diseases in the anamnesis of the respondents. Thus, the coefficient of Spearman's ranks for domestic students was 0.36, doctors group -0.43, and foreign students group - 0.6 ( $p < 0.01$ ). In the groups of domestic students and foreign ones, a correlation was established ( $p < 0.01$ ) between taking medication and the appearance of symptoms of dyspepsia and GERD. In particular, the Spearman rank coefficient for the group of domestic students was 0.2, and for the foreign students group - 0.42. At the same time, such a relationship was absent in the surveyed group of family medicine doctors ( $p > 0.05$ ). The coefficient of Spearman's ranks for the doctors group was 0.43.

**Conclusions.** Respondents with symptoms of dyspepsia, GERD and their combination were found in all studied groups. The history of gastrointestinal diseases proved to be an independent provoking factor for the development of dyspepsia and GERD symptoms in all groups. Alcohol consumption was found to be a causing factor for the onset of dyspepsia and GERD symptoms among doctors and foreign students, and taking any medication is a provoking factor for the development of symptoms of dyspepsia and GERD among Ukrainian and foreign students.

**Keywords:** dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, students, risk factors, questionnaires.

## Диспепсія у студентів медичного університету та лікарів загальної практики

І. Г. Палій, С. В. Заїка, І. В. Чернова, А. Г. Капітун, М. О. Шемета

Диспепсія – один із найрозповсюдженіших симптомокомплексів, який зустрічається у внутрішній медицині, та включає комплекс симптомів, характерних для гастродуоденальної ділянки травного тракту.

**Мета дослідження:** вивчення поширеності симптомів диспепсії серед студентів 1–6 курсів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, які не зверталися за медичною допомогою з приводу диспепсії, та встановлення факторів ризику її розвитку серед студентів порівняно з практикуючими лікарями загальної практики–сімейної медицини.

**Матеріали та методи.** За допомогою платформи Microsoft Forms проведено опитування 300 респондентів у віці 18–65 років, з яких 168 (56%) – вітчизняні студенти 1–6 курсів навчання, 64 (21,3%) – іноземні студенти 5–6 курсів навчання та 68 (22,7%) – лікарі загальної практики–сімейної медицини.

Для оцінювання наявності чи відсутності скарг у респондентів був використаний модифікований опитувальник FSSG (Frequency Scale for Symptoms of GERD). Додаткові питання стосувались віку, статі, маси тіла та зросту респондентів, курсу навчання та успішності навчання (для студентів), наявності хронічних захворювань травного тракту, вживання фармакопрепаратів, тютюнопаління та вживання алкоголю з відзначенням кількості доз вжитого алкоголю на тиждень. В анкеті для іноземних студентів було введено додаткове запитання щодо країни походження. Розраховували середнє ариф-

метичне та стандартну помилку середнього арифметичного. Статистичну ймовірність різниці між двома вибірками розраховували за допомогою t-критерію Стьюдента. Для оцінки впливу різних факторів на виникнення симптомів диспепсії та ГЕРХ ми використовували метод  $\chi^2$ , а кореляційний аналіз проводили за допомогою непараметричного методу Спірмена.

**Результати.** Встановлено, що в групі вітчизняних студентів порівняно з іноземними студентами виявилось достовірно більше ( $p < 0,05$ ) таких, хто відзначив у себе наявність симптомів диспепсії (21,4% проти 10,9%), та достовірно менше ( $p < 0,01$ ) практично здорових (60,7% проти 79,7%). Водночас між групами вітчизняних студентів та лікарями загальної практики–сімейної медицини, так і між групами іноземних студентів та лікарями загальної практики–сімейної медицини достовірних відмінностей не встановлено ( $p > 0,05$ ). В усіх трьох групах був встановлений взаємозв'язок між наявністю симптомів диспепсії і гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та наявністю в опитаних в анамнезі захворювань травного тракту. Так, коефіцієнт рангів Спірмена для групи вітчизняних студентів становив 0,36, для групи лікарів загальної практики–сімейної медицини – 0,43, для групи іноземних студентів – 0,6 ( $p < 0,01$ ). У групах вітчизняних студентів та іноземних студентів встановлено кореляційний зв'язок ( $p < 0,01$ ) між прийманням медикаментів і появою симптомів диспепсії та ГЕРХ. Зокрема, коефіцієнт рангів Спірмена для групи вітчизняних студентів становив 0,2, для групи іноземних студентів – 0,42. Водночас в опитаній групі лікарів загальної практики–сімейної медицини такий зв'язок був відсутній ( $p > 0,05$ ). Коефіцієнт рангів Спірмена для групи лікарів загальної практики–сімейної медицини становив 0,43.

**Висновки.** В усіх досліджуваних групах виявлено респондентів із симптомами диспепсії, ГЕРХ та їх поєднанням. За захворювання травного тракту в анамнезі виявилися самостійним провокуючим фактором розвитку диспепсії та симптомів ГЕРХ у всіх групах. Встановлено, що провокуючим фактором виникнення симптомів диспепсії та ГЕРХ серед лікарів та іноземних студентів є вживання алкоголю, а провокуючим фактором розвитку симптомів диспепсії та ГЕРХ серед українських та іноземних студентів є прийом будь-яких ліків.

**Ключові слова:** диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, студенти, фактори ризику, опитувальники.

Dyspepsia is one of the most common symptom complexes encountered in the practice of internal medicine physicians. It is a symptom complex related to the gastroduodenal region of the gastrointestinal tract (GIT), which includes heaviness, discomfort or pain in the epigastrium, early satiety, a feeling of postprandial fullness, bloating, epigastric burning, belching.

Dyspepsia is not a specific symptom and can occur both in functional and organic pathology of the gastrointestinal tract. Until the cause of dyspeptic complaints is established, the terms “unexamined”, “unstudied” or “undetermined” dyspepsia, which are included in Rome Consensus III [1], should be used. Undiagnosed dyspepsia affects up to 16% of healthy individuals in the general population, and its prevalence ranges from 20% to 40% [2].

In 2016, new updated symptom-based criteria for diagnosing functional gastrointestinal disorders, Rome IV criteria, were released [3]. In a recent global study, that used those updated criteria, the prevalence of dyspepsia was 7%, with the lowest reported prevalence of 2.4% in Japan and the highest reported prevalence of 12.3% in Egypt [4].

Functional dyspepsia (FD) is a condition of impaired digestion associated with the problem of interaction between the stomach and the brain. Disturbed innervation of the stomach and duodenum provokes increased sensitivity to stimuli [2]. The generation of symptoms is a part of complex interactions between the gastrointestinal tract and the brain, triggered by such factors as diet, stress, and psychosocial comorbidities.

Although functional dyspepsia is not a life-threatening condition and is not associated with increased mortality, it influences the patient's health status requiring rather high expenditures for treatment.

A recent survey of European and North American residents found that 20% of individuals with dyspepsia symptoms consulted primary care physicians or hospitals; more than 50% of patients with dyspepsia took medication most of the time, and approximately 30% of patients reported the development of severe symptoms leading to difficulties in performing usual everyday activities. Similar results were obtained by researchers, emphasizing signifi-

cantly lower quality of life in individuals with functional dyspepsia compared to the general population [5]. Patients with dyspepsia had evidence of receiving medical sick leave certificates 2.6 times as often as those with no such pathology, thus leading to an increased total number of issued sickness certificates [6].

In a Swedish population-based survey, participants with anxiety proved to be eight times more likely to develop functional dyspepsia than those with no anxiety signs [7].

Anxiety and depression are often associated with FD, although a cause-effect relationship has not been proven [7]. Stress and chronic stress can stimulate the hypothalamic-pituitary-adrenal system and increase the level of corticotrophin-releasing hormone, which activates local inflammatory processes, thus potentially affecting gastrointestinal function, including epithelial permeability, immune function, and microbiome status [8].

According to Ronkainen et al. and Zheng et al., anxiety is associated with duodenal eosinophilia in FD. In response to stress, eosinophils release P substance and corticotrophin-releasing hormone activates mast cells and increases epithelial permeability. In turn, those peripheral changes could alter the transmission of afferent signals to the brain, increasing gut-brain bidirectional crosstalk and probably neuroplasticity [9].

During the COVID-19 pandemic, an increased prevalence of functional gastrointestinal disorders was observed, probably due to chronic stress and the detrimental effects of the virus. Today stress has become a permanent life companion for Ukrainians in conditions of full-scale Russian aggression against our country, widespread this pathology is expected along with many other disorders.

Students are one of the social groups having a high level of gastroenterological morbidity. Medical University students are at high risk of developing such disorders. Living far from their families (in hostels or renting a flat), taking responsibility for one's own life, independent organization of work and leisure, the need to learn large amounts of educational material and various other information, lack of good quality sleep and unhealthy diet, - all those factors significantly influence their general health status.

In particular, dyspepsia leads to various gastrointestinal tract disorders, which largely determine the overall health potential of students, adversely affect the quality of life, and lead to decreased work capacity.

Thus, the study of the prevalence of dyspepsia symptoms among the students of Vinnytsia National Pirogov Memorial University, who did not seek medical aid, seems to be of interest to health experts, as well as determining the risk factors for their development among students in comparison with family medicine physicians.

**The objective:** the purpose of the research is to study the prevalence of dyspepsia symptoms among the 1-6 years students of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, who had dyspepsia symptoms but did not ask for medical help and to establish risk factors for dyspepsia development among the students in comparison with general practitioners.

## MATERIALS AND METHODS

The symptoms of dyspepsia and GERD among students of Vinnytsia Medical University and family medicine physicians were assessed. For this purpose, a questionnaire survey of 300 respondents aged 18–65 was conducted, among them 168 (56%) – Ukrainian students (1–6 years of study), 64 (21.3%) – foreign students (5–6 years of study), and 68 (22.7%) – family medicine physicians (FMP). There were 192 females (64%), and 108 males (36%). The survey was conducted using the Microsoft Forms program.

We used the Frequency Scale for Symptoms of GERD (FSSG) questionnaire, developed by Japanese experts in 2004 [1], to assess the presence or absence of complaints and their frequency. All the participants were asked to respond to the FSSG scale questionnaire.

The FSSG questionnaire consists of 12 questions to identify the symptoms of upper gastrointestinal motility disorders. One part of the question refers to the clinical manifestations of dyspepsia, the other one – to the symptoms of GERD. Answering each of the 12 questions about symptom frequency, the respondents had to choose the following options: Never (0), Occasionally (1), Sometimes (2), Often (3), or Always (4). Before completing the questionnaire, respondents were asked to assess the presence of dyspepsia complaints during the last 3 months, while their total duration had to be at least 6 months [10, 11].

Symptoms were evaluated by calculating the sum of scores. For instance, to identify symptoms of dyspepsia, the sum of scores for questions 2, 3, 5, 8, and 11 was calculated; to detect GERD symptoms, the sum of scores for questions 1, 4, 6, 7, 9, 10, 12 was calculated.

According to the instructions to interpret the results of the questionnaire, an FSSG score of 8 or higher was considered to indicate probable GERD [12].

Depending on the identified syndromes, the participants were divided into the following groups: healthy individuals; those with the signs of dyspepsia or GERD; and those with the signs of dyspepsia and GERD.

To determine possible causes of dyspepsia and GERD symptoms, the following information was requested in the questionnaire: age, sex, body weight, height (body mass index (BMI) was calculated using height and body weight measurements), history of chronic gastrointestinal

diseases, use of medicines, smoking, and alcohol consumption. It should be noted that the questionnaire for foreign students included an additional question about the country of origin – where the student came from. 58 out of 64 foreign students were citizens of the Republic of India, comprising 90.6% of respondents.

## Statistical analysis

Student's t-test was used to determine the statistical significance of the difference between two group means. A P-value less than 0.05 was considered statistically significant. The chi-square test was used to assess the influence of various factors on the onset of dyspepsia and GERD symptoms, and the correlation analysis was performed using the non-parametric Spearman method. The results were processed on a computer with licensed software Windows 10 Pro (device ID 68DF4479-419C-448A-AE5C-8E02B19510A3; product code 00330-50007-01876-AA0EM), Microsoft Office 2007 Word, Excel (product code 89388- 714-8535007-65623) and computer program MedCalc® Software bvba.

## RESULTS AND DISCUSSION

The results of the survey of 168 Ukrainian students of VNMU demonstrated 36 (21.4%) of them to have dyspeptic complaints, 6 (3.6%) noted symptoms being indicative of GERD, and 24 (14.3%) had complaints suggesting both dyspepsia and GERD. 102 (60.7%) of study subjects in this group reported no complaints and considered themselves healthy.

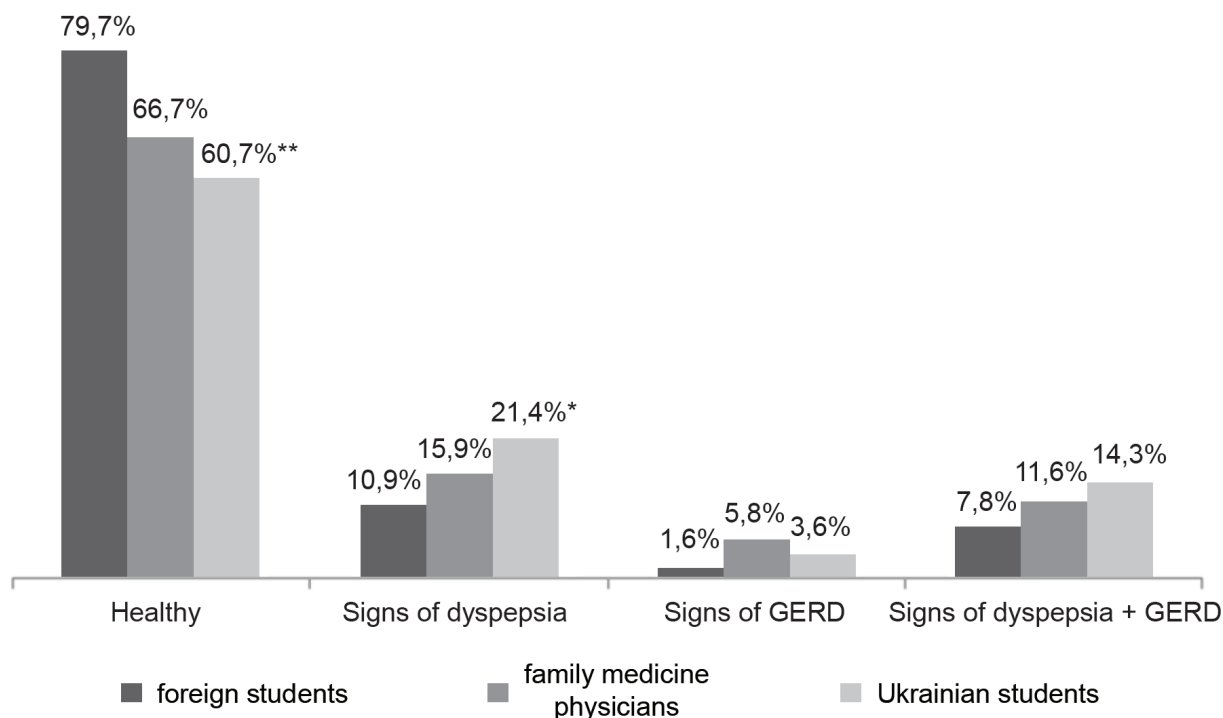
Among 69 physicians of family medicine included in the survey, dyspeptic symptoms were found in 11 (15.9%), GERD symptoms – in 4 (5.8%), and symptoms suggestive of both dyspepsia and GERD – in 8 (11.6%). 46 (66.7%) of examined physicians considered themselves healthy.

The prevalence of dyspepsia and GERD symptoms was assessed among 64 foreign students. 7 of them (10.9%) reported the symptoms of dyspepsia, 1 student (1.6%) noted the symptoms suggestive of GERD, and 5 (7.8%) foreign students had symptoms of both dyspepsia and GERD. 50 subjects in this study group (79.7%) reported themselves to be healthy.

The prevalence of dyspepsia and GERD symptoms among Ukrainian students, physicians of family medicine, and foreign students were compared, and several differences were found (Figure).

A comparison of two student groups demonstrated a significantly higher percentage ( $p < 0.05$ ) of those who reported the presence of symptoms of dyspepsia among Ukrainian students (21.4%) as compared to foreigners (10.9%). Besides, the number of apparently healthy individuals was significantly lower (60.7% versus 79.7%), ( $p < 0.01$ ). As to the prevalence of GERD symptoms and the combination of dyspepsia and GERD symptoms, there was no significant difference between those two groups ( $p > 0.05$ ).

No significant differences were found in the prevalence of dyspepsia symptoms, GERD symptoms, and combination of GERD and dyspepsia symptoms both between the groups of Ukrainian students and family medicine physicians and between the groups of foreign students and physicians ( $p > 0.05$ ) (Fig. 1).



#### Prevalence of dyspepsia and GERD symptoms among Ukrainian students, family medicine physicians and foreign students

The differences established between study groups were used in comparative analysis to assess the influence of risk factors on the development of dyspepsia and GERD symptoms in those groups (Table 1).

Using the chi-square test, BMI and tobacco smoking were not found to influence the onset of study symptoms in all groups ( $p > 0.05$ ) (Table 1). At the same time, alcohol consumption appeared to influence the development of dyspepsia and GERD symptoms in physicians ( $\chi^2 - 4.1$ ) and foreign students ( $\chi^2 - 5.7$ ) ( $p < 0.05$ ). No such influence was detected in the group of Ukrainian students ( $\chi^2 - 0.13$ ), ( $p > 0.05$ ).

A history of gastrointestinal diseases (Table 1) proved to have a direct influence on the development of dyspepsia and GERD symptoms in all study groups ( $p < 0.01$ ). The

$\chi^2$  index for Ukrainian students, family medicine physicians, and foreign students was 21.1, 9.41, and 8.3, respectively.

The use of medicines was found to influence the occurrence of symptoms of dyspepsia and GERD in the group of Ukrainian students ( $p < 0.05$ ) and the group of foreign students ( $p < 0.01$ ),  $\chi^2$  value being 5.76 and 11.29, respectively (Table 1). At the same time, no such impact was detected ( $p > 0.05$ ) in the group of family medicine physicians ( $\chi^2$  value - 0.48).

Correlation relationships between the onset of dyspepsia symptoms and study indices in the groups of respondents were evaluated using non-parametric Spearman method (Table 2). No relationship was found between the onset of dyspepsia and GERD symptoms, and age and BMI in the study groups ( $p > 0.05$ ) (Table 2).

**Table 1**  
Risk factors for the development of dyspepsia and GERD symptoms in study groups

| Study index                          | $\chi^2$                    |                                    |                          |
|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------------------------|
|                                      | Ukrainian students, n = 168 | Family medicine physicians, n = 69 | Foreign students, n = 64 |
| BMI                                  | 1.99                        | 0.74                               | 0.24                     |
| Smoking                              | 0.60                        | 0.51                               | 0.21                     |
| Alcohol dose a week                  | 0.13                        | 4.1*                               | 5.7*                     |
| History of gastrointestinal diseases | 21.1**                      | 9.41**                             | 8.3**                    |
| Use of medicine                      | 5.76*                       | 0.48                               | 11.29**                  |

Note. \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ .

**Table 2**  
Correlation relationship between risk factors and onset of dyspepsia and GERD symptoms in study groups

| Study index                          | Spearman's rank coefficient $\rho$ |                                    |                          |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
|                                      | Ukrainian students, n = 168        | Family medicine physicians, n = 69 | Foreign students, n = 64 |
| Age                                  | 0.116                              | 0.015                              | 0.079                    |
| BMI                                  | 0.012                              | 0.178                              | 0.071                    |
| Alcohol dose a week                  | 0.059                              | 0.002                              | 0.308*                   |
| History of gastrointestinal diseases | 0.36*                              | 0.43*                              | 0.36*                    |
| Use of medicine                      | 0.2*                               | 0.124                              | 0.42*                    |

Note. \* -  $p < 0.01$ .

At the same time, there was a correlation ( $p < 0.01$ ) between the doses of alcohol consumed and the development of dyspepsia and GERD symptoms in foreign students ( $p = 0.308$ ), while no such relationship was observed in other study groups ( $p > 0.05$ ). The indicator  $\rho$  was 0.059 for Ukrainian students, and it was 0.002 for the family medicine physicians (Table 2).

In all three groups, there was a relationship between the onset of dyspepsia and GERD symptoms and history of gastrointestinal diseases. The Spearman's rank coefficient for the Ukrainian students group, family medicine physicians, and foreign students was 0.36, 0.43, and 0.36, respectively ( $p < 0.01$ ).

A correlation relationship ( $p < 0.01$ ) between the use of medicines and the onset of dyspepsia and GERD symptoms was found in Ukrainian and foreign students (Table 2). Spearman correlation coefficient was 0.2 for the group of Ukrainian students and 0.42 for the foreign students. No such correlation was observed in the group of family medicine physicians ( $p > 0.05$ ). The Spearman's rank coefficient in this group was 0.43 (Table 2).

The frequency Scale for Symptoms of GERD questionnaire made it possible to assess the prevalence of dyspeptic complaints among the students in Vinnytsia National Pirogov Memorial University, to establish the influence of various factors on the development of specific symptoms and to identify certain peculiarities.

Among 168 Ukrainian students, 21.4% had dyspeptic complaints, 3.6% noted symptoms that could be indicative of GERD, and 14.3% reported complaints suggesting both dyspepsia and GERD. 60.7% of respondents considered themselves healthy. Among 64 foreign students, symptoms indicating dyspepsia were found in 10.9% of respondents, 1.6% reported symptoms characteristic of GERD, and 7.8% of foreign students had symptoms of both dyspepsia and GERD. 79.7% of respondents considered themselves healthy. Thus, the percentage of people presenting various types of complaints ranged from 39.3% in Ukrainian students to 20.3% in foreign students.

The results obtained in the study were compared with literature data reporting similar surveys. The morbidity rate among students in Latin America and the UAE appeared to be rather high. The incidence of uninvestigated dyspepsia in students of four Latin American medical schools is 46% and that in students of medical colleges in Ajman (UAE) – 43.8% [13, 14].

At the same time, the prevalence of dyspepsia among medical college students in Northern India was 18% [15]. These data are comparable to those obtained in the survey of foreign students of VNMU, the majority of them being citizens of India (90.6%). The prevalence of dyspeptic complaints among this group of respondents was 20.3%.

It should be noted that understanding the factors that contribute to the development of functional dyspepsia is scanty. Heredity, nutritional disorders, smoking, and psychosocial factors proved to be some of them.

Numerous epidemiological studies demonstrate that such factors as smoking, use of NSAIDs, H. Pylori infection are associated with dyspepsia in the general population having a definite moderate effect [16].

The Kyoto Consensus suggests that H. pylori infection may be the cause of dyspepsia. This condition is termed H. pylori-associated dyspepsia. However, the Consensus also states that if symptoms persist after successful eradication therapy, functional dyspepsia should be diagnosed [17].

High body mass index was shown to be an independent predictor of the development of functional dyspepsia in one long-term study [18].

Although in study of Bisschops et al. 79% of patients with functional dyspepsia reported diet-induced symptoms, the role of food in the development of dyspepsia has not been definitively determined [19]. However, high-fat diet is likely to cause more symptoms including early satiety and bloating than high-carbohydrate diet [20].

The results obtained in our study confirm the influence of alcohol on the onset of dyspepsia and GERD symptoms in the group of family medicine physicians ( $\chi^2 - 4.1$ ) and foreign students ( $\chi^2 - 5.7$ ) ( $p < 0.05$ ). At the same time, no such influence was determined in the group of Ukrainian students ( $\chi^2 - 0.13$ ) ( $p > 0.05$ ).

A correlation was found ( $p < 0.01$ ) between the doses of alcohol consumed and the symptoms of dyspepsia and GERD in the group of foreign students ( $p = 0.308$ ), while no such relationship was established in other study groups ( $p > 0.05$ ).

Such impact of alcohol consumption on the development of dyspepsia and GERD symptoms in foreign students could be presumably explained by the fact that the respondents were mostly Indian citizens. The variants of three genes encoding alcohol-metabolizing enzymes (aldehyde dehydrogenase gene ALDH2 and alcohol dehydrogenase genes ADH1B and ADH1C) are associated with the level of alcohol dependence. The genotype prevalence of these genes varies in general samples of Asian and European ethnic groups [21]. This is likely to be the factor that could influence those differences.

The history of gastrointestinal diseases proved to have a direct influence on the development of dyspepsia and GERD symptoms in all study groups of respondents ( $p < 0.01$ ). The Spearman's rank coefficient for the group of Ukrainian students, family medicine physicians and foreign students was 0.36, 0.43 and 0.36, respectively ( $p < 0.01$ ).

It should be noted that our study was conducted during the pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19). The majority of patients are known to have severe respiratory symptoms. However, in some cases, the disease is associated with gastrointestinal symptoms - diarrhea, loss of appetite, nausea, vomiting, and abdominal pain. Those manifestations may be attributable to the following facts [22]:

1. The receptor ACE-2 of coronavirus was found to be highly expressed in epithelial cells of the gastrointestinal tract.

2. SARS-CoV-2 viral RNA was detected in stool samples of infected patients, and 20% of patients had long-term presence of SARS-CoV-2 RNA in fecal samples.

These data suggest that SARS-CoV-2 can actively infect and replicate in the gastrointestinal tract. Moreover, gastrointestinal infection may be the first manifestation preceding respiratory symptoms. According to many foreign researchers, many patients admitted for COVID-19 present with only gastrointestinal symptoms (26–50.5%) [23].

In addition, even mild or asymptomatic SARS-CoV-2 viral infection can be followed by long-term adverse consequences including disturbances in the work of the digestive system such as nausea, epigastric heaviness, intestinal irregularities (constipation or diarrhea), loss of appetite and some others [24].

The use of medicines proved to influence the occurrence of symptoms of dyspepsia and GERD in the group of Ukrainian students ( $p < 0.05$ ) and in foreign students ( $p < 0.01$ ), with chi-square distribution  $\chi^2$  being 5.76 and 11.29, respectively. At the same time, no such influence was detected ( $p > 0.05$ ) in the group of family medicine physicians ( $\chi^2 = 0.48$ ).

Medicines are often thought about as a possible cause of dyspeptic symptoms. Nausea, anorexia, abdominal pain, and dyspepsia account for one-tenth to one-third of reported adverse reactions to the administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelets, anticoagulants, antibacterials, theophylline, digitalis medicines, iron products, etc. [25].

It is well known that no symptom or clinical sign is pathognomonic for adverse drug effects. Dyspepsia is a common side effect even in placebo-arms of the studies. Because of the high background incidence of dyspepsia, it is difficult to

distinguish it from true drug-induced dyspepsia. The mechanisms by which a drug causes dyspepsia are often unknown, although some drugs are known to cause direct mucosal damage. NSAIDs can be an example of such medicines [26].

Frequent uncontrolled use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 pandemic could cause the development of gastric dyspepsia symptoms in student population. In fact, their knowledge in clinical pharmacology might be insufficient to prevent complications following self-medication. On the other hand, physicians with practical experience had no such problems.

## CONCLUSIONS

Respondents with symptoms of dyspepsia, GERD and their combination were found in all studied groups. The history of gastrointestinal diseases proved to be an independent provoking factor for the development of dyspepsia and GERD symptoms in all groups. Alcohol consumption was found to be a causing factor for the onset of dyspepsia and GERD symptoms among doctors and foreign students, and taking any medication is a provoking factor for the development of symptoms of dyspepsia and GERD among Ukrainian and foreign students.

## Information about the authors

**Paliy Iryna G.** – MD, PhD, DSc, Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia. *E-mail:* [prof.irynga@gmail.com](mailto:prof.irynga@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9464-4928

**Zaika Serhii V.** – MD, PhD, Associate Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia. *E-mail:* [serhijdoc@gmail.com](mailto:serhijdoc@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3954-4537

**Chernova Inna V.** – MD, PhD, Associate Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia. *E-mail:* [001ukr@ukr.net](mailto:001ukr@ukr.net)

ORCID: 0009-0009-5690-7385

**Kapitun Alla G.** – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia; tel.: (067) 431-65-75. *E-mail:* [allayankovetska@gmail.com](mailto:allayankovetska@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9348-5198

**Shemeta Mariia O.** – City Clinical Hospital «Vinnytsia City Clinical Hospital «Mother and Child Center», Vinnytsia. *E-mail:* [mashemeta@gmail.com](mailto:mashemeta@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4488-6478

## Відомості про авторів

**Палій Ірина Гордіївна** – д-р мед. наук, проф., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця. *E-mail:* [prof.irynga@gmail.com](mailto:prof.irynga@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-9464-4928

**Заїка Сергій Володимирович** – д-р мед. наук, доц., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця. *E-mail:* [serhijdoc@gmail.com](mailto:serhijdoc@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-3954-4537

**Чернова Інна В'ячеславівна** – канд. мед. наук, доц., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця. *E-mail:* [001ukr@ukr.net](mailto:001ukr@ukr.net)

ORCID: 0009-0009-5690-7385

**Капітун Алла Григорівна** – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця; тел.: (067) 431-65-75. *E-mail:* [allayankovetska@gmail.com](mailto:allayankovetska@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-9348-5198

**Шемета Марія Олександрівна** – Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері і дитини». *E-mail:* [mashemeta@gmail.com](mailto:mashemeta@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-4488-6478

## REFERENCES

1. Bytzer P. Dyspepsia as an adverse effect of drugs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(2):109-20. doi: 10.1016/j.bpg.2009.11.006.
2. Arnaout AY, Alhejazi TJ, Nerabani Y, Hamdan O, Arnaout K, Arnaout I, et al. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia among adults in low- and middle-income countries: An international cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(40):e35437. doi: 10.1097/MD.00000000000035437.
3. Caballero-Mateos AM, López-Hidalgo JL, Torres-Parejo Ú, Hernández-González JM, Quintero-Fuentes MD, Caballero-Plasencia AM, et al. Risk factors for functional dyspepsia, erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease: A cross-sectional study. *Gastroenterol Hepatol.* 2023;46(7):542-52. doi: 10.1016/j.gastrohep.2022.12.005.
4. Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM, Mathur A, Rai S, Akhter M, et al. Post-infection functional gastrointestinal disorder.

- ders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(3):489-98. doi: 10.1111/jgh.15717.
5. Beh KH, Chuah KH, Rappek NAM, Mahadeva S. The association of body mass index with functional dyspepsia is independent of psychological morbidity: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245511. doi: 10.1371/journal.pone.0245511.
6. Hreinsson JP, Törblom H, Tack J, Drossman DA, Whitehead WE, Bangdiwala SI, et al. Factor Analysis of the Rome IV Criteria for Major Disorders of Gut-Brain Interaction (DGBI) Globally and Across Geographical, Sex, and Age Groups. *Gastroenterology.* 2023;164(7):1211-22. doi: 10.1053/j.gastro.2023.02.033.
7. Amerikanou C, Kleftaki SA, Valsamidou E, Chroni E, Biagki T, Sigala D, et al. Food, Dietary Patterns, or Is Eating Behavior to Blame? Analyzing the Nutritional Aspects of Functional Dyspepsia. *Nutrients.* 2023;15(6):1544. doi: 10.3390/nu15061544.
8. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1377-90. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
9. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut.* 2015;64(7):1049-57. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
10. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
11. Esterita T, Dewi S, Suryatenggara FG, Glenardi G. Association of Functional Dyspepsia with Depression and Anxiety: A Systematic Review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021;30(2):259-66. doi: 10.15403/jgld-3325.
12. Bisschops R, Karamanolis G, Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, Janssens J, et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut.* 2008;57(11):1495-503. doi: 10.1136/gut.2007.137125.
13. Danjo A, Yamaguchi K, Fujimoto K, Saitoh T, Inamori M, Ando T, et al. Comparison of endoscopic findings with symptom assessment systems (FSSG and QUEST) for gastroesophageal reflux disease in Japanese centres. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(4):633-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05747.x.
14. Huang Q, Yuan H, Li Q, Li Y, Geng S, Zhu Y, et al. Global trends in research related to functional dyspepsia and anxiety or depression over the past two decades: a bibliometric analysis. *Front Neurosci.* 2023;17:1218001. doi: 10.3389/fnins.2023.1218001.
15. Aro P, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety Is Linked to New-Onset Dyspepsia in the Swedish Population: A 10-Year Follow-up Study. *Gastroenterology.* 2015;148(5):928-37. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.039.
16. Cooke ZM, Resciniti SM, Wright BJ, Hale MW, Yao CK, Tuck CJ, et al. Association between dietary factors, symptoms, and psychological factors in adults with dyspepsia: A cross-sectional study. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(12):e14684. doi: 10.1111/nmo.14684.
17. Hawkings MJ, Vaselli NM, Charalampopoulos D, Brierley L, Elliot AJ, Buchan I, et al. A Systematic Review of the Prevalence of Persistent Gastrointestinal Symptoms and Incidence of New Gastrointestinal Illness after Acute SARS-CoV-2 Infection. *Viruses.* 2023;15(8):1625. doi: 10.3390/v15081625.
18. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(7):31-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02183.x.
19. Barberio B, Mahadeva S, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: global prevalence of uninvestigated dyspepsia according to the Rome criteria. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(5):762-73. doi: 10.1111/apt.16006.
20. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Initial poor quality of life and new onset of dyspepsia: results from a longitudinal 10-year follow-up study. *Gut.* 2007;56(3):321-7. doi: 10.1136/gut.2006.099846.
21. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, Jones M, Kahrlas PJ, Rentz AM, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(6):543-52. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00153-9.
22. Golovanova IA, Belikova IV, Lyakhova NO. Basics of medical statistics: a study guide for graduate students and clinical residents. Poltava: Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy"; 2017. 113 p.
23. Eng MY, Luczak SE, Wall TL. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: a literature review. *Alcohol Res Health.* 2007;30(1):22-7.
24. Jaber N, Oudah M, Kowatli A, Jibril J, Baig I, Mathew E, et al. Dietary and Lifestyle Factors Associated with Dyspepsia among Pre-clinical Medical Students in Ajman, United Arab Emirates. *Cent Asian J Glob Health.* 2016;5(1):192. doi: 10.5195/cajgh.2016.192.
25. Basandra S, Bajaj D. Epidemiology of Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome (IBS) in Medical Students of Northern India. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(12):JC13-6. doi: 10.7860/JCDR/2014/10710.5318.
26. Duboc H, Latrache S, Nebunu N, Coffin B. The Role of Diet in Functional Dyspepsia Management. *Front Psychiatry.* 2020;11:23. doi: 10.3389/fpsy.2020.00023.

Стаття надійшла до редакції 28.11.2024. – Дата першого рішення 04.12.2024. – Стаття подана до друку 16.01.2025

# Кардіальні захворювання та хронічна хвороба нирок – фатальний альянс чи нові можливості в лікуванні? (Огляд літератури)

**В. К. Ташчук, Г. І. Хребтій**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Зростання захворюваності на серцеву недостатність (СН) та хронічну хворобу нирок (ХХН) спостерігається в усьому світі. Комбінація цих патологій значно підвищує ризик смертності та знижує якість життя (ЯЖ) пацієнтів. Кардіоренальний синдром (КРС) – складний патологічний стан, що характеризується взаємозалежним ураженням серця та нирок, де дисфункція одного органу призводить до порушень функції іншого. Ця коморбідна патологія є значущою проблемою сучасної медицини через високу поширеність та значний вплив на прогноз пацієнтів. Існує п'ять типів КРС. Тип 1: гострий кардіальний синдром, що призводить до гострої ниркової недостатності. Тип 2: хронічна серцева недостатність (ХСН), яка спричиняє прогресуючу ХХН. Тип 3: гостре ураження нирок, що призводить до гострої серцевої недостатності. Тип 4: ХХН, яка спричинює розвиток ХСН. Тип 5: системні захворювання (наприклад сепсис), що одночасно викликають дисфункцію серця та нирок.

Сучасна фармакотерапія КРС спрямована на покращення функції обох органів та загального прогнозу пацієнтів. Зокрема, позитивний вплив на перебіг КРС у сучасних дослідженнях продемонстрували: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, які знижують рівень глюкози в крові та мають кардіо- і нефропротекторні властивості (дапагліфлозин продемонстрував значне зниження ризику прогресування захворювання нирок, зниження ризику серцево-судинної смерті та госпіталізації при ХСН на 26% навіть у пацієнтів без цукрового діабету); фінеренон (селективний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів), який зменшує запалення та фіброз у нирках і серці, покращуючи результати лікування пацієнтів із КРС; агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 продемонстрували позитивний вплив на серцево-судинну систему та нирки; сакубітріл-валсартан – комбінований препарат, що інгібує непрілизин та блокує рецептори ангіотензину II, знижуючи ризик госпіталізацій та смерті у пацієнтів із СН.

Впровадження нових препаратів у клінічну практику може значно покращити прогноз та ЯЖ пацієнтів із КРС, проте вкрай актуальними залишається перспектива подальших досліджень та розробка нових терапевтичних стратегій для цієї складної коморбідної патології.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, серцево-судинні захворювання, серцева недостатність, кардіоренальний синдром.

## Cardiac disease and chronic kidney disease – a fatal alliance or new opportunities of treatment? (Review of the literature)

**V. K. Tashchuk, H. I. Khrebtii**

The incident of heart failure (HF) and chronic kidney disease (CKD) is increasing worldwide. The combination of these pathologies significantly increases the risk of mortality and reduces the quality of life (QOL) of patients.

Cardiorenal syndrome (CRS) is a complex pathological condition which is characterized by interrelated damage to the heart and kidneys, in which dysfunction of one organ leads to dysfunction of the other. This comorbid pathology is a significant problem of modern medicine due to its high prevalence and significant impact on the prognosis of patients. There are five types of CRS. Type 1: acute cardiac syndrome, leading to acute renal failure. Type 2: chronic heart failure (CHF), leading to progressive CKD. Type 3: acute kidney damage, leading to acute heart failure. Type 4: CKD, leading to the development of CHF. Type 5: systemic diseases (e.g. sepsis) that simultaneously cause heart and kidney dysfunction.

Modern pharmacotherapy of CRS is aimed to improve the function of both organs and the overall prognosis of patients. In particular, a positive effect on CRS course in modern studies has been demonstrated by: inhibitors of sodium-dependent glucose cotransporter type 2, which reduce blood glucose levels and have cardio- and nephroprotective properties (dapagliflozin demonstrated a significant reduction in the risk of progression of kidney disease, a reduction in the risk of cardiovascular death and hospitalization for CHF by 26% even in patients without diabetes); finerenone (a selective mineralocorticoid receptor antagonist), which reduces the inflammation and fibrosis in the kidneys and heart, improving the results of treatment of patients with CRS; glucagon-like peptide-1 receptor agonists have demonstrated a positive effect on the cardiovascular system and kidneys; sacubitril-valsartan is a combination drug that inhibits neprilysin and blocks angiotensin II receptors, reducing the risk of hospitalizations and mortality in patients with HF.

The introduction of new drugs into clinical practice can significantly improve the prognosis and QOL of patients with CRS, but the prospect of further research and the development of new therapeutic strategies for this complex comorbid pathology remains extremely relevant.

**Keywords:** chronic kidney disease, cardiovascular disease, heart failure, cardiorenal syndrome.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідною причиною смертності як у світі, так і в Європі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі близько 9,4 млн людей помирають від ССЗ [1]. В Європі щодня від ССЗ помирає приблизно 10 тис. людей, що становить 42,5% усіх смертей за рік [2]. Особливо вразливими є пацієнти з коморбідною патологією, серед якої чільне місце безперечно посідає ниркова патологія, що пов'язано як із взаємообтяжуючими патогенетичними ланками прогресування, так і з суттєвим впливом на прогноз та перебіг захворювань у цієї складної когорти пацієнтів [3].

На сьогодні захворювання нирок визнано глобальною проблемою охорони здоров'я [4]. У світовому масштабі приблизно 861 млн людей страждають на захворювання нирок, і у переважній більшості з них діагностують хронічну хворобу нирок (ХХН) [5]. Епідеміологи прогнозують, що у 2040 році ХХН стане 5-ю хворобою за смертністю у світі [6]. ХХН асоціюється з високим ризиком ССЗ та їх ускладнень [3, 4, 7]. Встановлено взаємозв'язок між прогресуванням ниркової дисфункції та розвитком ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої недостатності (ХСН), аритмій і раптової серцевої смерті [7]. Внаслідок серцево-судинної смертності (ССС) пацієнти із ХХН не доживають до термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) (стадія 5, тобто стадія, коли необхідні діаліз і трансплантація нирки) [7].

У систематичному огляді та метааналізі, проведеному K. Matsushita et al., який охоплював понад 1 млн осіб [8], вважаючи розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) 95 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> як точку відліку, незалежний ризик смерті становив 1,18 для рШКФ 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, 1,57 – для 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і 3,14 – для 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Незалежно від рШКФ, альбумін-креатинінове співвідношення в сечі (АКС) у дослідженнях асоціювалось з ризиком смерті від усіх причин і ССС [5].

Згідно із сучасним уявленням про спільні патогенетично асоційовані зв'язки ниркової та серцевої дисфункції [9], термін «кардіоренальний синдром» (КРС) використовується для визначення різних клінічних станів, за яких серцева та ниркова дисфункції збігаються. Класифікація КРС, запропонована на консенсусній конференції Acute Dialysis Quality Group, по суті, поділяє КРС на дві основні групи – кардіоренальний та ренокардіальний КРС, на основі первинного перебігу хвороби (серцевої або ниркової) [9]. Кардіоренальний і ренокардіальний типи КРС поділяються на гострий і хронічний відповідно до гостроти початку захворювання [3]. Тип 5 КРС включає одночасне ураження серцево-судинної системи та нирок, спричинене системним захворюванням.

КРС типу 1 зустрічається приблизно у 25% пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої декомпенсованої СН (ГСН) [10, 11]. Серед цих пацієнтів ХХН спричинює розвиток гострої ниркової недостатності (ГНН) приблизно в 60% усіх досліджених випадків [11]. ГНН є незалежним фактором ризику смертності у пацієнтів з гострою декомпенсованою СН, включаючи пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та/або зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШВ) [12].

КРС типу 2 характеризується хронічними порушеннями серцевої діяльності, що призводить до пошкодження або дисфункції нирок [13]. Хронічні захворювання серця та нирок часто співіснують, але великі когортні дослідження оцінюють початок одного захворювання (наприклад ХСН), згодом описуючи поширеність іншого (ХНН) [13, 14]. ХХН спостерігалася у 45–63% пацієнтів із ХСН [13–15]. Проте залишається невизначеним, як класифікувати цих пацієнтів, часто включаючи тих, у яких клінічний стан змінюється на КРС типу 1, та віддиференціювати їх від КРС типу 4 (хронічний ренокардіальний синдром) [16]. Визначення КРС типу 2 характеризується початком ХХН у пацієнтів із СН, але запропоновано дві фундаментальні ознаки: ХСН і ХХН повинні бути наявні одночасно, а ХСН причинно лежить в основі виникнення або прогресування ХХН [17]. Нейрогуморальна активація, ниркова гіперперфузія та венозний застої, запалення, атеросклероз та окиснювальний стрес є найважливішими патофізіологічними механізмами КРС типу 2 [18].

КРС типу 3, також визначений як гострий ренокардіальний синдром, виникає, коли ГНН спричинює та/або прискорює розвиток гострого ураження серця. ГНН може прямо чи опосередковано викликати гостру серцеву дисфункцію, ініційовану запаленням, окисним стресом і секрецією нейрогормонів при ГНН [19, 20]. Інші тригери СН та дисфункції міокарда включають пов'язане з ГНН об'ємне перевантаження, метаболічний ацидоз і електролітні розлади, такі як гіперкаліємія та гіпокальціємія [21]. Гостра дисфункція ЛШВ та прискорений фіброз також описані у пацієнтів із ГНН [21]. Патофізіологічна взаємодія між нирками та серцем при ГНН [22] включає імунну модуляцію (вивільнення про- та протизапальних цитокінів і хемокинів), активацію симпатoadреналової нервової системи, гіперактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та активацію коагуляційного каскаду.

КРС типу 4, також визначений як хронічна ренокардіальна хвороба, характеризується ураженням серцево-судинної системи у пацієнтів із ХХН на будь-якій стадії. Встановлено, що ниркова дисфункція є незалежним фактором ризику для ССЗ з вищим ризиком смертності від інфекції міокарда та раптової смерті при ХХН [23].

Часто буває вкрай важко визначити та віддиференціювати тип КРС (особливо тип 2 і тип 4), тому вкрай важливим є бачення цілісності хронічного кардіоренального континууму, спільних механізмів взаємообтяження та порушення контррегуляторних механізмів. Саме тому лікування пацієнтів із складною коморбідністю часто потребує залучення мультидисциплінарних команд фахівців, розуміння особливостей взаємообтяжуючих патогенетичних механізмів та модифікованого впливу лікувальних стратегій при кардіоренальному континуумі.

Характерною та найбільш поширеною ознакою ХХН є артеріальна гіпертензія (АГ) [24]. Затримка натрію та супутнє збільшення об'єму циркулюючого русла внаслідок зменшення кількості функціонуючих нефронів і стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи запускають різні прогіпертензивні механізми та активують прозапальні механізми. Перевантаження об'ємом [25], гіпертрофія ЛШВ (ГЛШВ), АГ та СН, стають більш поши-

реними від 3 до 5 стадії ХХН [26]. У популяції діалітичних пацієнтів, незалежно від гіпертензії та інших факторів ризику, перевантаження об'ємом подвоює ризик смерті [26].

У пацієнтів із ХХН високе споживання натрію [27] та збільшення об'єму [28] прямо та незалежно пов'язані з ризиком ССЗ і смерті. Натрій при ХХН також накопичується неосмотично у м'язах і шкірі, тобто без паралельної затримки води, що пов'язано зі ступенем ниркової дисфункції [29]. Також було доведено, що неосмотична затримка натрію активує запальні механізми в макрофагах шкіри [30]. Жорсткість судин, яка пов'язана із запаленням [31], кальцифікація судин внаслідок гіперфосфатемії та вторинного гіперпаратиреозу є основними факторами підвищення систолічного артеріального тиску (АТ) при нирковій дисфункції [32]. Порушення вироблення оксиду азоту внаслідок накопичення ендогенних інгібіторів синтезу оксиду азоту з розвитком ендотеліальної дисфункції – прогресують разом з погіршенням функції нирок у пацієнтів із ХХН [33]. Паралельне підвищення рівня ендотеліну спричинює розвиток гіпертензії та провокує запалення та окиснювальний стрес при ХХН [33].

Гіперактивація симпатoadреналової системи відіграє важливу роль у розвитку АГ у пацієнтів із ХХН [34, 35] та хворих, які перебувають на діалізі [36–38]. Підвищена симпатична активність не регресує після трансплантації нирки [39], але нормалізується після двосторонньої нефректомії [36]. Причин симпатичної гіперактивності при ХХН та у пацієнтів з нирковою недостатністю багато, вони включають посилену центральну симпатичну стимуляцію, активовану аферентними нирковими нервами у хворих нирках [40], та супутні захворювання, включаючи апное уві сні [41], СН та ожиріння, останнє зараз є найпоширенішою зміною нутритивного статусу при ХХН та у пацієнтів на діалізі [42]. Висока симпатична активність у пацієнтів із ХХН пов'язана з концентричною ГЛШ [43, 44] і високим ризиком смерті та серцево-судинних ускладнень (ССУ) у хворих, які перебувають на діалізі [45].

Дисліпідемія у пацієнтів із ХХН характеризується гіпертригліцеридемією, низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), змінними рівнями холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) (переважно нормальні рівні) та високим рівнем ліпопротеїну (а) [Lp(a)] [46]. Відомо, що і ЛПВЩ, і ЛПНЩ модифікуються у пацієнтів із ХХН, що підвищує їхній атерогенний потенціал [46].

Пацієнти з ХХН мають більшу поширеність ІХС при ангіографічному обстеженні з багатосудинним ураженням і ЕКГ-підтвердженням попередньої ішемії [47]. М. Conchol et al. проаналізували поширеність ІХС на ранніх стадіях ХХН за допомогою коронарної катетеризації у 261 пацієнта із ШКФ від 30 до 90 мл/хв. Більше половини пацієнтів із ШКФ <90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> мали 70% стеноз принаймні однієї коронарної артерії, а у більш ніж 84% пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> зафіксовані важкі стенози переважно за участю лівої коронарної артерії [48].

Пацієнти з ХХН, особливо на гемодіалізі, більш схильні до розвитку аритмій, особливо фібриляції передсердь (ФП) і шлуночкових тахіаритмій. Значні зміни рівня електролітів і артеріального тиску/об'ємів є поширеними

у внутрішньо- та міждіалітичних періодах, що призводить до змін механічного (порушення рухливості регіональної стінки) та аритмогенного потенціалу клітин міокарда [49]. Майже половина ССС у популяції з термінальною стадією захворювання нирок пов'язана із серцевою аритмією або раптовою смертю [49]. ФП є поширеною аритмією в популяції ХХН. У когортному дослідженні ФП було виявлено у 18% пацієнтів із ХНН [50]. Частота ФП корелює зі ступенем ХХН з поширеністю 4–5% у пацієнтів із ХХН 4–5 стадії [50].

Знижений синтез еритропоєтину при ХНН, накопичення уремичних токсинів, дефіцит заліза та хронічне запалення беруть участь у патогенезі анемії у пацієнтів із ХХН [51]. Анемія лежить в основі підвищеного ризику смертності і серцево-судинної госпіталізації у пацієнтів із ХХН [52] та хворих, які перебувають на гемодіалізі [53–55]. Збільшуючи навантаження на серце для компенсації зниженого постачання кисню до периферичних тканин, анемія призводить до ГЛШ, а також до артеріального ремоделювання – процесу, що призводить до компенсаторного потовщення інтимі-медіа та артеріосклерозу. Зв'язок між анемією та ГЛШ є стійким як у пацієнтів із ХХН, що не перебувають на діалізі [56], так і у діалітичних пацієнтів [57].

ХХН патогенетичним каскадом обумовлює мінеральне порушення кісткової тканини, яке проявляється одним чи комбінацією порушень метаболізму кальцію, фосфату, паратгормону (ПТГ) або вітаміну D, аномалій мінералізації кісток, їх об'єму, лінійного росту або міцності, а також кальцифікації судин або інших тканин [58]. Необхідно відзначити, що у пацієнтів із ХХН розвиваються ендокринні зміни, що збільшують екскрецію фосфатів у вицілених нефронах. Збільшення плазматичного фактора росту фібробластів-23 (ФРФ-23), що виробляється остеобlastами, є першим механізмом, який активується для протидії зниженій екскреції фосфату [59]. Високий рівень ФРФ-23 пригнічує синтез 1,25-дигідроксिवітаміну D (1,25D) і через цей шлях знижує всмоктування кальцію в кишечнику, що призводить до гіпокальціємії. У свою чергу, гіпокальціємія зменшує фізіологічне обмеження кальцієвих рецепторів на секрецію ПТГ і підвищує сироватковий ПТГ, що сприяє посиленому виведенню фосфату [60].

Крім того, високий ПТГ має тенденцію пригнічувати синтез ФРФ-23 у кістках та разом із ФРФ-23 пригнічує синтез 1,25D [60, 61]. Загалом порушення мінералізації кісткової тканини, що обумовлено ХХН, характеризується гіперфосфатемією, гіпокальціємією, високим рівнем ФРФ-23 і ПТГ і низьким рівнем вітаміну 1,25D. Поширеність цих патологічних процесів зростає з прогресуванням ХХН [61].

Слід зазначити, що метаболізм заліза тісно пов'язаний з метаболізмом ФРФ-23, а дефіцит заліза, як часта проблема у пацієнтів із ХХН, пригнічує деградацію ФРФ-23 і підвищує рівень ФРФ-23 у сироватці крові [62]. Цей кістковий гормон також функціонує як фактор росту міокарда, його рівень тісно пов'язаний з індексом маси міокарда ЛШ (ММЛШ) у пацієнтів із ХХН [63]. Два великі метааналізи продемонстрували, що ФРФ-23 є потужним предиктором ризику смерті та ССЗ у пацієнтів із ХХН [64] та пацієнтів з нирковою недостатністю, які постійно перебувають на діалізі [65]. Як і ФРФ-23 [63],

ПТГ також пов'язаний із ММЛШ, зокрема у пацієнтів на діалізі [66]. Крім того, високий рівень паратгормону в сироватці пов'язаний з високим ризиком ССУ як у пацієнтів із ХХН [67], так і у пацієнтів з нирковою недостатністю, які перебувають на регулярному діалізі [68]. Подібний зв'язок спостерігався з низьким рівнем вітаміну D [69]. Кальцифікація коронарних артерій є маркером високого серцево-судинного ризику у пацієнтів із ХХН [70] та у пацієнтів, які перебувають на діалізі [71].

Через знижене утворення аміаку, порушення секреції протонів у проксимальних і дистальних каналцях і порушення реабсорбції бікарбонату в ниркових каналцях поширеність метаболічного ацидозу (низький рівень бікарбонату в плазмі крові) асоційована з тяжкістю ХХН, яка становить 7% для стадії 2, 13% для стадії 3 та 37% для стадії 4 ХХН [72, 73]. Дослідження продемонстрували, що низький рівень бікарбонату у плазмі крові корелює з високим ризиком смерті [72–74] через СН, інсульт, ГІМ та ССС [75].

Стійке запалення низького ступеня є поширеним при ХХН [76] і майже завжди спостерігається у пацієнтів на діалізі [77]. Посилення запалення є багатофакторним: результатом окиснювального стресу [78], схильності до інфекції [79], кишкового дисбактеріозу [80], метаболічного ацидозу [81] і зниженого ниркового кліренсу цитокінів [82–84]. Хронічне запалення у пацієнтів із ХХН і хворих, що постійно перебувають на діалізі, зумовлює високий ризик смерті від усіх причин та ССС [85].

Через високий тягар супутніх захворювань обмежена фізична активність поширена як у пацієнтів із ХХН [86], так і у хворих із нирковою недостатністю, які перебувають на хронічному діалізі [87]. Знижена фізична активність сама по собі, незалежно від інших факторів ризику, передбачає високий ризик смерті у пацієнтів із ХХН [86] і залежно від дози пов'язана з ризиком смерті та ССЗ у діалітичній популяції [87].

Багато сполук, які зазвичай виводяться нирками, затримуються в організмі пацієнтів із ХХН. Перелік цих сполук періодично оновлюється Європейською робочою групою з уремічних токсинів [88]. Високі рівні деяких із цих токсинів, особливо ADMA (асиметричний диметиларгінін, ендогенний інгібітор синтази оксиду азоту) [89, 90],  $\beta_2$ -мікроглобуліну [91], індоксилсульфату та паракрезилсульфату [92, 93] пов'язані з ендотеліальною дисфункцією та пошкодженням судин. Підвищені рівні цих токсинів корелюють з підвищеним ризиком ССЗ та смертності у пацієнтів з нирковою недостатністю.

### Особливості лікування пацієнтів з ХХН та ССЗ

Контроль споживання натрію та обмеження надлишку рідини вважаються основою для попередження ССЗ у хворих на ХХН [94]. Рекомендації KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes / Захворювання Нирок: Покращення Глобальних Результатів) вказують на доцільність зменшення споживання натрію до менш ніж 2 г натрію/день (тобто приблизно 5 г хлориду натрію/день) у пацієнтів із ХХН і АГ [94]. Проте дотримання дієти з низьким вмістом натрію залишається рідко імplementованою рекомендацією у пацієнтів із ХХН, які не перебувають на діалізі.

Результати нещодавнього дослідження продемонстрували, що хлорталідон, призначений додатково до петльових діуретиків у пацієнтів із стійкою до лікування АГ та ХХН, безпечно покращує показники 24-годинного амбулаторного моніторингу АТ [95]. Проте як фуросемід, так і тіазиди використовуються менше, ніж це необхідно для пацієнтів із ХХН [96].

Сучасними рекомендаціями KDIGO встановлено цільове значення АТ у пацієнтів із ХХН менше 120/80 мм рт.ст. [94]. Також зазначається, що АТ слід вимірювати стандартизованим офісним вимірюванням [97]. Оскільки стандартизоване офісне вимірювання АТ важко впроваджувати через потенційний ризик несприятливих подій в ослабленої та мультиморбідної популяції, як-от популяція ХХН, більш консервативна ціль (< 130/80 мм рт.ст.) вважається безпечнішою та більш відповідною [98, 99]. У пацієнтів після трансплантації нирки цільовий показник АТ становить < 130/80 мм рт.ст.

Робоча група Європейської ниркової асоціації (ERA) зазначає, що використання амбулаторного моніторингу АТ, продовжене до 48 год, є доцільним для діагностики та моніторингу гіпертензії у цих пацієнтів, і пропонує цільове значення АТ < 130/80 мм рт.ст. за цією методикою [100]. Цей показник може бути небезпечним для пацієнтів із ССЗ на пізній стадії та у людей похилого віку (> 65 років), де більш раціональним є цільовий показник < 140/90 мм рт.ст. Консенсусний документ Американського товариства нефрології та Американського товариства гіпертензії встановив більш консервативну ціль для лікування (< 140/90 мм рт.ст.) [101].

На основі системних оглядів і точної оцінки проведених досліджень настанови KDIGO рекомендують починати лікування АГ з інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА) у пацієнтів із ХХН 1–4 стадії. Ці настанови рекомендують не застосовувати подвійну блокаду ренін-ангіотензинової системи (будь-яка комбінація іАПФ, БРА та прямих інгібіторів реніну) в усіх групах пацієнтів, зокрема і при ХХН.

Слід зазначити, що антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів є ефективними для лікування рефрактерної гіпертензії, але можуть спричинити гіперкаліємію або погіршення функції нирок, зокрема серед пацієнтів з низькою ШКФ. ІАПФ та блокатори кальцієвих каналів рекомендовані як початкове лікування пацієнтів після трансплантації нирки, і ця рекомендація також підтверджується незалежним метааналізом, проведеним нещодавно [102].

Щодо використання специфічних антигіпертензивних засобів, метааналіз 11 досліджень продемонстрував, що ІАПФ або БРА не знижують ризик серцево-судинних подій (ССП) у пацієнтів, які перебувають на діалізі [103]. Важливо, що рандомізоване дослідження щодо порівняння іАПФ лізиноприлу з бета-блокатором атенололом у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, було зупинене через явну перевагу атенололу для запобігання ССУ у цій популяції [104]. Результати цього дослідження доводять, що висока симпатична активність лежить в основі високого ризику ССУ у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі [45].



## Континуум лікування ХСН (і ХНН)

[Адаптовано з Ileana L. Piña et al. Reflecting on the advancements of HFrEF therapies over the last two decades and predicting what is yet to come // Eur Heart J Suppl. 2022 Dec 19;24(Suppl L):L2-L9.]

У загальній популяції зниження холестерину ЛПНП за допомогою терапії статинами безпосередньо пов'язане з пропорційним зниженням ССУ [105]. Проте ці співвідношення змінюються у пацієнтів із ХНН. У проведеному метааналізі ефекти зниження рівня холестерину ЛПНП за допомогою схем на основі статинів на ССЗ прогресивно послаблювалися при зниженні рШКФ [106]. Проте слід зауважити, що абсолютне зниження ССП, що спостерігалось при застосуванні еволюкмабу порівняно з плацебо, було більшим у пацієнтів із більш тяжкою ХНН [107]. Отже, застосування препаратів, що пригнічують зв'язування NPC1L1 з рецепторами холестерину ЛПНП (моноклональних антитіл), може виявитись перспективним при важкій нирковій дисфункції для корекції гіперліпідемії.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) знижують реабсорбцію натрію та глюкози з проксимальних каналців, тим самим збільшуючи ниркову екскрецію глюкози та натрію до петлі Генле [108]. Збільшення доставки натрію до петлі Генле активує тубулогломерулярну відповідь зворотного зв'язку для корекції клубочкової гіперфільтрації – ефект, який захищає нефрон від гіперфільтрації та гломерулярної гіпертензії [108]. У пацієнтів із ХСН це призводить до зменшення об'єму циркулюючої крові (осмотичний діурез), зниження переднавантаження та післянавантаження на серце, покращення енергетичного метаболізму міокарда, антифібротичних ефектів [109].

Дапагліфлозін став революційним препаратом у лікуванні ХСН завдяки своїй здатності знижувати ризик госпіталізацій, смертності та покращення якості життя пацієнтів [109, 110], що об'єднує континуум лікування ХСН (і ХНН), як наведено на рисунку.

Дослідження DAPA-HF підтвердило зниження ризику ССС у пацієнтів із ХСН на 18% порівняно з плацебо незалежно від наявності цукрового діабету (ЦД) [111]. Його ефективність при різних фенотипах ХСН робить його універсальним інструментом у кардіологічній практиці, оскільки дапагліфлозін є єдиним ІНЗКТГ-2, ефективність якого доведено як при зниженій фракції викиду ЛП (ФВ ЛП), так і у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛП [111, 112]. Дослідження підтверджують, що дапагліфлозін знижує рівень госпіталізацій і покращує клінічний стан у пацієнтів із ХСН та супутніми захворюваннями, такими як ЦД і ХНН [113].

DAPA-CKD стало першим дослідженням, яке довело ефективність дапагліфлозину при ХНН у пацієнтів незалежно від наявності ЦД [113]. Рандомізоване подвійне сліпе дослідження DAPA-CKD проводили серед 4304 пацієнтів із ХНН (рШКФ 25–75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) з різною етіологією, включаючи пацієнтів без ЦД.

Результати дослідження продемонстрували зниження комбінованого ризику прогресування ХНН, ССС або госпіталізації через СН на 39% (ВШ 0,61; 95% ДІ: 0,51–0,72), зменшення ризику розвитку термінальної стадії ХНН на 29% [114]. Його ефективність у зниженні альбумінурії, уповільненні прогресування ниркових захворювань і зменшенні ризику ССП підтверджує доцільність його включення до стандартів лікування [115]. Дапагліфлозін може застосовуватися у пацієнтів із рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, тоді як інші ІНЗКТГ-2 часто менш ефективні при значному зниженні функції нирок [114]. Зниження ризику розвитку термінальної стадії ХНН та необхідності діалізу або трансплантації нирки на 29% є важливим клінічним результатом, особливо для пацієнтів із прогресуючою ХНН [116].

S. Selvaraj et al. у 2024 р. опублікували результати досліджень метаболічних ефектів дапагліфлозину у пацієнтів із ХСН залежно від ФВ ЛПШ [117]. Фактори метаболізму, отримані за допомогою аналізу двох основних компонентів (які склалися з кетону та ацилкарнітину з коротким/середнім ланцюгом), збільшувалися при застосуванні дапагліфлозину порівняно із плацебо [117]. Кетоз (визначений як збільшення 3-гідроксибутирату понад 500 мкМ) зафіксовано у 4,5% при застосуванні дапагліфлозину проти 1,2% при застосуванні плацебо ( $p = 0,03$ ) [117]. Помітного впливу лікування на амінокислоти, включаючи амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, зареєстровано не було. Збільшення ацилкарнітинів було постійним, незалежно від ФВ ЛПШ, тоді як кетогенний ефект зменщувався при більшій ФВ ЛПШ [117]. Результати дослідження демонструють, що зміни, пов'язані з метаболізмом жирних кислот і амінокислот при ХСН, можуть бути новими терапевтичними цілями іНЗКТГ-2 – дапагліфлозину.

Нирково-захисні ефекти (відмінні від цукрознижувальних) спостерігалися також і в дослідженні DECLARE-TIMI 58 за участю пацієнтів з атеросклеротичним захворюванням або з ризиком його розвитку [118]. DAPA-CKD оцінювали ефективність і безпеку, зосереджуючись на пацієнтах із ХХН з або без ЦД [119]. Лікування дапагліфлозином призвело до значного зниження сукупних і окремих компонентів кінцевих точок прогресування ХХН, ризику госпіталізації через СН і смерті з будь-якої причини [120]. У DAPA-CKD у пацієнтів із ХХН лікування дапагліфлозином відтермінувало час до початку ниркової недостатності, смерті від усіх причин, стійкого зниження функції нирок та госпіталізації через серцеву недостатність [121].

Суттєвий інтерес викликали результати рандомізованого контрольованого дослідження ROAD-ADHF (Dapagliflozin & Worsening renal function in Acute decompensated heart failure), в якому визначено вплив раннього початку лікування дапагліфлозином на погіршення функції нирок у поєднанні зі стандартною деконгестивною терапією при гострій декомпенсованій СН [122]. Дапагліфлозин підсилював діурез у пацієнтів із гострою декомпенсованою СН [122]. Первинною кінцевою точкою визначалась частота погіршення функції нирок, що підтверджувалось підвищенням рівня сироваткового креатиніну. Результати дослідження продемонстрували, що ранній початок лікування дапагліфлозином протягом 24 год після госпіталізації з приводу гострої декомпенсованої СН знижує потребу в петльовому діуретику без індукції погіршення функції нирок [122].

Необхідно відзначити, що дапагліфлозин – іНЗКТГ-2, який демонструє високу ефективність у лікуванні ХНН. Цей препарат не лише сповільнює про-

гресування ХНН, але й значно знижує ризик розвитку ССУ, що було підтверджено низкою клінічних досліджень. Враховуючи його універсальність застосування при ХСН (незалежно від ФВ ЛПШ) та можливість призначення пацієнтам з важкою нирковою дисфункцією, дапагліфлозин вважають рятівним кругом у «фатальному альянсі» кардіальних захворювань та ХХН. Результати досліджень дапагліфлозину мають особливо важливе значення для пацієнтів із ХХН стадії 4, популяції з високою поширеністю ХСН із збереженою ФВ ЛПШ.

Дослідження серцево-судинних результатів агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1 – ексенатид, ліраглутид, семаглутид, дулаглутид, ліксисенатид) включали пацієнтів із рПШКФ лише 15 мл/хв на 1,73 м<sup>2</sup> із вторинними результатами щодо захворювання нирок. Значною мірою завдяки зниженню альбумінурії агоністи рецепторів GLP-1 зменшували ризик смертності від усіх причин госпіталізації з приводу СН та погіршення функції нирок у пацієнтів із ЦД 2-го типу без підвищення ризику тяжкої гіпоглікемії, ретинопатії чи побічних ефектів з боку підшлункової залози [123].

Понад 13 тис. пацієнтів із ЦД 2-го типу були рандомізовані у дослідження FIDELIO (вплив фінеренону на функцію нирок) [124] та FIGARO (вплив фінеренону на ССУ) [125]. Фінеренон значно знизив ризик обох дисфункцій (ниркової та серцево-судинної) і тепер може використовуватися для лікування дорослих пацієнтів із ХХН (3 і 4 стадії з альбумінурією).

Сакубітріл – інгібітор нейтральної ендопептидази неприлізину (фермент, який розщеплює натрійуретичні пептиди, брадикінін і адреномедулін) у поєднанні з валсартаном виявився кращим, ніж еналаприл, щодо зниження рівня смертності від серцево-судинних і інших причин або госпіталізації з приводу СН серед пацієнтів зі зниженою ФВ ЛПШ [126]. Результати метааналізу Н. Kang et al. доводять, що порівняно з інгібіторами ренін-ангіотензинової системи сакубітріл/валсартан суттєво збільшує рПШКФ, знижує АТ та рівень NT-proBNP. Це свідчить про те, що цей препарат може мати переваги для ССЗ і нирок у пацієнтів із СН та ХХН [127]. Європейське товариство кардіологів також рекомендує першою лінією лікування пацієнтів із СН іНЗКТГ-2 та сакубітріл-валсартан.

Ведення пацієнтів у межах кардіоренального континууму викликає посилену увагу науковців всього світу, проведення нових спланованих рандомізованих досліджень та запровадження інноваційних стратегій лікування, оскільки безперечно такі пацієнти є однією з найскладніших коморбідних груп, що суттєво впливають на рівень інвалідизації та смертності в популяції та чинять вкрай серйозний вплив на соціально-економічне навантаження системи охорони здоров'я.

### Відомості про авторів

**Ташук Віктор Корнійович** – д-р мед. наук, проф., Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (050) 504-23-70. E-mail: vtashchuk@ukr.net  
ORCID: 0000-0002-7988-5256

**Хребтій Галина Іванівна** – канд. мед. наук, доц., Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (050) 710-62-48. E-mail: galinahrebtii@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-5177-6277

## Information about authors

**Tashchuk Viktor K.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; tel.: (050) 504-23-70.  
E-mail: vtashchuk@ukr.net  
ORCID: 0000-0002-7988-5256

**Khrebtii Halyna I.** – MD, PhD, Associate Professor, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; tel.: (050) 710-62-48.  
E-mail: galinahrebtii@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-5177-6277

## ПОСИЛАННЯ

- Pippas M, Alfano G, Kelly DM, Soler MJ, De Chiara L, Olanrewaju TO, et al. Capacity for the management of kidney failure in the International Society of Nephrology Western Europe region: report from the 2023 ISN Global Kidney Health Atlas (ISN-GKHA). *Kidney Int Suppl* (2011). 2024;13(1):136-51. doi: 10.1016/j.kisu.2024.01.008.
- World Health Organization. Cardiovascular diseases statistics [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
- Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B, et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An uptodate. *Indian Heart J*. 2017;69(2):255-65. doi: 10.1016/j.ihj.2017.01.005.
- Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020;395(10225):662-4. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32977-0.
- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(11):1803-05. doi: 10.1093/ndt/gfz174.
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
- Keith DS, Nichols GA, Johnson CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004;164(6):659-63. doi: 10.1001/archinte.164.6.659.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- Ronco C. The Cardiorenal Syndrome: Basis and Common Ground for a Multidisciplinary Patient-Oriented Therapy. *Cardiorenal Med*. 2011;1(1):3-4. doi: 10.1159/000323352.
- Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1406-16. doi: 10.1093/ndt/gfq066.
- Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2007;13(8):599-608. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.04.008.
- McCullough PA. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol*. 2010;2011:762590. doi: 10.4061/2011/762590.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007;13(6):422-30. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011.
- Hebert R, Dias A, Delgado MC, Franco E, Tamariz L, Steen D, et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):861-5. doi: 10.1093/eurjhf/hfq077.
- Cruz DN, Bagshaw SM. Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol*. 2010;2011:351291. doi: 10.4061/2011/351291.
- Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, Daliento L, Ronco F, Sheinfeld G, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1406-16. doi: 10.1093/ndt/gfq066.
- Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, House AA, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:117-36. doi: 10.1159/000349968.
- Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154(2):260-6. doi: 10.1016/j.ahj.2007.01.041.
- Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology*. 2012;116(5):1139-48. doi: 10.1097/ALN.0b013e31824951b.
- Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac function. *Circ Res*. 2004;95(12):1140-53. doi: 10.1161/01.RES.0000150734.79804.92.
- Kingma JG Jr, Vincent C, Rouleau JR, Kingma I. Influence of acute renal failure on coronary vasoregulation in dogs. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1316-24. doi: 10.1681/ASN.2005101084.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J*. 2005;26(1):11-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi020.
- Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, et al. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study. *J Hypertens*. 2006;24(4):663-9. doi: 10.1097/01.hjh.000217848.10831.5f.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
- Tai R, Ohashi Y, Mizuiri S, Aikawa A, Sakai K. Association between ratio of measured extracellular volume to expected body fluid volume and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a retrospective single-center cohort study. *BMC Nephrol*. 2014;15:189. doi: 10.1186/1471-2369-15-189.
- Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkoosh O, et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2491-97. doi: 10.1681/ASN.2016121341.
- Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, et al. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2016;315(20):2200-10. doi: 10.1001/jama.2016.4447.
- Tsai YC, Chiu YW, Tsai JC, Kuo HT, Hung CC, Hwang SJ, et al. Association of fluid overload with cardiovascular morbidity and all-cause mortality in stages 4 and 5 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):39-46. doi: 10.2215/CJN.03610414.
- Qirjazi E, Salerno FR, Akbari A, Hur L, Penny J, Scholl T, et al. Tissue sodium concentrations in chronic kidney disease and dialysis patients by lower leg sodium-23 magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;gfaa036. doi: 10.1093/ndt/gfaa036.
- Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*. 2009;15(5):545-52. doi: 10.1038/nm.1960.
- Insera F, Forcada P, Castellaro A, Castellaro C. Chronic Kidney Disease and Arterial Stiffness: A Two-Way Path. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765924. doi: 10.3389/fmed.2021.765924.
- Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart*. 2010;96(11):817-23. doi: 10.1136/hrt.2009.184879.
- Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *J Clin Med*. 2020;9(8):2359. doi: 10.3390/jcm9082359.
- Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT, Boomsma F, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1321-8. doi: 10.1056/NEJM.199904293401704.
- Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Arenare F, Volpe M, Furiani S, et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011;57(4):846-51. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.
- Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992;327(27):1912-8. doi: 10.1056/NEJM.199212313272704.
- Park J, Campese VM, Nobakht N, Middlekauff HR. Differential distribution of muscle and skin sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(6):1873-76. doi: 10.1152/jappphysiol.90849.2008.
- Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106(15):1974-9. doi: 10.1161/01.cir.0000034043.16664.96.
- Hausberg M, Lang D, Levers A, Suwelack B, Kisters K, Tokmak F, et al. Sympathetic nerve activity in renal transplant patients before and after withdrawal of cyclosporine. *J Hypertens*. 2006;24(5):957-64. doi: 10.1097/01.hjh.0000222767.15100.e4.
- Blankestijn PJ, London G, Fliser D, Jager KJ, Lindholm B, Goldsmith D, et al. Major pathways of the reno-cardio-vascular link: the sympathetic and renin-angiotensin systems. *Kidney Int Suppl* (2011). 2011;1(1):13-6. doi: 10.1038/kisup.2011.3.
- Zoccali C, Roumeliotis S, Mallamaci F. Sleep Apnea as a Cardiorenal Risk Factor

- in CKD and Renal Transplant Patients. *Blood Purif.* 2021;50(4-5):642-8. doi: 10.1159/000513424.
42. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C; World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *J Nephrol.* 2017;30(1):1-10. doi: 10.1007/s40620-017-0377-y.
43. Siddiqi L, Prakken NH, Velthuis BK, Cramer MJ, Oey PL, Boer P, et al. Symptomatic activity in chronic kidney disease patients is related to left ventricular mass despite antihypertensive treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(10):3272-7. doi: 10.1093/ndt/gfq175.
44. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, et al. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Hypertension.* 2002;40(1):41-6. doi: 10.1161/01.hyp.0000022063.50739.60.
45. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, de Oliveira RB, Massy ZA, Sarafidis P, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res.* 2023;119(11):2017-32. doi: 10.1093/cvr/cvad083.
46. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(2):262-72. doi: 10.1152/ajprenal.00099.2005.
47. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(4):331-9. doi: 10.2174/1573403x10666140214122234.
48. Chonchol M, Whittle J, Desbien A, Orner MB, Petersen LA, Kressin NR. Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease. *Am J Nephrol.* 2008;28(2):354-60. doi: 10.1159/000111829.
49. Chan CT, Levin NW, Chertow GM, Larive B, Schulman G, Kotanko P, et al. Determinants of cardiac autonomic dysfunction in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1821-7. doi: 10.2215/CJN.03080410.
50. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail.* 2008;14(7):539-46. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.03.009.
51. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):423-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.026.
52. Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayer WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):129-36. doi: 10.1093/ndt/gfz192.
53. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(3):610-9. doi: 10.1681/ASN.V103610.
54. Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int.* 2005;68(5):2323-30. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00693.x.
55. Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J, Bradbury BD, Liu J, Winkel-mayer WC. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients. *JAMA.* 2010;303(9):857-64. doi: 10.1001/jama.2010. 206.
56. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelsohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(1):125-34. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70118-6.
57. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(1):53-61. doi: 10.1016/s0272-6386(96)90130-4.
58. Chapter 1: Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guideline statements. *Kidney Int.* 2009;76113:3-8. doi: 10.1038/ki.2009.189.
59. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370-8. doi: 10.1038/ki.2011.47.
60. Musgrove J, Wolf M. Regulation and Effects of FGF23 in Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol.* 2020;82:365-90. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034650.
61. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002009.
62. Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(4):411-9. doi: 10.1097/01.mnh.0000447020.74593.6f.
63. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393-408. doi: 10.1172/JCI46122.
64. Xue C, Yang B, Zhou C, Dai B, Liu Y, Mao Z, et al. Fibroblast Growth Factor 23 Predicts All-Cause Mortality in a Dose-Response Fashion in Pre-Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):149-59. doi: 10.1159/000454959.
65. Gao S, Xu J, Zhang S, Jin J. Meta-Analysis of the Association between Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2019;47(1):24-30. doi: 10.1159/000496220.
66. London GM, De Vernejoul MC, Fabiani F, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, et al. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1987;32(6):900-7. doi: 10.1038/ki.1987.293.
67. Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, Chaudhary K, Chockalingam A. Elevated serum parathyroid hormone is a cardiovascular risk factor in moderate chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(2):541-7. doi: 10.1007/s11255-010-9897-2.
68. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum P(4), Ca x P(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(10):2131-38. doi: 10.1681/ASN.V12102131.
69. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2253-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehq246.
70. Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza A, Carlomagno A, et al. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int.* 2011;80(1):112-8. doi: 10.1038/ki.2011.69.
71. Bashir A, Moody WE, Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Coronary Artery Calcium Assessment in CKD: Utility in Cardiovascular Disease Risk Assessment and Treatment? *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):937-48. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.012.
72. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1232-37. doi: 10.1093/ndt/gfn633.
73. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Wehbe E, Raina R, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(10):2395-402. doi: 10.2215/CJN.03730411.
74. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, Greene T, Cheung AK, Beddhu S. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(5):1207-13. doi: 10.1093/ndt/gfs609.
75. Collister D, Ferguson TW, Funk SE, Reaven NL, Mathur V, Tangri N. Metabolic Acidosis and Cardiovascular Disease in CKD. *Kidney Med.* 2021;3(5):753-61. doi: 10.1016/j.xkme.2021.04.011.
76. Sarnak MJ, Poindexter A, Wang SR, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, et al. Serum C-reactive protein and leptin as predictors of kidney disease progression in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 2002;62(6):2208-15. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00677.x.
77. Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T, Heimbürger O, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int.* 2002;62(5):1791-8. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00637.x.
78. Himmelfarb J. Linking oxidative stress and inflammation in kidney disease: which is the chicken and which is the egg? *Semin Dial.* 2004;17(6):449-54. doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17605.x.
79. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1487-93. doi: 10.2215/CJN.01290308.
80. Jazani NH, Savoj J, Lustgarten M, Lau WL, Vaziri ND. Impact of Gut Dysbiosis on Neurohormonal Pathways in Chronic Kidney Disease. *Diseases.* 2019;7(1):21. doi: 10.3390/diseases7010021.
81. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;65(3):1031-40. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00481.x.
82. Poole S, Bird TA, Selkirk S, Gaines-Das RE, Choudry Y, Stephenson SL, et al. Fate of injected interleukin 1 in rats: sequestration and degradation in the kidney. *Cytokine.* 1990;2(6):416-22. doi: 10.1016/1043-4666(90)90050-4.
83. Bemelmans MH, Gouma DJ, Buurman WA. Influence of nephrectomy on tumor necrosis factor clearance in a murine model. *J Immunol.* 1993;150(5):2007-17.
84. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(3):iii35-iii40. doi: 10.1093/ndt/gfy175.
85. Li WJ, Chen XM, Nie XY, Zhang J, Cheng YJ, Lin XX, et al. Cardiac troponin and C-reactive protein for predicting all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(4):301-11. doi: 10.6061/clinics/2015(04)14.
86. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, Neilson J, Greene T. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1901-06. doi: 10.2215/CJN.01970309.
87. Martins P, Marques EA, Leal DV, Ferreira A, Wilund KR, Viana JL. Association between physical activity and mortality in end-stage kidney disease: a systematic review of observational studies. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):227. doi: 10.1186/s12882-021-02407-w.
88. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. Normal and pathologic concentra-

- tions of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(7):1258-70. doi: 10.1681/ASN.2011121175.
89. Zhang H, Xiang S, Dai Z, Fan Y. Asymmetric dimethylarginine level as biomarkers of cardiovascular or all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Biomarkers.* 2021;26(7):579-85. doi: 10.1080/1354750X.2021.1954694.
90. Ye J, Dai Y, Mao H, Zheng W, Zhang J. Prognostic value of asymmetric dimethylarginine in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Nitric Oxide.* 2021;109-110:50-6. doi: 10.1016/j.niox.2021.03.002.
91. Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, Neirynck N, Glorieux G, Lemke HD, et al. Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int.* 2012;82(12):1297-303. doi: 10.1038/ki.2012.301.
92. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Ueda Y, Shimada M, Ebihara I, et al. Oral ADSORBENT AST-120 decreases carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res.* 2004;27(2):121-6. doi: 10.1159/000077536.
93. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):1897-907. doi: 10.1681/ASN.2013101062.
94. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):1-87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
95. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(27):2507-19. doi: 10.1056/NEJMoa2110730.
96. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, Castellino P, Donadio C, et al. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int.* 2006;69(3):538-45. doi: 10.1038/sj.ki.5000085.
97. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
98. Dasgupta I, Zoccali C. Is the KDIGO Systolic Blood Pressure Target <120 mmHg for Chronic Kidney Disease Appropriate in Routine Clinical Practice? *Hypertension.* 2022;79(1):4-11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18434.
99. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):13-115. doi: 10.1161/HYP.000000000000065.
100. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EU-RECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(4):620-40. doi: 10.1093/ndt/gfw433.
101. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, Rahman M, Reisin E, Weir MR. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(8):1630-46. doi: 10.1681/ASN.2013060601.
102. Pisano A, Bolognani D, Mallamaci F, D'Arrigo G, Halimi JM, Persu A, et al. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(5):878-87. doi: 10.1093/ndt/gfz092.
103. Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):206. doi: 10.1186/s12882-017-0605-7.
104. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Teeghe GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(3):672-81. doi: 10.1093/ndt/gft515.
105. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(12):727-49. doi: 10.1038/s41581-018-0072-9.
106. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(10):829-39. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5.
107. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(23):2961-70. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.513.
108. Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *Hypertension.* 2020;75(4):894-901. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.11684.
109. Bhatt AS, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Anand IS, Desai AS, et al. Cost Effectiveness of Dapagliflozin for Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: An Economic Evaluation Based on Pooled, Individual Participant Data From the DELIVER and DAPA-HF Trials. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(5):e032279. doi: 10.1161/JAHA.123.032279.
110. Urbanek K, Cappetta D, Bellocchio G, Coppola MA, Imbri P, Telesca M, et al. Dapagliflozin protects the kidney in a non-diabetic model of cardiorenal syndrome. *Pharmacol Res.* 2023;188:106659. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106659.
111. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
112. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
113. Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(11):755-66. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00243-6.
114. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):22-31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
115. McEwan P, Gabb PD, Davis JA, Garcia Sanchez JJ, Sjöström CD, Barone S, et al. The long-term effects of dapagliflozin in chronic kidney disease: a time-to-event analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(12):2040-47. doi: 10.1093/ndt/gfae106.
116. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation.* 2021;143(4):298-309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
117. Selvaraj S, Fu Z, Jones P, Kwee LC, Windsor SL, Ilkayeva O, et al. Metabolic Profiling of the Effects of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: DEFINE-HF. *Circulation.* 2022;146(11):808-18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060402.
118. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
119. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
120. Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, Stefánsson BV, Chertow GM, Dwyer JP, et al. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int.* 2022;101(1):174-84. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.005.
121. McEwan P, Gabb PD, Davis JA, Garcia Sanchez JJ, Sjöström CD, Barone S, et al. The long-term effects of dapagliflozin in chronic kidney disease: a time-to-event analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(12):2040-47. doi: 10.1093/ndt/gfae106.
122. Kawanami S, Egami Y, Abe M, Osuga M, Nohara H, Ukita K, et al. Randomized trial assessing worsening renal function with dapagliflozin addition in acute decompensated heart failure: ROAD-ADHF trial. *Eur Heart J.* 2024;45(1):ehae666.1038. doi: 10.1093/eurheartj/ehae666.1038.
123. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-62. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
124. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
125. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
126. Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) According to Background Therapy. *Circ Heart Fail.* 2016;9(9):e003212. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003212.
127. Kang H, Zhang J, Zhang X, Qin G, Wang K, Deng Z, et al. Effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and chronic kidney disease: A meta-analysis. *Eur J Pharmacol.* 2020;884:173444. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173444.

Стаття надійшла до редакції 16.01.2025. – Дата першого рішення 20.01.2025. – Стаття подана до друку 17.02.2025

# Якість життя у хворих на ревматоїдний артрит: зв'язок з центральною сенситизацією

В. О. Бомбела, М. А. Станіславчук

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Центральна сенситизація (ЦС) є важливим феноменом, що модифікує перебіг ревматоїдного артриту (РА), знижує функціональні можливості хворих та погіршує якість життя пацієнтів.

**Мета дослідження:** оцінювання впливу ЦС на якість життя у пацієнтів із РА.

**Матеріали та методи.** Клінічно обстежено 127 хворих на РА, середній вік яких становив  $52,3 \pm 11,7$  року, тривалість захворювання – в середньому  $8,8 \pm 7,2$  року. Активність РА оцінювали за індексами DAS-28, SDAI та CDAI, інтенсивність больового синдрому – за допомогою візуально-аналогової шкали. Функціональні можливості визначали за опитувальником HAQ-DI. Для оцінки якості життя (ЯЖ) використовували опитувальник The Short Form-36 (SF-36). Наявність ЦС встановлювали за допомогою валідизованої та крос-культурально адаптованої української версії анкети Central Sensitization Inventory (CSI).

**Результати.** Встановлено, що хворі на РА з ЦС характеризувались значно гіршими показниками ЯЖ порівняно з пацієнтами без ЦС. Загальний показник за фізичним компонентом здоров'я (ФКЗ) у хворих без ЦС був на рівні  $57,8 \pm 18,4$ , у пацієнтів із ЦС це значення становило  $32,7 \pm 15,8$  ( $p < 0,01$ ). Під час дослідження виявлено значущі відмінності між групами хворих на РА з та без ЦС за психологічним компонентом здоров'я (ПКЗ), а саме:  $60,8 \pm 16,9$  проти  $39,8 \pm 16,4$  ( $p < 0,01$ ). Отримані результати за опитувальником SF-36 демонструють, що хворі на РА з ЦС мають значуще гірші показники ФКЗ порівняно з пацієнтами без ЦС за всіма складовими шкали: фізичне функціонування –  $62,8 \pm 16,2$  проти  $39,3 \pm 15,1$  ( $p < 0,01$ ), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, –  $59,3 \pm 26,1$  проти  $31,7 \pm 22,1$  ( $p < 0,01$ ), інтенсивність болю –  $56,5 \pm 21,6$  проти  $32,2 \pm 18,9$  ( $p < 0,01$ ), загальний стан здоров'я –  $52,7 \pm 19,1$  проти  $27,9 \pm 14,7$  ( $p < 0,01$ ).

Аналогічні результати спостерігались щодо всіх складових ПКЗ: психічне здоров'я –  $61,4 \pm 18,4$  проти  $42,9 \pm 14,6$  ( $p < 0,01$ ), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, –  $59,3 \pm 22,1$  проти  $38,2 \pm 27,6$  ( $p < 0,01$ ), соціальне функціонування –  $61,9 \pm 23,7$  проти  $39,8 \pm 22,2$  ( $p < 0,01$ ), життєва активність –  $60,7 \pm 16,2$  проти  $38,7 \pm 15,1$  ( $p < 0,01$ ). Результати дослідження свідчать про значущі зворотні кореляційні зв'язки ЯЖ з показниками активності РА, вираженості больового синдрому та функціональної здатності пацієнтів, а також з показниками анкети CSI.

**Висновки.** Проведене дослідження виявило, що ЦС має вагомий вплив на ЯЖ у хворих на РА та асоціюється з віком, тривалістю захворювання, активністю РА та змінами функціональних можливостей пацієнтів. ЦС може бути предиктором швидкого погіршення ЯЖ на 50% і вище у пацієнтів з РА.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, центральна сенситизація, біль, функціональні порушення, якість життя.

## Quality of life in patients with rheumatoid arthritis: relationship with central sensitization

V. O. Bombela, M. A. Stanislavchuk

Central sensitization (CS) is an important phenomenon that modifies the rheumatoid arthritis (RA) course, reduces the functional capabilities of patients and worsens the quality of patient's life.

**The objective:** to assess the impact of CS on the quality of life in patients with RA.

**Materials and methods.** 127 patients with RA were clinically examined, whose average age was  $52.3 \pm 11.7$  years, and the duration of the disease was on average  $8.8 \pm 7.2$  years. RA activity was assessed using the DAS-28, SDAI and CDAI indices, and the intensity of the pain syndrome was assessed using a visual analogue scale. Functional capabilities were determined using the HAQ-DI questionnaire. The Short Form-36 (SF-36) questionnaire was used to assess quality of life (QOL). The presence of CS was determined using the validated and cross-culturally adapted Ukrainian version of the Central Sensitization Inventory (CSI).

**Results.** It was found that RA patients with CS had significantly worse QOL indices compared to RA patients without CS. The overall physical component summary (PCS) score in patients without CS was  $57.8 \pm 18.4$ , while in patients with CS this value was  $32.7 \pm 15.8$  ( $p < 0.01$ ). The study revealed significant differences between the groups of RA patients with and without CS in the mental component summary (MCS) scores, namely:  $60.8 \pm 16.9$  versus  $39.8 \pm 16.4$  ( $p < 0.01$ ).

The results obtained from the SF-36 questionnaire demonstrate that RA patients with CS have significantly worse PCS indicators compared to patients without CS on all components of the scale: physical functioning –  $62.8 \pm 16.2$  vs.  $39.3 \pm 15.1$  ( $p < 0.01$ ), role physical –  $59.3 \pm 26.1$  vs.  $31.7 \pm 22.1$  ( $p < 0.01$ ), bodily pain –  $56.5 \pm 21.6$  vs.  $32.2 \pm 18.9$  ( $p < 0.01$ ), general health –  $52.7 \pm 19.1$  vs.  $27.9 \pm 14.7$  ( $p < 0.01$ ).

Similar results were observed for all components of the QOL: mental health –  $61.4 \pm 18.4$  vs.  $42.9 \pm 14.6$  ( $p < 0.01$ ), role emotional –  $59.3 \pm 22.1$  vs.  $38.2 \pm 27.6$  ( $p < 0.01$ ), social functioning –  $61.9 \pm 23.7$  vs.  $39.8 \pm 22.2$  ( $p < 0.01$ ), vitality –  $60.7 \pm 16.2$  vs.  $38.7 \pm 15.1$  ( $p < 0.01$ ).

The results of the study indicate significant inverse correlations between QOL and indicators of RA activity, severity of pain syndrome and functional ability of patients, as well as with indicators of the CSI questionnaire.

**Conclusions.** The study found that CS has a significant impact on QOL in RA patients and is associated with age, disease duration, RA activity, and changes in patients' functional capabilities. CS may be a predictor of rapid deterioration of QOL by 50% or more in RA patients.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, central sensitization, pain, functional disorders, quality of life.

Ревматоїдний артрит (РА) – це запальне хронічне аутоімунне захворювання, основним клінічним проявом якого є персистуючий больовий синдром [8]. РА характеризується стійкою втратою функціональних можливостей та прогресивним зниженням якості життя (ЯЖ) пацієнтів [14].

За даними ВООЗ, поширеність РА коливається від 0,3% до 1% у дорослого населення, причому жінки хворіють у 2–3 рази частіше, ніж чоловіки [6, 23]. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні РА, у багатьох пацієнтів зберігається больовий синдром, обмеження рухливості та погіршення загального самопочуття навіть при контролі запального процесу [9, 15, 22]. Така невідповідність між активністю РА та вираженістю больового синдрому може свідчити про залучення центральних механізмів обробки больових сигналів [7, 24]. Центральна сенситизація (ЦС) – це патологічне підвищення чутливості центральної нервової системи до сприйняття больових відчуттів, що призводить до швидкої хронізації та зниження ефективності стандартної протизапальної терапії [13, 21].

Результати окремих досліджень свідчать, що біль при РА значно погіршує фізичні можливості пацієнтів та впливає на такі сфери людського життя, як соціальні відносини, сімейне життя та психологічне благополуччя [16, 20]. Зміни самосприйняття щодо больових подразників, обмеження функціональної здатності, трудова та соціальна невідповідність також можуть викликати зміни емоційної та психологічної складової [7, 10]. Комплексний вплив таких факторів у хворих на РА змінюють сприйняття захворювання в цілому, тим самим стрімко погіршуючи ЯЖ пацієнтів.

**Мета дослідження:** оцінювання впливу ЦС на ЯЖ у хворих на РА.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З дотриманням основних принципів біомедичної етики на підставі інформованої згоди було обстежено 127 хворих на РА, які перебували на лікуванні у Високоспеціалізованому клінічному Центрі ревматології, остеопорозу та біологічної терапії комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної ради». Діагноз РА встановлювали відповідно до критеріїв ACR / EULAR (2010) [2].

Активність РА оцінювали за індексами Disease Activity Score (DAS-28) [22], Simple Disease Activity Index (SDAI) [18] та Clinical Disease Activity Index (CDAI) [1]. Інтенсивність больового синдрому аналізували за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) [5]. Оцінку функціональних можливостей у хворих визначали за опитувальником Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) [3]. The Short Form-36 (SF-36) використовували для оцінки ЯЖ пацієнтів [25]. Наявність ЦС встановлювали за допомогою валідизованої та кроскультурально адаптованої україномовної версії анкети Central Sensitization Inventory (CSI) [12, 19].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою ліцензійного офісного пакета Microsoft Excel та методів варіаційної статистики у пакеті прикладних програм SPSS22 (©SPSS Inc.). Виявлення зв'язків між показниками здійснювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона [17]. Відношення

шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) використовували для оцінки відносного ризику [4]. Для встановлення діагностичної цінності показника застосовували ROC-аналіз із визначенням чутливості та специфічності [11]. Результати подано у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm SD$ ). Достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристику обстежених пацієнтів наведено у табл. 1. Так, середній вік хворих на РА становив  $52,3 \pm 11,7$  року, а тривалість захворювання – у середньому  $8,8 \pm 7,2$  року. Серед обстежених переважали особи жіночої статі – 84%.

У 44 (34,5%) обстежених давність РА становила менше 5 років, у 39 (31%) хворих давністю захворювання становила 5–10 років, у 44 (34,5%) пацієнтів – більше 10 років.

У більшості учасників дослідження – 86 (68%) пацієнтів діагностували серопозитивний РА.

Рентгенологічну стадію РА визначали за Штейн-брокером (1949):

- I рентгенологічна стадія – у 33 (26%) хворих,
- II рентгенологічна стадія – у 58 (45%) пацієнтів,
- III рентгенологічна стадія – у 30 (24%) хворих,
- IV рентгенологічна стадія – у 6 (5%) хворих.

Інтенсивність болю за ВАШ була статистично значущо вищою в групі з ЦС порівняно з пацієнтами без ЦС –  $7,4 \pm 1,1$  та  $5,9 \pm 1,4$  відповідно ( $p < 0,01$ ).

У хворих на РА здебільшого переважала помірна та висока активність РА (DAS-28 –  $5,5 \pm 1,1$ ; SDAI –  $31,5 \pm 10,5$ ; CDAI –  $30,7 \pm 10,0$ ). Так, за індексом DAS-28 низьку активність РА було зареєстровано у 4 (3%) пацієнтів, помірну – у 41 (32%) та високу – у 82 (65%) пацієнтів. Аналогічна тенденція спостерігалась щодо індексів SDAI та CDAI, а саме: за індексом SDAI низька активність РА спостерігалась в 1 (0,8%) пацієнта, помірна – у 40 (31,5%) та висока – у 86 (67,7%) хворих. За індексом активності РА CDAI в 1 (0,8%) пацієнта було зафіксовано низьку активність захворювання, помірну – у 29 (22,8%), високу – у 97 (76,4%) пацієнтів. Слід зазначити, що в групі пацієнтів із ЦС спостерігались значущо вищі показники активності РА порівняно з хворими без ЦС ( $p < 0,01$ ).

Також хворі з ЦС відмічали гірші функціональні можливості. Загалом по групі оцінка HAQ становила  $1,2 \pm 0,7$ . Було встановлено, що більша половина обстежених мала помірні та тяжкі функціональні порушення за HAQ (43% та 12% відповідно), легкі функціональні порушення спостерігали у 45% пацієнтів.

Аналіз отриманих результатів за анкетой CSI встановив, що ЦС зафіксовано у 49 (38,6%) хворих на РА.

Аналізуючи отримані результати у групах хворих на РА без та з ЦС були виявлені певні закономірності. На відміну від групи пацієнтів без ЦС хворі на РА з ЦС характеризувались старшим віком (у середньому  $56,1 \pm 8,1$  року проти  $49,8 \pm 12,9$  року) та довшою тривалістю РА –  $11,5 \pm 7,9$  року проти  $7,0 \pm 6,2$  року.

Було виявлено, що майже у половини (45%) хворих без ЦС тривалість РА становила менше 5 років, у той час як у хворих з ЦС така тривалість була зафіксована

Клініко-демографічна характеристика обстежених хворих на РА

| Показник                        | Усі хворі, n = 127 | Хворі без ЦС, n = 78 | Хворі з ЦС, n = 49 | p      |
|---------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------|
| Вік, роки                       | 52,3 ± 11,7        | 49,8 ± 12,9          | 56,1 ± 8,1         | < 0,01 |
| Стать, n (%):                   |                    |                      |                    |        |
| - жінки                         | 107 (84)           | 62 (79)              | 45 (92)            | 0,05   |
| - чоловіки                      | 20 (16)            | 16 (21)              | 4 (8)              | 0,05   |
| Тривалість РА, років:           | 8,8±7,2            | 7,0±6,2              | 11,5±7,9           | < 0,01 |
| < 5                             | 44 (34,5)          | 35 (45)              | 9 (18)             | < 0,01 |
| 5–10                            | 39 (31)            | 26 (33)              | 13 (27)            | 0,48   |
| >10                             | 44 (34,5)          | 17 (22)              | 27 (55)            | < 0,01 |
| - Серопозитивність, n (%)       |                    |                      |                    |        |
| - серо (+)                      | 86 (68)            | 43 (55)              | 43 (88)            | < 0,01 |
| - серо (-)                      | 41 (32)            | 35 (45)              | 6 (12)             | < 0,01 |
| Рентгенологічна стадія, n (%):  |                    |                      |                    |        |
| - I                             | 33 (26)            | 29 (37)              | 4 (8)              | < 0,01 |
| - II                            | 58 (45)            | 35 (45)              | 23 (47)            | 0,83   |
| - III                           | 30 (24)            | 11 (14)              | 19 (39)            | < 0,01 |
| - IV                            | 6 (5)              | 3 (4)                | 3 (6)              | 0,61   |
| ВАШ болю                        | 6,5 ± 1,5          | 5,9 ± 1,4            | 7,4 ± 1,1          | < 0,01 |
| Активність РА за DAS-28, n (%): | 5,5 ± 1,1          | 5,1 ± 1,1            | 6,1 ± 0,7          | < 0,01 |
| - низька                        | 4 (3)              | 4 (5)                | 0 (0)              | < 0,01 |
| - помірна                       | 41 (32)            | 37 (47,5)            | 4 (8)              | 0,11   |
| - висока                        | 82 (65)            | 37 (47,5)            | 45 (92)            | < 0,01 |
| Активність РА за SDAI, n (%):   | 31,5 ± 10,5        | 27,7 ± 10,1          | 37,4 ± 8,4         | < 0,01 |
| - низька                        | 1 (0,8)            | 1 (1,3)              | 0 (0)              | 0,42   |
| - помірна                       | 40 (31,5)          | 36 (46,2)            | 4 (8)              | < 0,01 |
| - висока                        | 86 (67,7)          | 41 (52,5)            | 45 (92)            | < 0,01 |
| Активність РА за CDAI, n (%):   | 30,7 ± 10,0        | 27,0 ± 9,4           | 36,6 ± 7,9         | < 0,01 |
| - низька                        | 1 (0,8)            | 1 (1,3)              | 0 (0)              | 0,42   |
| - помірна                       | 29 (22,8)          | 22 (28,2)            | 1 (2)              | < 0,01 |
| - висока                        | 97 (76,4)          | 55 (70,5)            | 48 (98)            | < 0,01 |
| HAQ-DI, n (%):                  | 1,2 ± 0,7          | 0,9 ± 0,6            | 1,7 ± 0,6          | < 0,01 |
| - легкі                         | 53 (45)            | 48 (62)              | 5 (10)             | < 0,01 |
| - помірні                       | 53 (43)            | 27 (34)              | 26 (53)            | < 0,05 |
| - тяжкі                         | 21 (12)            | 3 (4)                | 18 (37)            | < 0,01 |

Примітка. p – Статистична значущість розбіжностей між групою хворих «без ЦС» та групою хворих «з ЦС».

лише у 18% обстежених. Однак значно більше хворих на РА з тривалістю захворювання 10 років і більше було зафіксовано у групі з ЦС – 55% проти 22%.

У пацієнтів із ЦС відзначалась значно більша частка осіб із серопозитивним РА, ніж у групі без ЦС: 88% проти 55%.

Встановлено, що більш виражені рентгенологічні стадії РА властиві для хворих із ЦС. Із III та IV рентгенологічною стадією РА переважали хворі групи з ЦС порівняно з пацієнтами без ЦС – 39% та 6% проти 14% та 4% відповідно.

Аналіз отриманих даних за опитувальником SF-36 встановив, що хворі на РА з ЦС характеризувались значно гіршими показниками ЯЖ порівняно з пацієнтами без ЦС.

Загальною тенденцією в контексті ЦС у хворих на РА були гірші показники ЯЖ як за фізичним компонентом здоров'я (ФКЗ), так і за психологічним компонентом здоров'я (ПКЗ) (табл. 2). Загальний показник ФКЗ у хворих без ЦС був на рівні 57,8 ± 18,4, у той час як у хворих з ЦС це значення становило 32,7 ± 15,8. Достовірність відмінностей між групами була на рівні  $p < 0,01$ . Також спостерігались значущі відмінності щодо ПКЗ між групами хворих на РА з та без ЦС: 60,8 ± 16,9

проти 39,8 ± 16,4. Як бачимо, зниження ЯЖ у хворих на РА відбувалось здебільшого за рахунок ФКЗ.

Отримані результати за опитувальником SF-36 демонструють, що хворі на РА з ЦС мають значуще гірші показники ФКЗ порівняно з пацієнтами без ЦС за усіма складовими шкали:

- фізичне функціонування – 62,8 ± 16,2 проти 39,3 ± 15,1 ( $p < 0,01$ ),
- рольове функціонування, зумовлене фізичним станом – 59,3 ± 26,1 проти 31,7 ± 22,1 ( $p < 0,01$ ),
- інтенсивність болю – 56,5 ± 21,6 проти 32,2 ± 18,9 ( $p < 0,01$ ),
- загальний стан здоров'я – 52,7 ± 19,1 проти 27,9 ± 14,7 ( $p < 0,01$ ).

Аналогічні результати спостерігались щодо усіх складових ПКЗ:

- психічне здоров'я – 61,4 ± 18,4 проти 42,9 ± 14,6 ( $p < 0,01$ ),
- рольове функціонування, зумовлене емоційним станом – 59,3 ± 22,1 проти 38,2 ± 27,6 ( $p < 0,01$ ),
- соціальне функціонування – 61,9 ± 23,7 проти 39,8 ± 22,2 ( $p < 0,01$ ),
- життєва активність – 60,7 ± 16,2 проти 38,7 ± 15,1 ( $p < 0,01$ ).

Результати оцінки ЯЖ у хворих на РА залежно від наявності ЦС

| Показник                                           | CSI < 40, n=78 | CSI > 40, n=49 | p      |
|----------------------------------------------------|----------------|----------------|--------|
| Фізичний компонент здоров'я                        |                |                |        |
| Фізичне функціонування                             | 62,8±16,2      | 39,3±15,1      | p<0,01 |
| Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом  | 59,3±26,1      | 31,7±22,1      |        |
| Інтенсивність болю                                 | 56,5±21,6      | 32,2±18,9      |        |
| Загальний стан здоров'я                            | 52,7±19,1      | 27,9±14,7      |        |
| Загальний показник                                 | 57,8±18,4      | 32,7±15,8      |        |
| Психологічний компонент здоров'я                   |                |                |        |
| Психічне здоров'я                                  | 61,4±18,4      | 42,9±14,6      | p<0,01 |
| Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом | 59,3±22,1      | 38,2±27,6      |        |
| Соціальне функціонування                           | 61,9±23,7      | 39,8±22,2      |        |
| Життєва активність                                 | 60,7±16,2      | 38,7±15,1      |        |
| Загальний показник                                 | 60,8±16,9      | 39,8±16,4      |        |

Примітка: p – статистична значущість розбіжностей між групами з та без ЦС.

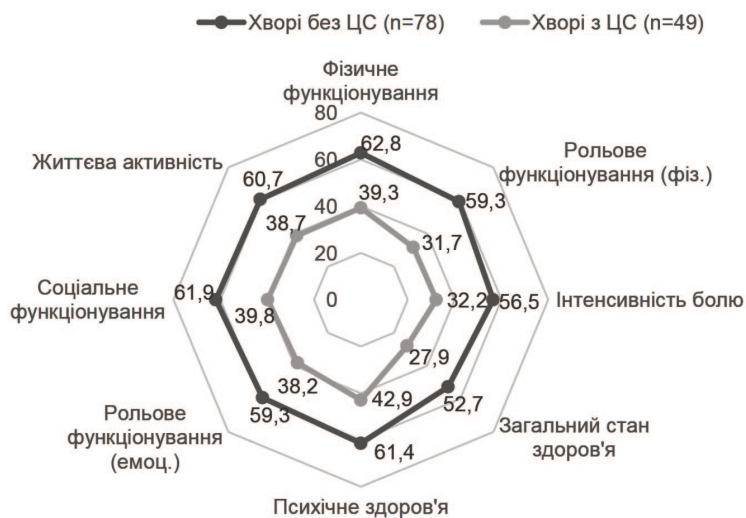


Рис. 1. Порівняння SF-36 у пацієнтів з РА залежно від наявності ЦС (достовірність відмінностей між групами встановлена на рівні  $p < 0,01$  для всіх складових опитувальника SF-36)

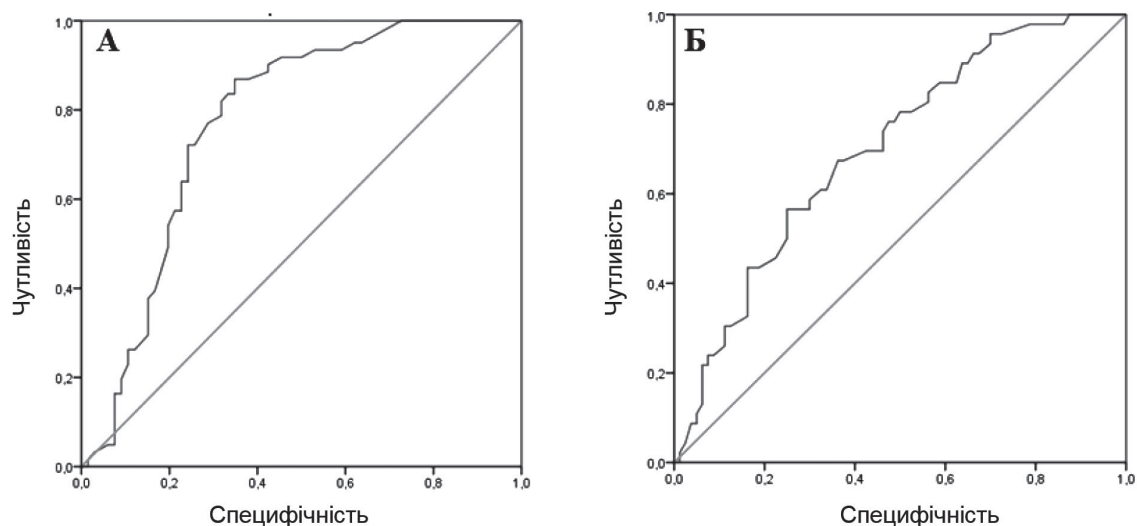


Рис. 2. ROC-аналіз погіршення ЯЖ за анкетною CSI у хворих на РА

Таблиця 3

## Кореляційний аналіз складових ФКЗ із хворобо-специфічними показниками у хворих на РА

| Показник      | ФФ        | РФ (фіз.) | ІБ        | ЗСЗ       |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Вік           | - 0,471** | - 0,487** | - 0,351** | - 0,394** |
| Тривалість РА | - 0,269** | - 0,328** | - 0,223** | - 0,295** |
| БАШ (біль)    | - 0,474** | - 0,499** | - 0,409** | - 0,403** |
| DAS-28        | - 0,548** | - 0,516** | - 0,348** | - 0,456** |
| SDAI          | - 0,525** | - 0,494** | - 0,333** | - 0,44**  |
| CDAI          | - 0,55**  | - 0,531** | - 0,406** | - 0,483** |
| HAQ           | - 0,603** | - 0,491** | - 0,444** | - 0,529** |
| CSI           | - 0,446** | - 0,409** | - 0,403** | - 0,453** |

Примітки: ФФ – фізичне функціонування, РФ (фіз.) – рольове функціонування, зумовлене фізичним станом, ІБ – інтенсивність болю, ЗСЗ – загальний стан здоров'я; \*\* – значущість кореляції на рівні  $p < 0,01$ .

Таблиця 4

## Кореляційний аналіз складових ПКЗ із хворобо-специфічними показниками у хворих на РА

| Показник      | ПЗ        | РФ (емоц.) | СФ        | ЖА        |
|---------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| Вік           | - 0,29**  | - 0,375**  | - 0,309** | - 0,448** |
| Тривалість РА | - 0,139   | - 0,145    | - 0,104   | - 0,228*  |
| БАШ (біль)    | - 0,273** | - 0,354**  | - 0,322** | - 0,486** |
| DAS-28        | - 0,258** | - 0,314**  | - 0,311** | - 0,482** |
| SDAI          | - 0,246** | - 0,315**  | - 0,302** | - 0,476** |
| CDAI          | - 0,272** | - 0,284**  | - 0,35**  | - 0,488** |
| HAQ           | - 0,319** | - 0,307**  | - 0,282** | - 0,472** |
| CSI           | - 0,26**  | - 0,259**  | - 0,29**  | - 0,398** |

Примітки: ПЗ – психічне, РФ (емоц.) – рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, СФ – соціальне функціонування, ЖА – життєва активність; \* – значущість кореляції на рівні  $p < 0,05$ , \*\* – значущість кореляції на рівні  $p < 0,01$ .

Як бачимо, ЦС виступає обтяжуючим фактором як в контексті ФКЗ, так і ПКЗ (рис. 1).

Розрахунок ВІШ демонструє, що ЦС є фактором ризику погіршення ЯЖ у хворих на РА як за ФКЗ, так і за ПКЗ. Так, ризик погіршення ЯЖ на 50% і більше у хворих на РА за наявності ЦС за ФКЗ становить 14,3 (95% ДІ 5,4–38,0;  $p < 0,01$ ), у той час як для ПКЗ цей показник складає 8,9 (95% ДІ 3,9–20,4;  $p < 0,01$ ).

На підставі ROC-аналізу встановлено високу діагностичну цінність анкети CSI щодо прогнозування погіршення ЯЖ на 50% і більше у хворих на РА. Отже, для ФКЗ (рис. 2А) точка відсікання становить 35,0, при чутливості 75,7% та специфічності 72,1%, а для ПКЗ точка відсікання складає 47,0 з чутливістю 83,7% та специфічністю 32,6% (рис. 2Б).

Кореляційний аналіз між складовими опитувальника SF-36 засвідчив наявність значущих кореляцій-

них зв'язків із хворобо-специфічними показниками РА як за ФКЗ (табл. 3), так і за ПКЗ (табл. 4).

Тісні кореляційні зв'язки у хворих з та без ЦС асоціювались з віком, давністю РА, активністю захворювання, функціональними можливостями пацієнтів та інтенсивністю больового синдрому і характеризувались високим рівнем статистичної значущості.

## ВИСНОВКИ

Центральна сенситизація (ЦС) має істотний вплив на якість життя (ЯЖ) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) та модифікує хворобо-специфічні показники захворювання. Наявність ЦС у хворих на РА асоціюється з віком, тривалістю захворювання, вищою активністю РА, гіршими функціональними можливостями пацієнтів та вищою інтенсивністю больового синдрому. ЦС може бути предиктором швидкого погіршення ЯЖ на 50% і вище у хворих на РА.

## Відомості про авторів

**Бомбела Віталій Олексійович** – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (098) 525-88-60. E-mail: docbbvo@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3424-6477

**Станіславчук Микола Адамович** – д-р мед. наук, проф., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (050) 698-66-84. E-mail: mstanislav53@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-8505-5999

## Information about the authors

**Bombela Vitalii O.** – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (098) 525-88-60. E-mail: docbbvo@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-3424-6477

**Stanislavchuk Mykola A.** – MD, PhD, DSc, Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (050) 698-66-84. E-mail: mstanislav53@yahoo.com  
ORCID: 0000-0001-8505-5999

## ПОСИЛАННЯ

1. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(39):S100-8.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
3. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1(1):20. doi: 10.1186/1477-7525-1-20.
4. Chao YS, Wu CJ, Po JY, Huang SY, Wu HC, Hsu HT, et al. The Upper Limits of Risk Ratios and Recommendations for Reporting Risk Ratios, Odds Ratios, and Rate Ratios. *Cureus.* 2023;15(4):e37799. doi: 10.7759/cureus.37799.
5. Delgado DA, Lambert BS, Boutris N, McCulloch PC, Robbins AB, Moreno MR, et al. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2018;2(3):e088. doi: 10.5435/JAOS-Global-D-17-00088.
6. Finckh A, Gilbert B, Hodgkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, Alpizar-Rodriguez D, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Rheumatology.* 2022;18(10):591-602. doi: 10.1038/s41584-022-00827-y.
7. Ifesemen OS, McWilliams DF, Ferguson E, Wakefield R, Akin-Akinyosoye K, Wilson D, et al. Central Aspects of Pain in Rheumatoid Arthritis (CAP-RA): protocol for a prospective observational study. *BMC Rheumatol.* 2021;5(1):23. doi: 10.1186/s41927-021-00187-2.
8. Jahid M, Khan KU, Rehan-Ul-Haq, Ahmed RS. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;34(3):284-91. doi: 10.31138/mjr.20230801.oo.
9. Martinec R, Pinjatela R, Balen D. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis – a preliminary study. *Acta Clin Croat.* 2019;58(1):157-66. doi: 10.20471/acc.2019.58.01.20.
10. Mesci N, Mesci E, Kandemir EU, Kulcu DG, Celik T. Impact of central sensitization on clinical parameters in patients with rheumatoid arthritis. *North Clin Istanbul.* 2024;11(2):140-6. doi: 10.14744/nci.2023.81231.
11. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(1):25-36. doi: 10.4097/kja.21209.
12. Neblett R, Hartzell MM, Mayer TG, Cohen H, Gatchel RJ. Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract.* 2017;17(2):166-75. doi: 10.1111/papr.12440.
13. Nijs J, George SZ, Clauw DJ, Fernández-de-Las-Peñas C, Kosek E, Ickmans K, et al. Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(5):383-92. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00032-1.
14. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857.
15. Deshmukh R. Rheumatoid arthritis: Pathophysiology, current therapeutic strategies and recent advances in targeted drug delivery system. *Materialstoday Communic.* 2023;35:105877. doi: 10.1016/j.mtcomm.2023.105877.
16. Rosa-Gonçalves D, Bernardes M, Costa L. Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis - Cross-sectional study. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2018;14(6):360-6. doi: 10.1016/j.reuma.2017.03.002.
17. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg.* 2018;126(5):1763-68. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864.
18. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244-57. doi: 10.1093/rheumatology/keg072.
19. Stanislavchuk M, Bombela V, Shkarivskyy Y. Translation, Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Central Sensitization Inventory for Patients with Rheumatoid Arthritis. *LCB.* 2022;37-38(1-2):21-7. doi: 10.25040/llv2022.01-02.021.
20. Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(9):532-42. doi: 10.1038/nrrheum.2016.112.
21. Taylor SS, Noor N, Urits I, Paladini A, Sadhu MS, Gibb C, et al. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain Ther.* 2021;10(2):875-92. doi: 10.1007/s40122-021-00279-4.
22. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(101):40-4.
23. Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Epidemiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis Development. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;34(4):404-13. doi: 10.31138/mjr.301223.eaf.
24. Volcheck MM, Graham SM, Fleming KC, Mohabbat AB, Luedtke CA. Central sensitization, chronic pain, and other symptoms: Better understanding, better management. *Cleve Clin J Med.* 2023;90(4):245-54. doi: 10.3949/ccjm.90a.22019.
25. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek BG. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston: Health Institute, New England Medical Center; 1993.

Стаття надійшла до редакції 03.01.2025. – Дата першого рішення 09.01.2025. – Стаття подана до друку 13.02.2025

# Мультиморбідний пацієнт із ранньою подагрою: ефективність і безпека урат-знижувальної терапії

Л. В. Хімійон<sup>1,2</sup>, С. В. Данилюк<sup>1,2</sup>, О. Б. Яценко<sup>1,2</sup>, Т. О. Ситюк<sup>1,2</sup>, Н. В. Кіча<sup>1,2</sup>, Т. М. Повіткіна<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Пацієнти з подагрою та гіперурикемією (ГУ) мають більшу частоту коморбідних захворювань порівняно з віковим популяційним показником, що може впливати на ефективність та безпеку застосування медичних препаратів для лікування ГУ.

**Мета дослідження:** аналіз ефективності і безпеки застосування різних препаратів урат-знижувальної терапії (УЗТ) при лікуванні пацієнтів із вперше діагностованою подагрою на тлі супутніх захворювань в реальній медичній практиці. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 112 пацієнтів віком від 37 до 62 років, яким вперше встановлено діагноз подагри з тривалістю больового синдрому до 3 міс. Дослідження проведено на кафедрі терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на базі КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» у 2024 р.

Усім пацієнтам проведено комплекс клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, проаналізовані дані медичних карток для виявлення супутніх захворювань.

Учасники дослідження були розподілені на дві співставні групи по 56 осіб у кожній. Пацієнтам 1-ї групи призначали фебуксостат, 2-ї групи – алопуринол. Незалежно від обраного препарату УЗТ усім пацієнтам призначали протизапальну терапію.

**Результати.** За результатами первинного обстеження та даними медичної документації коморбідні захворювання виявлено у всіх пацієнтів, а саме: у 64,08% діагностовано артеріальну гіпертензію, у 63,19% – дисліпідемію, у 61,4% – надмірну масу тіла або ожиріння, у 54,29% – метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки, у 52,51% – остеоартроз, у 36,49% – захворювання травного тракту, у 18,69% – ішемічну хворобу серця, у 15,13% – предіабет або цукровий діабет 2-го типу, у 15,13% – сечокам'яну хворобу. Середня кількість встановлених коморбідних патологій в одного пацієнта становила  $4,28 \pm 0,14$ .

Аналіз ефективності і безпеки застосування препаратів УЗТ у ході лікування досліджуваних мультиморбідних пацієнтів протягом наступних 6 міс продемонстрував вищу ефективність у хворих 1-ї групи, які приймали фебуксостат у порівнянні з пацієнтами 2-ї групи, які приймали алопуринол.

**Висновки.** У ході дослідження було виявлено, що пацієнти з ранньою подагрою мають істотну кількість супутніх патологічних станів і захворювань. Підвищення рівнів печінкових трансамініаз у сироватці крові під час лікування у пацієнтів обох груп частіше реєструвалось при супутній метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки. Визначення впливу коморбідної патології та її фармакотерапії на успішність лікування подагри та розвиток небажаних явищ потребує подальших досліджень.

**Ключові слова:** подагра, урат-знижувальна терапія, алопуринол, фебуксостат, мультиморбідність, гіперурикемія.

## Multimorbid patient with early gout: efficacy and safety of urate-lowering treatment

L. V. Khimion, S. V. Danyliuk, O. B. Yashchenko, T. O. Sytiuk, N. V. Kicha, T. M. Povetkina

Patients with gout and hyperuricemia (GU) have a higher frequency of comorbid diseases compared to the age-related population indicator, which may affect the effectiveness and safety of using medical drugs for the treatment of GU.

**The objective:** to analyze the effectiveness and safety of using various urate-lowering therapy (ULT) drugs in the treatment of patients with newly diagnosed gout on the background of concomitant diseases in real medical practice.

**Materials and methods.** The study included 112 patients aged 37 to 62 years, who were first diagnosed with gout with a duration of pain syndrome of up to 3 months. The study was conducted at the Department of Therapy, Family Medicine, Hematology and Transfusiology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine on the basis of the Kyiv Regional Clinical Hospital in 2024. All patients underwent a complex of clinical, laboratory and instrumental examinations, and medical cards were analyzed to identify concomitant diseases.

The study participants were divided into two comparable groups of 56 persons each. The patients in the 1st group were prescribed febuxostat, and patients in the 2nd group were prescribed allopurinol. Regardless of the selected ULT drug, all patients were prescribed anti-inflammatory therapy.

**Results.** According to the results of the initial examination and medical documentation, comorbid diseases were detected in all patients, namely: 64.08% persons were diagnosed with arterial hypertension, 63.19% – dyslipidemia, 61.4% – overweight or obesity, 54.29% – metabolic-associated fatty liver disease, 52.51% – osteoarthritis, 36.49% – digestive tract diseases, 18.69% – ischemic heart disease, 15.13% – prediabetes or type 2 diabetes mellitus, and 15.13% – urolithiasis. The average number of identified comorbid pathologies per patient was  $4.28 \pm 0.14$ .

Analysis of the effectiveness and safety of the use of ULT drugs in the treatment of the studied multimorbid patients over the next 6 months demonstrated the higher effectiveness in patients of the 1st group who took febuxostat with the same level of determined adverse events in both groups.

**Conclusions.** During the study, it was found that patients with early gout have a significant number of concomitant pathological conditions and diseases. The increased levels of hepatic transaminases in the blood serum during treatment in patients of both groups was more often in persons with concomitant metabolic-associated fatty liver disease. Determining the impact of comorbid pathology and its pharmacotherapy on the success of gout treatment and the development of adverse events requires further research.

**Keywords:** *gout, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat, multimorbidity, hyperuricemia.*

За даними глобальної статистики, подагричний артрит залишається найчастішою причиною гострого запального суглобового синдрому в усьому світі. Поширеність подагри та гіперурикемії (ГУ), на жаль, зростає, знижується вік початку захворювання та збільшується кількість хворих жінок [1–7].

У різних країнах розроблені та застосовуються різні стратегії зменшення поширеності ГУ та захворюваності на подагру. Згідно з національними рекомендаціями, в Японії широко призначається медикаментозне лікування безсимптомної ГУ, завдяки чому в країні спостерігається зниження захворюваності на подагру та полегшення перебігу подагричного артриту в разі його розвитку [4]. Водночас у Великій Британії фіксується низький відсоток призначення урат-знижувальної терапії (УЗТ) навіть протягом першого року від встановлення діагнозу подагри, всього 17% пацієнтів досягають цільового рівня сечової кислоти (сСК)  $\leq 300$  мкмоль/л (що є цільовим рівнем для більшості мультиморбідних пацієнтів) [4].

Згідно з даними глобальної статистики, в усьому світі 40–50% хворих на подагру отримують субоптимальне лікування – тобто таке, що не дозволяє досягти контролю над ГУ і нападами артриту та супроводжується негативним системним впливом цих станів на інші органи і системи організму, формуючи мультиморбідного пацієнта і, відповідно, збільшуючи медико-соціальні витрати на лікування таких хворих [3–7].

Покращення діагностики та лікування подагричного артриту важливе для досягнення контролю над захворюванням та зменшення тягаря накопичення коморбідних станів, які характерні для ГУ і подагри та впливають на формування і прогресування низки потенційно летальних серйозних коморбідних захворювань (атеросклероз, ішемічна хвороба серця – ІХС, хронічна хвороба нирок – ХХН, ниркова недостатність тощо) [8–10].

Результати низки сучасних обсерваційних клінічних досліджень продемонстрували, що ГУ як ознака системного порушення метаболізму тісно пов'язана з підвищенням ризику атеросклерозу, серцево-судинних захворювань та їхніх ускладнень, цукрового діабету (ЦД) та метаболічного синдрому, ХХН, стеатозом печінки [7–16]. Поступове збільшення кількості супутніх захворювань в одного пацієнта, поява їх наслідків і ускладнень не лише істотно погіршують якість життя пацієнтів, але і в низки випадків визначають його тривалість.

За визначенням науковців, причинно-наслідковий зв'язок між СК і розвитком супутніх захворювань залишається остаточно невизначеним, що не дозволяє розробити уніфіковані рекомендації щодо ведення пацієнтів із безсимптомною ГУ та раннім подагричним артритом з метою запобігання формуванню супутньої патології, зокрема такої, що може потенційно бути летальною (ниркова недостатність, серцево-судинні події).

Більшістю науковців сьогодні ГУ розглядається як фактор ризику смерті від усіх причин (у пацієнтів із

подагрою показник на 23% вищий порівняно з іншими категоріями населення), а також від серцево-судинних захворювань (показник на 30% вищий порівняно з популяційним; зокрема від інфаркту міокарда – на 13%, ІХС – на 28%), ХХН та хвороб органів дихання. Водночас зазначається збільшення показника смертності у хворих на подагру від інфекційних захворювань – на 24%, захворювань травного тракту (ТТ) – на 42% [9–20].

Період пандемії COVID-19 також продемонстрував, що наявність подагри та характерних для неї коморбідних станів сприяють важкому перебігу інфекції, збільшують ризики госпіталізації при коронавірусній хворобі [8].

Можливо, рівень сечової кислоти (СК) у сироватці крові, який є ознакою ГУ та діагностичним критерієм подагричного артриту, має фізіологічний коридор норми, так само як і рівень глюкози крові, його зміна як у бік істотного підвищення, так і зниження – є патологічним та потребує корекції. Таку теорію підтверджують деякі дослідження, які вказують на U-подібний графічний взаємозв'язок між рівнем СК та розвитком системних проявів і ускладнень [21–26]. Однак ці дані потребують подальших досліджень і уточнень.

На сьогодні немає узгодженої єдиної позиції експертів щодо діагностичної межі рівня СК у крові для встановлення ГУ, і чи слід говорити про різні показники рівня СК залежно від статі та віку [4–6, 13, 16, 18, 21, 24].

Не існує єдиного погляду на системні впливи ГУ, що має різні етіопатогенетичні механізми розвитку. Так, у дослідженні Finnish Goal [16, 17, 25] продемонстровано, що смертність, зокрема серцево-судинна – істотно пов'язана із ГУ у пацієнтів з нормальним показником швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), у той час як у пацієнтів із вторинною ГУ на тлі зниження гломерулярної фільтрації ці ризики нижчі [25].

У рамках цієї гіпотези важливими є нещодавно опубліковані результати китайських дослідників [16], які проаналізували в проспективному когортному дослідженні (2011–2018 рр.) за участю 4820 учасників віком від 45 років вплив ГУ на кардіометаболічний континуум. Згідно з опублікованими даними, наявність ГУ на початку спостереження або виникнення ГУ протягом періоду спостереження супроводжувалось підвищенням ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) і ЦД від 1,89 до 2,01 раза.

Рекомендації міжнародних експертних груп щодо початку лікування подагри із застосуванням препаратів УЗТ, основним з яких продовжуються бути інгібітори ксантиноксидази – алопуринол і фебуксостат, також дещо різняться [4–6]. На сьогодні не існує деталізованих доказових рекомендацій щодо мультиморбідних пацієнтів із подагрою, що створює труднощі лікарям практичної охорони здоров'я та потребує подальших досліджень.

Отже, на сучасному етапі результати досліджень свідчать про наявність складних взаємозв'язків між метаболічними показниками діяльності організму і потребою в розширенні наукової бази для аналізу при-

чинно-наслідкових зв'язків ГУ, подагри та інших патологічних станів і захворювань, а також проведення спостережень і досліджень для визначення оптимальної лікувальної тактики мультиморбідних пацієнтів.

**Мета дослідження:** встановлення ефективності і безпеки застосування різних препаратів УЗТ при лікуванні пацієнтів з уперше діагностованою подагрою на тлі супутніх захворювань в реальній медичній практиці.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено із залученням пацієнтів із м. Києва та Київської області на базі кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика в КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» у 2024 р. Учасникам дослідження було вперше встановлено діагноз подагри при зверненні по медичну допомогу до сімейного лікаря, терапевта, ревматолога у зв'язку з болем у суглобах та тривалістю больового синдрому до 3 міс.

Усім пацієнтам проведено комплекс клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, а саме: повний фізикальний огляд, збір скарг та анамнезу, антропометричні дослідження, вимірювання артеріального тиску, електрокардіографію, ехокардіографію (за необхідності), рентгенографію уражених суглобів і органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок, фіброгастродуоденоскопію (за наявності скарг), загальний аналіз крові і сечі, визначення рівня глікованого гемоглобіну, С-реактивного білка, сСК, креатиніну, аланінамінотрансферази (АлТ), аспартатамінотрансферази (АсТ), показників ліпидограми. Для виявлення супутніх захворювань проводили детальний аналіз даних медичних карток пацієнтів.

У дослідження не включали хворих, які вже приймали препарати для лікування ГУ та виключали пацієнтів із вторинною ГУ, тофусами, ШКФ < 60 мл/хв, АлТ і/або АсТ > 3 верхньої межі лабораторної норми, які мали протипоказання до застосування УЗТ за результатами первинного обстеження.

Після підписання інформованої згоди та одержання результатів первинного обстеження пацієнтам призначали УЗТ: алопуринол або фебуксостат із наступним титруванням дози відповідно до динаміки рівня СК сироватки крові та необхідну протизапальну терапію згідно з рекомендаціями, а також проводили оцінювання ефективності і безпеки УЗТ через 1, 3, і 6 міс шляхом аналізу динаміки лабораторних показників та скарг пацієнтів у процесі лікування. У разі зміни дози препарату УЗТ проводили визначення сСК через кожні 2 тиж. Пацієнтам, у яких були вперше діагностовані супутні захворювання при первинному обстеженні, призначали лікування згідно з діючими рекомендаціями.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження увійшли 112 пацієнтів віком 37–62 роки, жінок було 18,69%. За результатами первинного обстеження та даних медичної документації коморбідні/супутні захворювання і стани виявлено у всіх пацієнтів (табл. 1).

Подальший аналіз даних продемонстрував, що більшість пацієнтів (68,75%) мали 3–5 супутніх захворювань і станів. Середня кількість супутніх захворювань в обстежених пацієнтів становила  $4,28 \pm 0,14$  (рисунок).

Після початкового обстеження пацієнти за згодою були розподілені на дві співставні групи:

1-а група (n = 56) – в якості УЗТ призначали фебуксостат у початковій дозі 40 мг на добу,

2-а група (n = 56) – в якості УЗТ призначали алопуринол у початковій дозі 50 мг на добу.

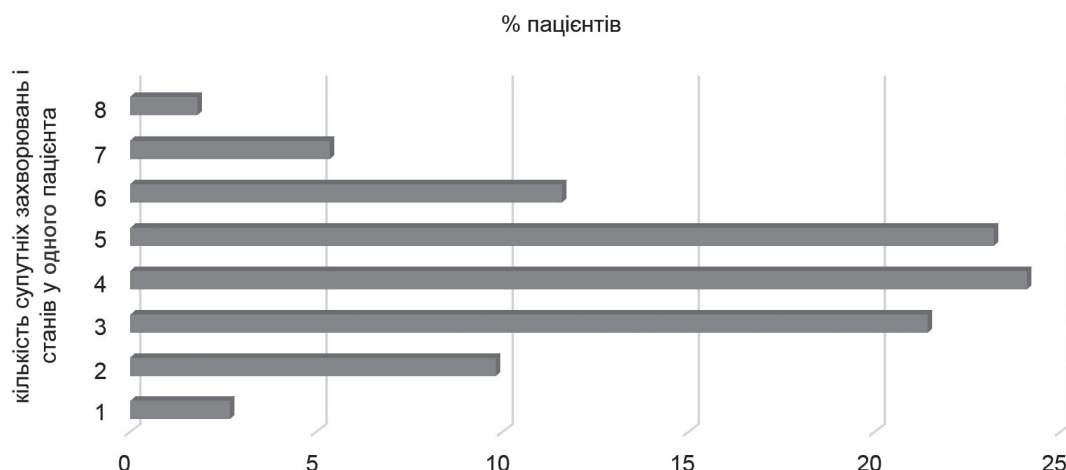
Незалежно від обраного препарату УЗТ усім пацієнтам призначали протизапальну терапію для лікування гострого/ підгострого подагричного артрити: призначали НПЗП (місцево і перорально, колхіцин). Усі пацієнти були проконсультовані щодо модифікації способу життя, корекції харчування і питного режиму відповідно до встановленого діагнозу подагри та наявних супутніх захворювань. Цільовий рівень сСК усім

Таблиця 1

#### Частота супутніх коморбідних станів і захворювань в обстежених пацієнтів із вперше діагностованою подагрою

| Коморбідний стан/ захворювання | Частота в обстежених пацієнтів, % | Прийом фармакотерапії з приводу коморбідності (на момент включення у дослідження), % |
|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Артеріальна гіпертензія        | 64,08                             | 70,83                                                                                |
| ІХС                            | 18,69                             | 90,48                                                                                |
| Дисліпідемія                   | 63,19                             | 43,66                                                                                |
| Предіабет/ ЦД 2-го типу        | 15,13                             | 58,82                                                                                |
| Надмірна маса тіла/ ожиріння   | 61,4                              | 0,00                                                                                 |
| ШКФ 89–60 мл/хв                | 34,71                             | 0,00                                                                                 |
| СКХ                            | 15,13                             | 0,00                                                                                 |
| МАЖХП                          | 54,29                             | 50,82                                                                                |
| Остеоартроз                    | 52,51                             | 38,98                                                                                |
| Захворювання ТТ                | 36,49                             | 24,39                                                                                |
| Інші захворювання              | 10,68                             | 41,67                                                                                |

Примітки: ІХС – ішемічна хвороба серця, ЦД – цукровий діабет, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, СКХ – сечокам'яна хвороба, МАЖХП – метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, ТТ – травний тракт.



### Частота комбінації різних коморбідних станів і захворювань у досліджуваних пацієнтів на момент включення у дослідження

пацієнтам встановлювали на рівні 300–340 мкмоль/л. Корекцію дозування УЗТ проводили індивідуально з урахуванням динаміки показників сСК, кожні 2 тиж до досягнення цільового рівня.

За даними табл. 2, в обох групах пацієнтів спостерігалось зниження показників сСК у процесі лікування алопуринолом і фебуксостатом, однак вже після першого місяця лікування середній досягнутий рівень сСК у групі фебуксостату був статистично значуще нижчий, ніж у групі алопуринолу. Через 3 міс лікування цільовий рівень сСК зафіксували у 80,36% пацієнтів 1-ї групи та у 69,64% пацієнтів 2-ї групи ( $p < 0,05$ ), через 6 міс – у 100% пацієнтів 1-ї групи та у 85,71% пацієнтів 2-ї групи ( $p < 0,05$ ); середня доза фебуксостату через 6 міс лікування становила  $73,57 \pm 10,11$  мг на добу, алопуринолу –  $309,83 \pm 22,51$  мг на добу.

Пацієнтам, які не досягли цільового рівня сСК після 6 міс лікування (3 пацієнти 2-ї групи) і не могли підвищувати далі дозу алопуринолу у зв'язку з розвитком небажаних явищ (НЯ) (підвищення рівнів АЛТ і/або АСТ у сироватці крові більше 3 разів від верхньої межі лабораторної норми) рекомендували перехід на вживання фебуксостату.

Аналіз одержаних у дослідженні даних із застосуванням кореляційного аналізу показників продемонстрував, що недосягнення цільових рівнів сСК через 3 міс застосування УЗТ асоціювалось із більшою кількістю наявних коморбідних станів і захворювань ( $r = 0,62$ ) в обох досліджуваних групах; щодо окремих

станів, то найвищим був коефіцієнт кореляції з ожирінням ( $r = 0,71$ ).

За результатами моніторингу лабораторних показників та скарг пацієнтів у процесі лікування було зареєстровано 32 НЯ у 27 пацієнтів (12 – із 1-ї групи, 15 – із 2-ї групи;  $p > 0,05$ ), що були розцінені як пов'язані із застосуванням УЗТ. Усі зареєстровані НЯ були незначні або помірні за вираженістю, найчастіше реєструвались диспептичні явища (12 пацієнтів), періодичне підвищення АЛТ і/або АСТ (20 пацієнтів), які не потребували припинення застосування лікарських засобів. Під час оцінювання лабораторних показників через 6 міс лікування у 3 пацієнтів, які приймали алопуринол, зареєстровано підвищення рівня АЛТ і/або АСТ, що перевищувало верхню межу лабораторної норми більше ніж у 3 рази, 2 із цих пацієнтів на цей момент не досягли цільового рівня сСК.

Підвищення рівнів печінкових трансамінз у сироватці крові в процесі лікування у пацієнтів обох груп частіше реєстрували при супутній метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки у 14 (70%) із 20 пацієнтів.

Визначення впливу коморбідної патології та її фармакотерапії на успішність лікування подагри та розвиток небажаних явищ потребує подальших досліджень. Наприклад, відомо, що низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) підвищують рівень сСК. Проте у цьому дослідженні пацієнти із ІХС, які приймали АСК у дозі 75 мг/добу, не мали істотних відхилень ані в початкових рівнях сСК, ані в динаміці її рівня в процесі лікування порівняно із хворими без ІХС.

Таблиця 2

### Динаміка рівня сечової кислоти у сироватці крові у пацієнтів обох груп у процесі лікування

| Час контролю                                | сСК, мкмоль/л   |                 |
|---------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|                                             | 1-а група, n=56 | 2-а група, n=56 |
| До початку УЗТ                              | 465,3 ± 11,4    | 483,2 ± 15,1    |
| Через 1 міс                                 | 356,9 ± 12,5*   | 400,5 ± 21,3    |
| Через 3 міс                                 | 296,6 ± 18,1*   | 362,2 ± 21,5    |
| Через 6 міс                                 | 302,2 ± 8,01*   | 345,2 ± 26,1    |
| Кількість діагностованих коморбідних станів | 4,31 ± 0,16     | 4,22 ± 0,19     |

Примітка. \* – Відмінність із 2-ю групою достовірна;  $p < 0,05$ .

## ВИСНОВКИ

1. Пацієнти із вперше встановленим подагричним артритом мають істотну кількість супутніх коморбідних захворювань і станів.

2. У мультиморбідних пацієнтів більшу ефективність щодо швидкості і стабільності досягнення цільового рівня сечової кислоти у сироватці крові має фебуксостат порівняно з алопуринолом при

однаковій кількості небажаних явищ за 6 міс лікування.

3. Одним із частих небажаних явищ при застосуванні препаратів урат-знижувальної терапії є розвиток помірного/ незначного підвищення рівнів печінкових трансамінз, що частіше виникає у мультиморбідних пацієнтів із супутньою метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки.

## Відомості про авторів

**Хіміон Людмила Вікторівна** – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 469-33-96. *E-mail: ludmilahimion@hotmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7699-8725

**Данилюк Світлана Володимирівна** – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: svdan62@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7753-9088

**Ященко Оксана Борисівна** – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: yashchenkoo@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-2772-1436

**Ситюк Тетяна Олександрівна** – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: sytuktanya@ukr.net*  
ORCID: 0000-0003-3828-3600

**Кіча Наталія Василівна** – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: kicha0514@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-2394-9564

**Поветкіна Тетяна Миколаївна** – канд. мед. наук, доц., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: t.povetkina@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9442-2188

## Information about authors

**Khimion Liudmyla V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 469-33-96. *E-mail: ludmilahimion@hotmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7699-8725

**Danyliuk Svitlana V.** – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: svdan62@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7753-9088

**Yashchenko Oksana B.** – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: yashchenkoo@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-2772-1436

**Sytiuk Tetiana O.** – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: sytuktanya@ukr.net*  
ORCID: 0000-0003-3828-3600

**Kicha Nataliia V.** – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: kicha0514@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-2394-9564

**Povetkina Tetiana M.** – MD, PhD, Associate Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: t.povetkina@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9442-2188

## ПОСИЛАННЯ

1. GBD 2021 Gout Collaborators. Global, regional, and national burden of gout, 1990–2020, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2024;(6):507-17.
2. Timsans J, Kauppi JE, Kerola AM, Lehto TM, Kautiainen H, Kauppi MJ. Hyperuricaemia: prevalence and association with mortality in an elderly Finnish population. *BMJ Open.* 2023;13(5):e072110. doi: 10.1136/bmjopen-2023-072110.
3. Elfshawi MM, Zleik N, Kvirgi Z, Michet CJ Jr, Crowson CS, Matteson EL, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol.* 2018;45(4):574-9. doi: 10.3899/jrheum.170806.
4. Hisatome I, Ichida K, Mineo I, Ohatahara A, Ogino K. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids 2019 guidelines for management of hyperuricemia and gout. *Gout Uric Nucleic Acids.* 2020;44:40.
5. Russell MD, Rutherford AL, Ellis B, Norton S, Douiri A, Gulliford MC, et al. Management of gout following 2016/2017 European (EULAR) and British (BSR) guidelines: An interrupted time-series analysis in the United Kingdom. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;18:100416. doi: 10.1016/j.lanpe.2022.100416.
6. Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744-60. doi: 10.1002/acr.24180.
7. Lai SW, Liao KF, Hwang BF, Liu CS. Real-world treatment of gout and asymptomatic hyperuricaemia in Japan. *Mod Rheumatol.* 2023;34(1):245-6. doi: 10.1093/mr/road006.
8. Smiyan SI, Makhovska OYu. Uncontrolled gout as a possible cause of morbidity and a risk factor for a severe COVID-19 course. *Ukr Rheumatol J.* 2022;37(1):1-8. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16902.
9. Li D, Wang D, Dai X, Ni Y, Xu X. Change of serum uric acid and progression of cardiometabolic multimorbidity among middle aged and older adults: A prospective cohort study. *Front Public Health.* 2022;(10):1012223. doi: 10.3389/fpubh.2022.1012223.
10. King C, Lanaspa MA, Jensen T, Tolan DR, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome. *Contrib Nephrol.* 2018;192:88-102. doi: 10.1159/000484283.

11. Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, Maltezos E, Mikhailidis DP. Uric acid and diabetes: is there a link? *Curr Pharm Des.* 2013;19:4930-7. doi: 10.2174/1381612811319270016.
12. Sakata S, Hata J, Honda T, Hirakawa Y, Oishi E, Shibata M, et al. Serum uric acid levels and cardiovascular mortality in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Hypertens Res.* 2020;43:560-8. doi: 10.1038/s41440-019-0390-8.
13. Feig DI, Mazzali M, Kang DH, Nakagawa T, Price K, Kannelis J, et al. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4):69-73. doi: 10.1681/ASN.2005121331.
14. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2018;484:150-63. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.046.
15. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):7-13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
16. Timsans J, Palomäki A, Kauppi M. Gout and Hyperuricemia: A Narrative Review of Their Comorbidities and Clinical Implications. *J Clin Med.* 2024;13(24):7616. doi: 10.3390/jcm13247616.
17. Rai SK, Choi HK, Choi SHJ, Townsend AF, Shojania K, De Vera MA. Key barriers to gout care: a systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1282-92. doi: 10.1093/rheumatology/kex530.
18. Guo Y, Huang H, Chen Y, Shen C, Xu C. Association between circulating cystatin C and hyperuricemia: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2022;41(7):2143-51. doi: 10.1007/s10067-022-06139-6.
19. Akashi N, Kuwabara M, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, et al. Hyperuricemia predicts increased cardiovascular events in patients with chronic coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: A nationwide cohort study from Japan. *Front Cardiovasc Med.* 2023;9:1062894. doi: 10.3389/fcvm.2022.1062894.
20. Liu L, Zhao T, Shan L, Cao L, Zhu X, Xue Y. Estradiol regulates intestinal ABCG2 to promote urate excretion via the PI3K/Akt pathway. *Nutr Metab (Lond).* 2021;18(1):63. doi: 10.1186/s12986-021-00583-y.
21. Virdis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A, et al. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension.* 2020;75(2):302-08. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.
22. Cang Y, Xu S, Zhang J, Ju J, Chen Z, Wang K, et al. Serum Uric Acid Revealed a U-Shaped Relationship With All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality in High Atherosclerosis Risk Patients: The ASSURE Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:641513. doi: 10.3389/fcvm.2021.641513.
23. Masulli M, D'Elia L, Angeli E, Esposito D, Vaccaro O, Giugliano D, et al. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in individuals with type 2 diabetes. *Nutrient.* 2023;15:394.
24. Kikuchi A, Kawamoto R, Ninomiya D, Kumagi T. Hyperuricemia is associated with all-cause mortality among males and females: Findings from a study on Japanese community-dwelling individuals. *Metabol Open.* 2022;14:100186. doi: 10.1016/j.metop.2022.100186.
25. Timsans J, Kauppi JE, Kerola AM, Lehto TM, Kautiainen HJ, Kauppi MJ. Hyperuricaemia-associated all-cause mortality risk effect is increased by non-impaired kidney function - Is renal hyperuricaemia less dangerous? *Eur J Intern Med.* 2024;121:56-62. doi: 10.1016/j.ejim.2023.10.009.
26. Timsans J, Kerola AM, Rantalaiho VM, Hakkarainen KN, Kautiainen HJ, Kauppi MJ. «Metabolic» Type of Hyperuricemia Increases Mortality Mainly by Leading to Premature Death From Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc.* 2024;99(11):1835-7. doi: 10.1016/j.mayocp.2024.07.011.

*Стаття надійшла до редакції 21.01.2025. – Дата першого рішення 27.01.2025. – Стаття подана до друку 19.02.2025*

# Вивчення обізнаності населення з питань імунопрофілактики грипу

Н. О. Прийменко, Т. І. Коваль, В. А. Боднар, О. Г. Марченко, О. М. Ізюмська, В. А. Полторапавлов, А. І. Ваценко, О. І. Здор

Полтавський державний медичний університет

Грип є серйозним захворюванням, яке може спровокувати загострення хронічних захворювань та викликати небезпечні для життя ускладнення, зокрема пневмонію, бронхіт і, в окремих випадках, запалення головного мозку. Найбільш схильні до цих серйозних ускладнень особи, які входять до груп підвищеного ризику, а саме: люди похилого віку – понад 65 років, вагітні, діти, наявність хронічних захворювань.

**Мета дослідження:** аналіз охоплення вакцинацією проти грипу груп ризику в Україні та обізнаності населення щодо специфічної профілактики захворювання.

**Матеріали та методи.** Вивчення рівня обізнаності населення щодо специфічної профілактики грипу, факторів впливу на цей показник проводили серед населення Шишацької об'єднаної територіальної громади в Миргородському районі Полтавської області шляхом опитування 100 респондентів віком від 18 до 76 років (середній вік –  $38,40 \pm 1,38$  року). Серед опитаних було 26 чоловіків та 74 жінки.

Анкетування проводили у вересні-жовтні 2023 року, перед початком епідемічного сезону грипу та ГРВІ 2023/2024, шляхом заповнення респондентами Google Forms, поширеної через мобільні пристрої та соціальні мережі Facebook і Telegram. Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою методів математичної статистики з використанням електронних таблиць Microsoft Excel і програми Statistica 17.0 (StatSoft Inc., США).

**Результати.** Протягом епідемічних сезонів з 2017/2018 по 2022/2023 рівень охоплення щепленнями проти грипу був низьким, вакцинувалося близько 0,5% населення України загалом та 0,9–1,6% осіб із груп медичного та епідемічного ризику.

За результатами опитування встановлено недостатню обізнаність населення Шишацької територіальної громади щодо специфічної профілактики грипу. Четверть (22,0%) респондентів мали «негативне» ставлення до вакцинації, 54,0% мали хибну думку щодо її основного призначення, лише 38,0% вважали її найбільш ефективним методом профілактики ускладнень та 32,0% планували зробити щеплення перед епідемічним сезоном.

Серед осіб віком понад 60 років 62,5% жодного разу не робили щеплення. Водночас 25,0% осіб вважали вакцинацію найбільш ефективним способом профілактики захворювання. Більшість (71,4%) респондентів віком 18–24 роки не визначилися щодо свого ставлення до вакцинації проти грипу і лише 35,0% опитаних обговорювали із сімейним лікарем питання вакцинації проти грипу.

**Висновки.** Рівень охоплення щепленнями проти грипу населення України загалом і груп ризику зокрема протягом епідемічних сезонів з 2017/2018 по 2022/2023 був низьким. Встановлено недостатню обізнаність населення Шишацької територіальної громади у питаннях специфічної профілактики грипу, що свідчить про потребу підвищення якості санітарно-просвітницької роботи та підготовки кваліфікованих кадрів для цього серед медичних працівників. Забезпечення вакциною коштом держави дозволило б змінити своє рішення на користь щеплення 37,0% опитаних.

**Ключові слова:** грип, вакцинація, респонденти, групи ризику, обізнаність населення.

## Study of public awareness of influenza immunoprophylaxis

N. O. Pryimenko, T. I. Koval, V. A. Bodnar, O. G. Marchenko, O. M. Iziumska, V. A. Poltorapavlov, A. I. Vatsenko, O. I. Zdor

Influenza is a serious disease that can provoke exacerbation of chronic diseases and cause life-threatening complications, including pneumonia, bronchitis and, in some cases, inflammation of the brain. The most susceptible to these serious complications are individuals who are in high-risk groups, namely: the elderly persons – over 65 years old, pregnant women, children, and individuals with chronic diseases.

**The objectives:** to analyze the coverage of influenza vaccination of risk groups in Ukraine and the population's awareness of specific disease prevention.

**Materials and methods.** The study of the population awareness level of specific influenza prevention, and its influence factors was conducted among the population in Shyshatsky united territorial community in the Myrhorod district of the Poltava region by surveying 100 respondents aged 18 to 76 years (average age -  $38.40 \pm 1.38$  years). Among the respondents there were 26 men and 74 women.

The survey was conducted in September-October 2023, before the start of the 2023/2024 influenza and acute respiratory viral infection epidemic season, by filling out Google Forms, which were distributed via mobile devices and social networks Facebook and Telegram.

The statistical analysis of the data was carried out using mathematical statistics methods – Microsoft Excel spreadsheets and the Statistica 17.0 program (StatSoft Inc., USA).

**Results.** During the epidemic seasons from 2017/2018 to 2022/2023 the level of influenza vaccination coverage was low, about 0.5% of the population of Ukraine in general and 0.9–1.6% of people from medical and epidemic risk groups were vaccinated. The survey results revealed insufficient awareness of the population of the Shyshak territorial community regarding specific

influenza prevention. A quarter (22.0%) of respondents had a “negative” attitude towards vaccination, 54.0% of persons had a misconception about its main purpose, only 38.0% of individuals considered it the most effective method of preventing complications, and 32.0% of persons planned to get vaccinated before the epidemic season.

Among people over 60 years old, 62.5% had never been vaccinated. At the same time, 25.0% of people considered vaccination the most effective way to prevent the disease. The majority (71.4%) of respondents aged 18–24 years were undecided about their attitude towards influenza vaccination, and only 35.0% of respondents discussed the influenza vaccination with their family doctor.

**Conclusions.** The level of influenza vaccination coverage of the population of Ukraine in general and risk groups in particular during the epidemic seasons from 2017/2018 to 2022/2023 was low. It was established that the population of the Shyshak territorial community is not sufficiently aware of specific influenza prevention issues, which indicates the need to improve the quality of sanitary and educational work and train qualified personnel for this among medical specialists.

Providing the vaccine at the state expense would allow 37.0% of respondents to change their decision in favor of vaccination.

**Keywords:** influenza, vaccination, respondents, risk groups, population awareness.

Грип є однією з найактуальніших інфекцій дихальних шляхів з точки зору невирішених проблем медицини, що обумовлено глобальністю поширення інфекції, періодичністю епідемій та непередбачуваністю виникнення пандемій, постійним видозміненням вірусу, тяжкістю перебігу захворювання та його ускладненнями, значними економічними збитками, яких завдає кожній державі й людині зокрема [1].

За підрахунками ВООЗ, щороку в світі реєструється до 1 млрд випадків грипу, з них 3–5 млн мають тяжкий перебіг, а 290–650 тис випадків завершуються летально [2]. В Україні кількість хворих щорічно сягає 10–14 млн, що становить 95% від усіх зареєстрованих випадків інфекційних захворювань [3].

На сьогоднішнє доведено, що ефективна боротьба з грипом можлива лише шляхом проведення специфічної імунізації, яка є науково обґрунтованою та соціально-виправданою стратегією подолання захворювання [4]. Низький рівень охоплення населення вакцинацією проти грипу в Україні не дозволяє істотно знизити інтенсивність епідемічного процесу та тягар його соціально-економічних наслідків. Вивчення обізнаності населення щодо вакцинації проти грипу та з'ясування проблемних питань дозволить розробити нові стратегії підвищення поінформованості щодо імунізації [5].

**Мета дослідження:** аналіз охоплення вакцинацією проти грипу груп ризику в Україні та обізнаності населення щодо специфічної профілактики захворювання.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективний аналіз охоплення щепленнями проти грипу населення України загалом і груп ризику зокрема, за 6 епідемічних сезонів з 2017/2018 по 2022/2023, проводили за офіційними статистичними даними інформаційних бюлетенів «Заключна інформація щодо підсумків епідемічного сезону з грипу та гострих респіраторних інфекцій», які доступні на сайті ДУ «ЦІЗ МОЗ України» [6].

Інформацію про чисельність населення країни за період аналізу отримували з демографічних щорічників «Населення України» Державної служби статистики України [7].

Обізнаність населення у питаннях специфічної профілактики грипу вивчали серед населення Шишацької об'єднаної територіальної громади в Миргородському районі Полтавської області (персонал Комунального некомерційного підприємства «Шишацька лікарня планового лікування» Шишацької селищної ради Полтавської області, співробітники опорного закладу

«Шишацький ліцей ім. В. І. Вернадського Шишацької селищної ради Полтавської області», інші мешканці громади) шляхом опитування 100 респондентів. Серед опитаних було 26 чоловіків та 74 жінки віком від 18 до 76 років (середній вік –  $38,40 \pm 1,38$  року).

Опитування проводили перед епідемічним сезоном грипу та ГРВІ 2023/2024, у вересні-жовтні 2023 року. Респонденти анонімно заповнювали Google Forms (онлайн-анкетування), розповсюджену через мобільні пристрої та соціальні мережі Facebook і Telegram. Розроблена анкета містила 20 запитань і складалася з двох частин:

- вступної – з інформацією про організацію, що проводить опитування та його мету,
- основної – з питаннями щодо освіти, віку, статі, а також обізнаності опитаних у питаннях специфічної профілактики грипу.

Аналіз відповідей респондентів проводили з урахуванням віку, статі та рівня освіти.

Результати дослідження обробляли методами математичної статистики з використанням електронних таблиць Microsoft Excel і програми Statistica 17.0 (StatSoft Inc., США). Проводили розрахунок абсолютних та відносних величин, середніх арифметичних значень ( $M$ ) та стандартної похибки середнього ( $m$ ) [5].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного аналізу встановлено, що протягом епідемічних сезонів з 2017/2018 по 2022/2023 рівень охоплення щепленнями проти грипу населення України був низьким та істотно не змінювався, вакцинувалося близько 0,5% населення країни (рис. 1).

Такий відсоток охоплення не дозволяв знизити інтенсивність епідемічного процесу грипу. Загальна кількість осіб, віднесених до груп медичного та епідемічного ризику в Україні за даними офіційної статистики [6], в епідемічних сезонах з 2017/2018 по 2022/2023 коливалася в межах від 9,0 до 15,1 млн осіб, з них проти грипу вакцинувалося лише від 0,9% до 1,6% осіб (рис. 2).

Протягом проаналізованих епідемічних сезонів серед пріоритетних груп ризику переважно вакцинувалися особи, що перебували в установах тривалого догляду, та персонал медичних закладів [6].

Відомо, що рівень охоплення вакцинацією населення проти грипу може залежати від низки факторів:

- обмежене завезення вакцин,
- відсутність довіри до вакцинних препаратів,
- необхідність оплати щеплення власним коштом.

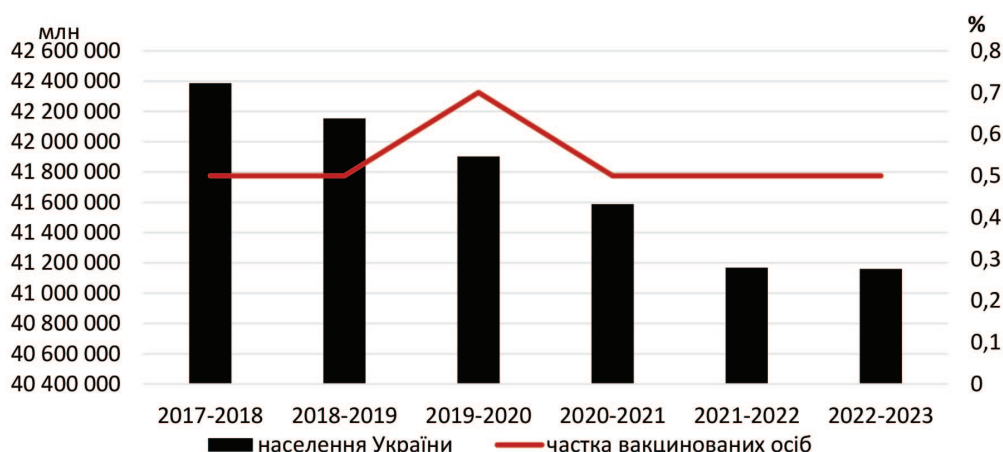


Рис. 1. Охоплення щепленням проти грипу населення України, 6 сезонів

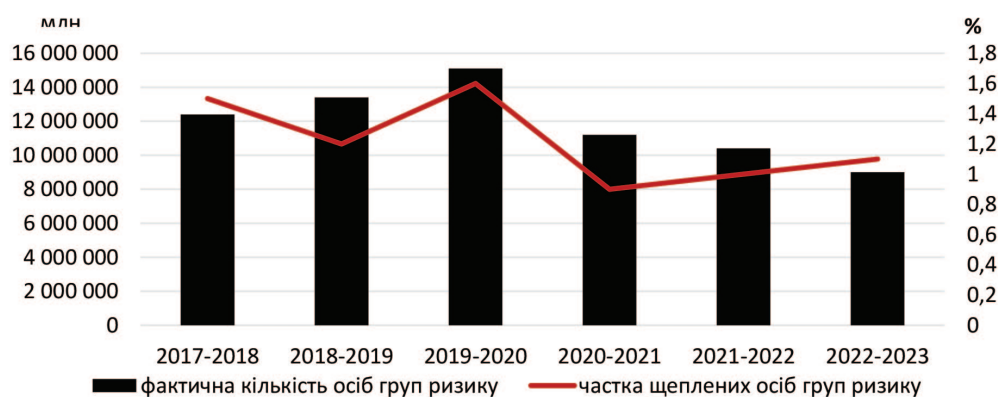


Рис. 2. Охоплення щепленням проти грипу осіб груп ризику, Україна, 6 сезонів

Таблиця 1  
Характеристика респондентів, n=100

| Показник                        | Абс. число (%) |
|---------------------------------|----------------|
| Вік:                            |                |
| 18–24 років                     | 7 (7,0)        |
| 25–44 років                     | 42 (42,0)      |
| 45–59 років                     | 43 (43,0)      |
| 60–75 років                     | 8 (8,0)        |
| Стать:                          |                |
| - чоловіки                      | 26 (26,0)      |
| - жінки                         | 74 (74,0)      |
| Освіта:                         |                |
| - повна середня                 | 11 (11,0)      |
| - професійно-технічна неметична | 17 (17,0)      |
| - професійно-технічна медична   | 39 (39,0)      |
| - вища неметична                | 17 (17,0)      |
| - вища медична                  | 16 (16,0)      |

Тому вивчення рівня обізнаності населення щодо специфічної профілактики грипу та факторів, що можуть впливати на рівень охоплення вакцинацією, стало метою наступного етапу дослідження, що передбачало проведення опитування за допомогою самостійно розробленої анкети.

Характеристика респондентів за віком, статтю та освітою наведена в табл. 1.

За даними табл. 1, серед опитаних переважали 42,0% осіб молодого віку (25–44 роки) та 43,0% осіб

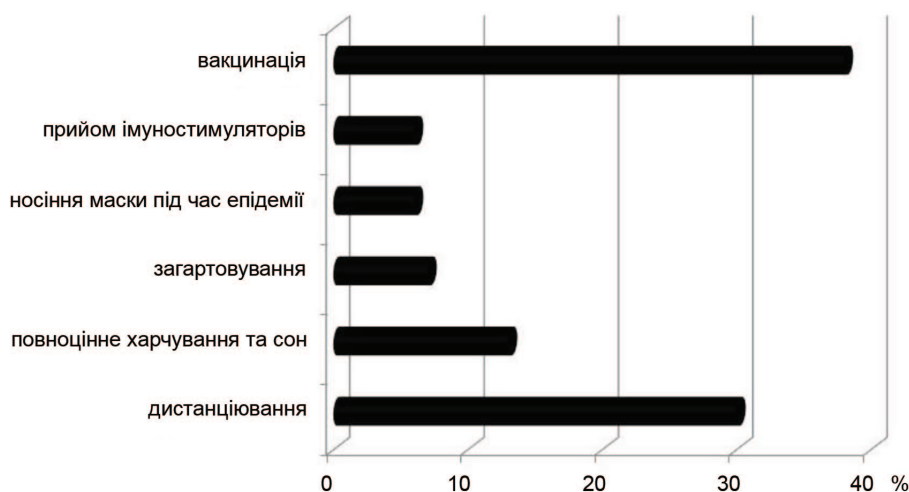
середнього віку (45–59 років). Більшість респондентів становили жінки – 74,0% [5].

За результатами анкетування з'ясувалося, що «позитивно» ставляться до вакцинації проти грипу лише 38,0% респондентів, а 40,0% не визначилися щодо відповіді на це запитання. Більшість (71,4%) серед тих, хто не визначився, були особи віком 18–24 роки, що може свідчити про недостатню їх поінформованість стосовно цього питання. Слід відзначити, що респонденти віком понад 60 років у 50,0% випадків зазначали «негативне» ставлення до специфічної профілактики грипу [5].

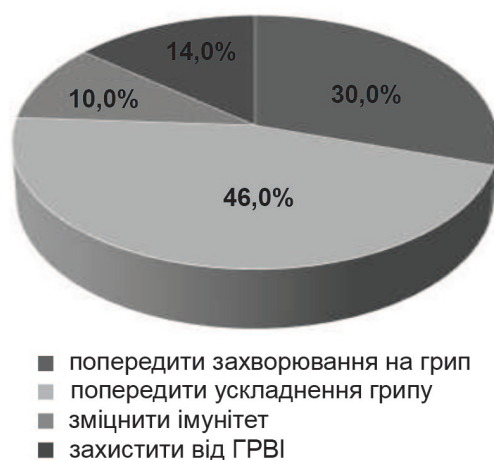
Найбільш ефективними способами профілактики грипу опитані загалом вважали вакцинацію та дистанціювання, перевагу яким надали 38,0% та 30,0% відповідно. Розподіл опитаних за варіантами відповідей наведено на рис. 3.

Детальний аналіз відповідей залежно від віку продемонстрував, що вакцинацію як спосіб профілактики у 2,3–3,4 рази частіше обирали опитані віком 25–44 роки (33,3%) та 45–59 років (48,8%) порівняно з респондентами віком 18–24 роки (14,5%). Натомість вони частіше надавали перевагу іншим способам, зокрема загартовуванню, повноцінному харчуванню та дотриманню дистанції – по 28,6%. Серед осіб віком понад 60 років лише 25,0% вважали вакцинацію найбільш ефективним способом профілактики грипу [5].

Під час аналізу відповідей респондентів залежно від рівня освіти прихильників вакцинації як найбільш



**Рис. 3. Визначення респондентами ефективного способу профілактики грипу**



**Рис. 4. Призначення вакцинації проти грипу**

ефективного способу профілактики грипу очікувано було більше серед осіб з медичною освітою, як професійно-технічною (43,5%), так і вищою (50,0%), з повною середньою – 27,3%, не медичною професійно-технічною – 35,3% та не медичною вищою – 23,5%) [5].

Представляло інтерес вивчення думки респондентів щодо основного призначення вакцинації проти грипу. Частоту обраних відповідей опитаними наведено на рис. 4.

Дані, наведені на рис. 4, свідчать, що більшість (54,0%) респондентів мали хибну думку щодо призначення специфічної профілактики грипу та 46,0% розуміли її основну мету – попередження ускладнень захворювання. Під час аналізу відповідей респондентів залежно від віку з'ясувалося, що більшість осіб віком 45–59 років (53,3%) і 60–75 років (66,7%) правильно розуміють призначення вакцинації, проте серед опитаних віком 18–24 роки таких виявилось лише 14,3%.

Розподіл респондентів за варіантами відповідей залежно від статі відмінностей між чоловіками та жінками не виявив. Водночас опитані з медичною освітою (як вищою, так і професійно-технічною) частіше обирали правильний варіант відповіді щодо призначення вакцинації – 70,6% і 51,3% відповідно (професійно-технічною не медичною – 33,3%, вищою не медичною – 35,3%).

Результати аналізу варіантів відповідей на запитання, що стосувалися попереднього досвіду щеплень проти грипу, продемонстрували розподіл опитаних таким чином: жодного разу не щеплювалися – 55,0%, періодично вакцинувалися – 34,0%, робили це кожного року – 11,0% осіб. Більшість опитаних (18–24 років – 57,1%, 25–44 років – 61,9%, 60–75 роки – 62,5%) у всіх вікових категоріях, окрім осіб 45–59 років (46,5%), не мали попереднього досвіду вакцинації проти грипу, тобто жодного разу не щеплювалися. Серед осіб віком понад 60 років, які входять до групи ризику, щороку вакцинувалися лише 12,5%. Слід відзначити, що жоден з респондентів з вищою не медичною та повною середньою освітою не вказували на наявність регулярних щеплень.

Вакцинуватися перед епідемічним сезоном 2023/2024 бажали загалом 32,0% респондентів, які становили третину в кожній віковій групі, окрім опитаних віком 18–24 років, які не планували вакцинуватися. Найбільший відсоток опитаних, які планували робити щеплення, становили особи з вищою медичною освітою – 62,5% (з повною середньою освітою – 18,2%, професійно-технічною не медичною – 23,5%, професійно-технічною медичною – 28,2% і вищою не медичною – 29,4%) [5].

Причинами відмови респондентів від вакцинації найчастіше були: побоювання побічних ефектів 25,0%, довіра іншим методам профілактики – 17,0% і релігійні переконання – 14% (рис. 5).

Водночас частота причин різнилася залежно від віку опитаних. Для більшості (57,1%) осіб віком 18–24 роки перешкодою для щеплення було побоювання побічних ефектів вакцини (25–44 роки – 21,4%, 45–59 років – 25,6%, 60–75 років – 12,5%). Опитані віком понад 60 років частіше порівняно з іншими відмовлялися від вакцинації з релігійних міркувань – 37,5% (45–59 років – 2,3%, 18–24 років і 25–44 років – по 0,0%).

Результати аналізу відповідей респондентів залежно від рівня освіти свідчать, що більшість осіб (63,5%) із повною середньою освітою відмовлялися від щеплень через побоювання побічних ефектів вакцини, а 20,5% респондентів з професійно-технічною медичною освітою мають більшу довіру до інших методів профілактики. Вартість вакцини була причиною відмови від щеплен-

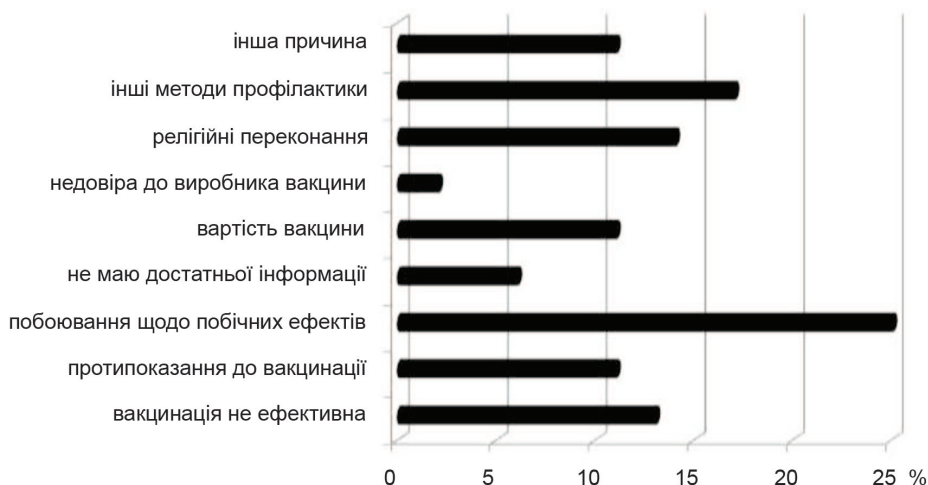


Рис. 5. Частота причин відмови респондентів від вакцинації проти грипу



Рис. 6. Частота відповідей респондентів щодо факторів впливу на їхню думку стосовно вакцинації проти грипу

ня частіше серед осіб з вищою немедичною освітою – 23,5%, вищою медичною – 12,5% і професійно-технічною медичною – 10,2%. При цьому 37,0% опитаних загалом змінили б своє рішення на користь щеплення, якби вакцина проти грипу була надана безкоштовно.

Наступна частина анкети містила запитання для з'ясування найбільш впливових джерел отримання інформації респондентами щодо специфічної профілактики грипу. Так, питання вакцинації обговорювали із сімейним лікарем загалом 35,0% опитаних, що становило третину серед чоловіків та жінок (38,5% і 33,8% відповідно). Частіше це були особи віком 18–24 років (71,4%) і 60–75 років (50,0%), а також респонденти з повною середньою (54,5%) і вищою немедичною освітою (41,2%).

Розподіл відповідей респондентів щодо факторів впливу на їхню думку стосовно вакцинації проти грипу представлений на рис. 6.

Виявилося, що найбільш впливовим джерелом інформації щодо вакцинації респонденти загалом вва-

жали медичних працівників – 56,0%, частіше жінки (60,8%), ніж чоловіки (42,3%). Цей варіант відповіді обирала більшість осіб у вікових категоріях 25–44 роки (66,7%), 45–59 років (51,2%) і старше 60 років (54,0%). Опитані віком 18–24 років переважно (57,1%) джерелом інформації обирали інтернет-ресурси [5].

Отже, незважаючи на активне поширення знань про грип і його профілактику, наявність ефективних вакцин, показники охоплення вакцинацією населення України за період проведеного аналізу залишалися на досить низькому рівні. Особливо негативною була ситуація з охопленням щепленнями груп ризику.

На сьогодні відомо, що близько 20% населення різних країн входить до груп ризику розвитку ускладнень при грипі. За визначенням ВООЗ та Європейського центру профілактики та контролю захворювань (ECDC), вік є основним фактором ризику смерті від грипу, який у 60-річних людей вдесятеро вищий, ніж у 20-річних [9, 10]. Більше 90% смертей, пов'язаних із грипом у Європі та 70–85% у США, припадає на осіб віком 65 років і старше [10, 11]. Крім того, ця вікова група частіше страждає на хронічні захворювання. Протягом останніх епідемічних сезонів 9 із 10 госпіталізованих із грипом мали щонайменше одне хронічне захворювання [12].

Водночас доведено, що в осіб похилого віку вакцинація запобігає тяжкому перебігу та розвитку вторинних ускладнень у 50–60%, смертності внаслідок грипу – у 80% [13]. У низці досліджень встановлено ефективність вакцинації щодо зниження захворюваності на грип і, отже, пов'язаних з ним серцево-судинних ускладнень, зокрема гострого коронарного синдрому, серцевої недостатності, інсульту та смерті від серцево-судинних захворювань [14–16].

Специфічна профілактика продемонструвала свою ефективність і у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, оскільки дозволяє запобігти 38–43% випадків госпіталізацій з приводу діагностованого грипу [17]. У хворих на цукровий діабет вакцинація знижує ризик госпіталізації при грипі на 54%, а смерті від усіх причин – на 58% [18].

Проте серед лікарів загальної практики та медичних фахівців є певні розбіжності думок стосовно ефектив-

ності та безпечності вакцин проти грипу у пацієнтів з хронічними захворюваннями, які можуть бути причиною формування недостатнього рівня захисних антитіл.

Однак результати досліджень продемонстрували задовільний профіль ефективності вакцин проти грипу серед груп ризику [19–22]. Так, наприклад, у метааналізі, опублікованому у 2012 році, оцінювалася ефективність вакцинації проти грипу серед пацієнтів з ослабленим імунітетом. Дослідження продемонструвало, що вакциновані реципієнти трансплантатів, пацієнти з ВІЛ-інфекцією або раком мали значно менші шанси заразитися грипоподібним захворюванням, ніж невакциновані [23].

Отримані результати дослідження свідчать про недостатню обізнаність населення в питаннях специфічної профілактики грипу. Саме тому необхідно вдосконалювати заходи, спрямовані на вирішення проблеми. З цією метою можуть бути запропоновані наступні заходи:

- розширення доступу до вакцин проти грипу шляхом їх фінансування коштом держави (особливо для осіб груп ризику);
- запровадження вакцинації в нетрадиційних місцях (аптеки, торговельні центри, школи, дитячі садки, жіночі консультації, мобільні вакцинальні бригади), які часто відвідує населення, що спростить доступ до отримання щеплення. Позитивний досвід такого методу отриманий в Україні та інших країнах під час пандемії Covid-19;
- запровадження суспільних освітніх програм з трансляцією у засобах масової інформації, метою яких є підвищення рівня обізнаності населення у питаннях безпечності, ефективності вакцинації проти грипу та відповідно рівня довіри до цього методу профілактики;
- проведення на регіональному рівні міждисциплінарних освітніх програм, тренінгів для навчання медичних працівників основам ефективної комунікації з пацієнтами в питаннях специфічної імунізаційної профілактики, зокрема грипу;
- пропозиція медичних працівників пацієнтам щодо

щеплення проти грипу, якщо вакцина доступна, при кожному відвідуванні лікувального закладу, зокрема при плановому візиті чи госпіталізації;

- відкриття гарячої лінії для надання консультативної допомоги населенню з питань грипу та його профілактики.

## ВИСНОВКИ

Рівень охоплення щепленнями проти грипу протягом епідемічних сезонів з 2017/2018 по 2022/2023 був низьким, вакцинувалося близько 0,5% населення України загалом та 0,9–1,6% осіб із груп медичного та епідемічного ризику, що не дозволяло істотно знизити інтенсивність епідемічного процесу грипу та тягар його соціально-економічних наслідків.

Результати дослідження свідчать про недостатню обізнаність населення Шишацької територіальної громади щодо специфічної профілактики грипу. Серед опитаних віком понад 60 років, які входять до групи ризику розвитку ускладнень, 50,0% мали «негативне» ставлення до специфічної профілактики грипу, 62,5% жодного разу не щеплювалися та лише 25,0% вважали вакцинацію найбільш ефективним способом профілактики захворювання.

Більшість (71,4%) респондентів віком 18–24 роки не визначилися щодо свого ставлення до вакцинації проти грипу, що може свідчити про обмеженість знань для формування думки та необхідність проведення інформаційної кампанії із залученням інтернет-ресурсів (соціальні мережі), які використовує ця вікова категорія для пошуку інформації.

Забезпечення вакциною проти грипу за кошти держави дозволило б щонайменше на третину збільшити кількість бажаючих вакцинуватися.

Серед опитаних лише 35,0% обговорювали із сімейним лікарем питання вакцинації проти грипу, що свідчить про необхідність підвищення якості санітарно-просвітницької роботи та підготовки кваліфікованих кадрів для цього серед медичних працівників.

## Відомості про авторів

**Прийменко Наталія Олегівна** – канд. мед. наук, доц., Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* pno.i@ukr.net

ORCID: 0000-0002-8265-1143

**Коваль Тетяна Ігорівна** – д-р мед. наук, проф., Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* kovalti@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2685-8665

**Боднар Вадим Анатолійович** – канд. мед. наук, доц., Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* bodnar.vadym@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1277-9344

**Марченко Олена Геннадіївна** – канд. мед. наук, доц., Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* dr.marchenko.o@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2300-1287

**Ізюмська Олена Михайлівна** – канд. мед. наук, доц., Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* izyumskaya@ukr.net

ORCID: 0000-0002-9480-8988

**Полторапавлов Володимир Анатолійович** – канд. мед. наук, доц., Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* poltorapavlov@gmail.com

ORCID: 0009-0000-5049-1790

**Ваценко Анастасія Ігорівна** – канд. мед. наук, Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* vatsenko.anastasia@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8763-0974

**Здор Олег Іванович** – Полтавський державний медичний університет. *E-mail:* zdoroleg12@gmail.com

ORCID: 0009-0005-7992-8542

## Information about the authors

**Pryimenko Nataliia O.** – MD, PhD, Associate Professor, Poltava State Medical University. *E-mail: pno.i@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-8265-1143

**Koval Tetiana I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Poltava State Medical University. *E-mail: kovalti@ukr.net*  
ORCID: 0000-0003-2685-8665

**Bodnar Vadym A.** – MD, PhD, Associate Professor, Poltava State Medical University. *E-mail: bodnar.vadym@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-1277-9344

**Marchenko Olena G.** – MD, PhD, Associate Professor, Poltava State Medical University. *E-mail: dr.marchenko.o@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-2300-1287

**Iziumska Olena M.** – MD, PhD, Associate Professor, Poltava State Medical University. *E-mail: izyumskaya@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-9480-8988

**Poltorapavlov Volodymyr A.** – MD, PhD, Associate Professor, Poltava State Medical University. *E-mail: poltorapavlov@gmail.com*  
ORCID: 0009-0000-5049-1790

**Vatsenko Anastasiia I.** – MD, PhD, Poltava State Medical University. *E-mail: vatsenko.anastasia@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-8763-0974

**Zdor Oleg I.** – Poltava State Medical University. *E-mail: zdoroleg12@gmail.com*  
ORCID: 0009-0005-7992-8542

## ПОСИЛАННЯ

- Artemchuk O, Dykhanovska T, Rodyna R, Demchyshyna I. Mortality from influenza among the Ukrainian population in 2015-2016 epidemic season. *Acta Infectol.* 2022;5(5):209-12. doi: 10.22141/2312-413x.5.5.2017. 121630.
- World Health Organization. Global Influenza Strategy 2019–2030. Guideline [Internet]. Geneva: WHO; 2019. 34 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515320>.
- Ministry of Health of Ukraine. Acute respiratory infections, including influenza: unified clinical protocol of emergency medical care [Internet]. *Acute Urgent Cond Med Pract.* 2016;2(59):19-25. Available from: <https://urgent.com.ua/ua/archive/2016/2%2859%29/pages-19-25/gostri-respiratorni-infekciyi-v-tomu-chisli-grip->.
- Costantino C, Vitale F. Influenza vaccination in high-risk groups: a revision of existing guidelines and rationale for an evidence-based preventive strategy. *J Prev Med Hyg.* 2016;57(1):E13-8.
- Sypko AS, Priemenko NO, Marchenko OG. Study of population characteristics on influenza immunoprophylaxis. In: *Material Ukr. Sci-Pract Conference with International Participation Poltava Public Health Days.* 2024 May 31; Poltava. Poltava: PDMU; 2024. p. 287-90.
- Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Incidence of influenza and SARS in Ukraine [Internet]. 2024. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/zakhvoryuvannina-grip-ta-grvi-v-ukraini>.
- State Statistics Service of Ukraine. Population of Ukraine [Internet]. Available from: <http://https://www.ukrstat.gov.ua/>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>.
- World Health Organization. Influenza (seasonal) [Internet]. Geneva: WHO; 2018. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- Centers for Disease Control and Prevention. Flu & people 65 years and older [Internet]. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/65over.htm>.
- Cheng Y, Cao X, Cao Z, Xu C, Sun L, Gao Y, et al. Effects of influenza vaccination on the risk of cardiovascular and respiratory diseases and all-cause mortality. *Ageing Res Rev.* 2020;62:101124. doi: 10.1016/j.arr.2020.101124.
- Langer J, Welch VL, Moran MM, Cane A, Lopez SMC, Srivastava A, et al. High Clinical Burden of Influenza Disease in Adults Aged ≥ 65 Years: Can We Do Better? A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 2023;40(4):1601-27. doi: 10.1007/s12325-023-02432-1.
- Hagiwara Y, Harada K, Nealon J, Okumura Y, Kimura T, Chaves SS. Seasonal influenza, its complications and related healthcare resource utilization among people 60 years and older: A descriptive retrospective study in Japan. *PLoS One.* 2022;17(10):e0272795. doi: 10.1371/journal.pone.0272795.
- Carro A. The impact of influenza vaccination on cardiovascular diseases. *Eur Heart J Suppl.* 2023;25:25-30. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac126.
- Behrouzi B, Bhatt DL, Cannon CP, Vardeny O, Lee DS, Solomon SD, et al. Association of Influenza Vaccination With Cardiovascular Risk: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e228873. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.8873.
- Diaz-Arocutipa C, Saucedo-Chinchay J, Mamas MA, Vicent L. Influenza vaccine improves cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2022;47:102311. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102311.
- Martinez-Baz I, Casado I, Navascués A, Portillo ME, Guevara M, Ezpeleta C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and influenza vaccination effect in preventing outpatient and inpatient influenza cases. *Sci Rep.* 2022;12(1):4862. doi: 10.1038/s41598-022-08952-0.
- Modin D, Claggett B, Køber L, Schou M, Jensen JUS, Solomon SD, et al. Influenza Vaccination Is Associated With Reduced Cardiovascular Mortality in Adults With Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Care.* 2020;43(9):2226-33. doi: 10.2337/dc20-0229.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe: overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2012-13 influenza season [Internet]. Stockholm: ECDC; 2015. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/contact-ecdc>.
- Restivo V, Costantino C, Bono S, Maniglia M, Marchese V, Ventura G, et al. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(3):724-35. doi: 10.1080/21645515.2017.1321722.
- Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Schultz-Cherry S, Hudgens M, et al. The antibody response to influenza vaccination is not impaired in type 2 diabetics. *Vaccine.* 2015;33(29):3306-13. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.043.
- Pryimenko NO, Kotelevska TM, Koval TI, Bodnar VA, Syzova LM, Rudenko SS. Efficacy of specific prevention of influenza in individuals with polymorphisms arg753gln of tlr-2, leu412phe of tlr-3, asp299gly of tlr-4 genes. *Wiad Lek.* 2020;73(9 cz. 2):1944-1949.
- Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC; University of Nottingham Influenza and the ImmunoCompromised (UNIC) Study Group; Nguyen-Van-Tam JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis.* 2012;206(8):1250-9. doi: 10.1093/infdis/jis487.

Стаття надійшла до редакції 23.10.2024. – Дата першого рішення 28.10.2024. – Стаття подана до друку 30.11.2024

# Дослідження зв'язку рівнів уромодуліну з нормальними значеннями сечової кислоти

Л. Д. Денова, С. В. Кушніренко

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

Відомо, що екскреція уромодуліну (Umod) пов'язана із фракційними екскреціями сечової кислоти (UrAc), хлориду та натрію (маркерами об'ємного перевантаження). Проте на сьогодні ще не до кінця з'ясований зв'язок між Umod і UrAc крові (sUrAc).

**Мета дослідження:** аналіз зв'язку між рівнями sUrAc і Umod та оцінювання впливу sUrAc на Umod у моделі Umod-sUrAc. **Матеріали та методи.** У 2021–2023 рр. у ТОВ «ВЕТА-ПЛЮС» та КДЦ Броварської багатопрофільної клінічної лікарні, що є клінічними базами кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, було проведено дослідження ROLUNT (uROmoduLin, UbiquinoNe, glutaThione). У дослідження увійшли 89 пацієнтів віком від 18 до 64 років з рівнем sUrAc менше 360 мкмоль/л, а саме: 63 пацієнта мали хронічну хворобу нирок (ХХН) 1–3 стадії, 26 пацієнтів – без ознак ХХН і/або гострого пошкодження нирок. **Результати.** Аналіз обстеження пацієнтів і коефіцієнт кореляції Спірмена продемонстрував значний позитивний зв'язок між фракційною екскрецією Umod (FeUmod) та індексом альбумін сечі (uAlb)/креатинін сечі (uCrea), сечовий Umod (uUmod)/uCrea, сечовиною крові (sUrea), азотом сечовини (BUN), креатиніном крові (sCrea), індексом ризику розвитку термінальної стадії ХХН через 2 роки (QxMD2) та через 5 років (QxMD5); між uAlb/uUmod та віком, uAlb, uAlb/uCrea, QxMD2, QxMD5; між uUmod та добовим uUmod (uUmod24), uUmod/сироватковим Umod (sUmod); між uUmod24 та uUmod/sUmod, uUmod/рШКФ за формулою СКД-ЕПІ (рШКФckd); між uUmod/uCrea та uUmod/рШКФckd, uAlb/uCrea; між uUmod/рШКФckd та uUmod24, QxMD2, QxMD5, uUmod/uCrea.

**Висновки.** Результати дослідження свідчать про складні взаємозв'язки між Umod і UrAc, що можуть впливати на стан здоров'я пацієнтів із ХХН. Відсутність кореляції між Umod та UrAc вказує на незалежні механізми регуляції цих показників.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, ультразвукове дослідження нирок, сечова кислота, уромодулін.

## Study of the relationship of uromodulin levels with normal values of uric acid

L. D. Denova, S. V. Kushnirenko

It is known that uromodulin excretion (Umod) is associated with fractional excretions of uric acid (UrAc), chloride and sodium (markers of volume overload). However, the relationship between Umod and blood UrAc (sUrAc) is not yet fully determined.

**The objective:** to analyze the relationship between sUrAc and Umod levels and assessment of the influence of sUrAc on Umod in the Umod-sUrAc model.

**Materials and methods.** In 2021–2023 the ROLUNT (uROmoduLin, UbiquinoNe, glutaThione) study was conducted at LLC “VETA-PLUS” and the CDC of the Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, which are the clinical bases of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy of the Shupyk National University of Healthcare of Ukraine.

The study included 89 patients aged 18 to 64 years with a sUrAc level less than 360 μmol/l, namely: 63 patients had chronic kidney disease (CKD) stages 1–3, 26 patients without signs of CKD and/or acute kidney injury.

**Results.** The analysis of patient examinations and Spearman correlation results demonstrated a significant positive relationship between fractional excretion of Umod (FeUmod) and the index of urine albumin (uAlb)/urine creatinine (uCrea), urinary Umod (uUmod)/uCrea, blood urea (sUrea), urea nitrogen (BUN), blood creatinine (sCrea), risk index of development of terminal stage of CKD after 2 years (QxMD2) and after 5 years (QxMD5); between uAlb/uUmod and age, uAlb, uAlb/uCrea, QxMD2, QxMD5; between uUmod and daily uUmod (uUmod24), uUmod/serum Umod (sUmod); between uUmod24 and uUmod/sUmod, uUmod/eGFR according to the CKD-EPI formula (eGFRckd); between uUmod/uCrea and uUmod/rGFRckd, uAlb/uCrea; between uUmod/rGFRckd and uUmod24, QxMD2, QxMD5, uUmod/uCrea.

**Conclusions.** The results of the study indicate the complex relationships between Umod and UrAc, which may affect the health status of patients with CKD. The lack of correlation between Umod and UrAc indicates independent mechanisms of regulation of these indicators.

**Keywords:** chronic kidney disease, ultrasound examination of kidneys, uric acid, uromodulin.

Відомо, що uUmod – це зазвичай найрозповсюдженіший білок у протеомі сечі і найпоширеніша форма серед інших форм Umod [1, 2]. Наприклад, концентрація uUmod майже у 100–300 разів більше рівня sUmod [3]. uUmod секретується у вигляді високомолекулярного полімеру (фібрилярна матриця), що може мати гелеподібну структуру [1, 4].

### Особливості біосинтезу Umod

Umod – протеїн масою 90 кДа – білок-попередник, до складу якого входить 640 амінокислот, котрансляційно транслюється в ендоплазматичний ретикулум (ER), після чого сигнальний пептид видаляється, а сам білок глікозується на 7 із 8 потенційних сайтів N-зв'язаного глікозилювання з утворенням дисуль-

фідних зв'язків і додаванням попередньо сформованого якоря глікозилфосфатиділінозитол (GPI) на його С-кінці (ймовірно на S614) [1, 5].

Потім Umod, який пов'язаний з мембраною, транспортуються в апарат Гольджі, де відбувається відсічення глікан, що мають великий вміст маноз, і додавання складних глікан. Зрілі глікани з якорем GPI є сортувальними сигналами, які беруть участь у спрямуванні білка зазвичай до апікальної мембрани епітеліальних клітин TAL [1, 2]. У комплексі Гольджі відбувається модифікація всіх гліканових ланцюгів до складних поліантних вуглеводів, які мають кінцеві сіалові кислоти, за винятком N274, який зберігає високоманозний фрагмент [1].

Гепсин порушує гідрофобну взаємодію між внутрішньою гідрофобною ділянкою (гідрофобний мотив, який розташовується у домені ZP) та зовнішньою гідрофобною ділянкою (інший гідрофобний мотив, який розташовується між доменом ZP і якірним сайтом GPI), створюючи здатний до полімеризації мономер, який згодом збирається в полімерні філаменти. Значна кількість залишків цистеїну (48,7% умісту амінокислот), які беруть участь в утворенні внутрішньомолекулярних дисульфідних містків, впливає на швидкість дозрівання Umod [1].

Окрім класичного апікального націлювання наявне ще базолатеральне [1, 2]. Базолатерально відсортований Umod вивільняється в інтерстиції, звідки потрапляє в кровотік [1, 2]. sUmod є переважно мономірним і невідомо чому не полімеризується. Можливо, відповідь криється в його низькій концентрації в сироватці крові порівняно із сечею (20–50 нг/мл проти 20–50 мкг/мл відповідно) [1]. Є ще й інші пояснення, а саме: альтернативний сайт розщеплення на С-кінці, який зберігає послідовність зовнішньої гідрофобної ділянки і тим самим перешкоджає агрегації домену ZP [1].

При нормальній функції нирок, екскреція uUmod відбувається приблизно зі швидкістю 30–60 мг/день [1].

uUmod багатфункціональний, наприклад, він запобігає випадінню кристалів фосфату кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) та оксалату [3, 5, 6], захищає уроепітелій від інфекцій сечовивідних шляхів (ICBII), регулює ниркову реабсорбцію  $\text{Ca}^{2+}$  і магній ( $\text{Mg}^{2+}$ ) у дистальних звивистих і сполучних каналах [2, 3, 5]. Також uUmod сприяє зниженню в сечі рівня  $\text{Ca}^{2+}$  та виведенню  $\text{Mg}^{2+}$  [3, 5].

У пацієнтів із ХХН вищий ризик розвитку ниркової недостатності і/або швидке прогресування ХХН асоціюються з нижчими рівнями uUmod [3, 7]. Тому uUmod може бути біомаркером не тільки для оцінювання маси нефронів, а й тубулоінтерстиціального фіброзу нирок [1, 3, 8–10].

Невелика кількість Umod, яка потрапляє в кровообіг, має діапазон близько 30–500 нг/мл [1, 4].

Під час огляду досліджень маємо дані, що концентрація sUmod знижується внаслідок гострого пошкодження нирок, але після відновлення збільшення рівня sUmod, а не uUmod, що пояснюється перенаправленням Umod від апікальної до базолатеральної мембрани [3, 6].

Останні дослідження демонструють тісний зв'язок sUmod з розвитком цукрового діабету та порушенням метаболізму глюкози (Glu) [1, 3, 11].

Наразі відомо, що у людей похилого віку та у пацієнтів із ХХН нижчий ризик серцево-судинних подій

і загальної смертності асоціюється з більшою концентрацією sUmod [2, 3, 8].

Тому sUmod можна використовувати як біомаркер функції, маси та цілісності каналців нирок [1–4, 8].

**Мета дослідження:** аналіз зв'язку між рівнями sUrAc та Umod.

**Дизайн дослідження.** У період з листопада 2021 року по лютий 2023 року у ТОВ «БЕТА-ПЛЮС» та КДЦ Броварської багатопрофільної клінічної лікарні, що є клінічними базами кафедри нефрології, та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, було проведено дослідження ROLUNT (uROModuLin, UbiquinoNe, glutaThione), в якому взяли участь 89 пацієнтів з рівнем sUrAc менше 360 мкмоль/л [12].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

*Критерії включення у дослідження:*

- наявність ХХН 1–3 стадії або без ознак ХХН і/або гострого пошкодження нирок,
- наявність необхідних результатів лабораторно-інструментальних обстежень,
- вік пацієнтів від 18 до 64 років,
- згода пацієнта на участь у дослідженні,
- здатність до адекватної співпраці у процесі дослідження [12].

*Критерії виключення з дослідження ROLUNT:*

- відмова пацієнта,
- психічні розлади,
- декомпенсація хронічних захворювань,
- гострі невідкладні стани,
- тяжкі захворювання печінки,
- онкологія [12].

Усі пацієнти власноруч підписали інформовані згоди на участь у дослідженні, всі дані дослідження були знеособлені.

Сформована група пацієнтів (n=89) з рівнем sUrAc менше 360 мкмоль/л: 63 пацієнта мають хронічну хворобу нирок (ХХН) 1–3 стадії, 26 пацієнтів – без ознак ХХН і/або гострого пошкодження нирок, проведено одномоментне поперечне дослідження.

Усі пацієнти обстежені лабораторно. Загальноклінічні та біохімічні лабораторні дослідження виконували в лабораторії ТОВ «БЕТА-ПЛЮС» на автоматизованому біохімічному аналізаторі XL 180 (Erba diagnostics Mannheim) за стандартною методикою на підставі ліцензії МОЗ на медичну практику № 637 від 01.10.2015 р.

Забір крові для дослідження проводили натщесерце о 09:00 годині ранку, забір сечі і доставлення в лабораторію здійснювався пацієнтами самостійно згідно із загальноприйнятими вимогами.

У пацієнтів досліджувались наступні показники: стать, вік, окружність талії (Окр. талії), uUmod, uUmod24, uAlb, uCrea, sUmod, sCrea, sUrAc, глікований гемоглобін (HbA1c), Glu, sUrea, BUN, загальний холестерин (sChol), ліпопротеїди високої щільності (HDL), ліпопротеїди низької щільності (LDL), ліпопротеїди дуже низької щільності (VLDL), тригліцериди (sTrig), систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), довжина (Довж), товщина (Товщ), ширина (Шир) нирок, Товщ паренхіми (ТП), Довж, Товщ, Шир ниркового синусу (син) нирок, індекс резистентності (IR) a. renalis.

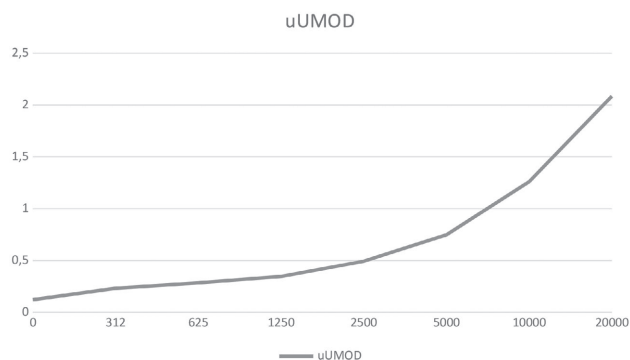


Рис. 1. Стандартна крива uUmod [12]

Були розраховані похідні показники, а саме: індекс маси тіла (ІМТ),  $uAlb/uUmod$ ,  $uAlb/uCrea$ ,  $uUmod/uCrea$ ,  $uUmod/sUmod$ ,  $uUmod/pIIIK\Phi_{CKD}$ ,  $FeUmod$ ,  $BUN/sCrea$ ,  $sUrea/sCrea$ ,  $pIIIK\Phi_{CKD}$ ,  $pIIIK\Phi_{MDRD}$ ,  $pIIIK\Phi_{C-G}$ , індекс атерогенності плазми (АІР), індекс вісцерального ожиріння (ІВО), відсоток жирової тканини (%ЖТ), загальний об'єм (Об'єм заг), об'єм син і об'єм паренхіми (Об'єм пар) нирок, маса (М) нирки, структурний індекс (СІ) нирки, індекс Чарслона (Іч),  $QxMD2$ ,  $QxMD5$ .

Рівень  $uUmod$  вимірювали за допомогою фотометра при довжині хвилі 450 нм і еталонній довжині хвилі 620 нм. Дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі RT-6100 (Rayto Life And Analytical Sciences Co., Ltd., Китайська Народна Республіка) [12]. Приклад стандартної кривої наведено на рис. 1.

Ультразвукове дослідження (УЗД) нирок проводили у ТОВ «ВЕТА-ПЛЮС», яке є клінічною базою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, на стаціонарному УЗ апараті Toshiba (Canon) Aplio 300 (Японія) з конвексним датчиком Toshiba PVT-375BT (3,75 МГц).

У пацієнтів досліджувались наступні показники: Довж правої нирки (ПН), Товщ ПН, Шир ПН, Об'єм заг ПН, Довж син ПН, Товщ син ПН, Шир син ПН, Об'єм син ПН, Об'єм пар ПН, IR a. renalis ПН, Довж лівої нирки (ЛН), Товщ ЛН, Шир ЛН, Об'єм заг ЛН, Довж син ЛН, Товщ син ЛН, Шир син ЛН, Об'єм син ЛН, Об'єм заг ЛН, IR a. renalis ЛН.

Для оцінювання розподілу даних для вибірки ( $n > 50$ ) використовували критерій Колмогорова-Смирнова, для вибірки ( $n < 50$ ) – критерій Шапіро-Уїлка. Дані з нормальним розподілом були представлені як середнє  $\pm$  стандартне відхилення (дані представлені як  $M \pm SD$ ) з даними, розподіл яких відрізнявся від ненормального – медіана (нижній кuartиль, верхній кuartиль) (дані представлені як  $Me(Q2)$  ( $Q1$ ,  $Q3$ )).

Лінійну регресію проводили із залежною змінною та незалежними змінними. Кореляційний аналіз і аналіз множинної регресії проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона, якщо дані були з нормальним розподілом, з даними, розподіл яких відрізнявся від нормального, – за коефіцієнтом кореляції Спірмена ( $r$ ). Р-значення  $< 0,05$  вважалося статистично значущим.

Математичний аналіз і статистичне оброблення результатів здійснювали за допомогою програм MINITAB STATISTICAL SOFTWARE, JAMOVI 2.6.13.0 та STATISTIC KINGDOM.

Дослідження було схвалено комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Під час проведення дослідження ROLUNT дотримувались правил безпеки для збереження життя, здоров'я і прав пацієнтів, морально-етичних норм і канонів людської гідності згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.)), основних положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Етичного кодексу вченого України (2009) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012) [12].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 наведено розподіл пацієнтів за віком. Середній вік пацієнтів становив 46–47 року, чоловіків – 31 (34,83%), жінок – 58 (65,17%).

На рис. 2 наведено структуру ХХН, переважну більшість якої становили:

- тубулоінтерстиціальний нефрит невстановленої етіології – 18 (20,22%) пацієнтів,
- гіпертензивна нефропатія – 16 (17,98%) пацієнтів,
- діабетична нефропатія – 13 (14,61%) пацієнтів,
- сечокам'яна хвороба (СКХ) та хронічна інфекція сечовивідних шляхів (ІСВШ) – по 7 пацієнтів (7,87%),
- подагрична нефропатія та полікістоз нирок – по 1 пацієнту (1,12%),
- відсутність ознак ХХН – 26 (29,21%) пацієнтів.

На рис. 3 наведено виявлені під час проведення УЗД нирок знахідки: сечосольовий діатез – у 41 (46,07%) пацієнтів, нефролітіаз – у 7 (7,865%), кісти нирок – 19 (21,35%), ангиоліптома – у 15 (16,85%), дрібні гіперехогенні вклучення (кальцифікати, склероз паренхіми) тощо – у 7 (7,865%) хворих.

Середні значення  $uUmod$ ,  $uUmod24$ ,  $sUmod$  та  $sUrAc$  групи ( $n = 89$ ) становили 25, 52, 62, 48, 49, 69, 274 відповідно (рис. 4–7).

Результати кореляції Спірмена продемонстрували, що в групі ( $n = 89$ ) наявний значний великий позитивний зв'язок: між  $FeUmod$  та  $uAlb/uCrea$ ,  $uUmod/uCrea$ ,  $sUrea$ ,  $BUN$ ,  $sCrea$ ,  $QxMD2$ ,  $QxMD5$ ; між  $uAlb/uUmod$  та вік,  $uAlb$ ,  $uAlb/uCrea$ ,  $QxMD2$ ,  $QxMD5$ ; між  $uUmod$  та  $uUmod24$ ,  $uUmod/sUmod$ ; між  $uUmod24$  та  $uUmod/sUmod$ ,  $uUmod/pIIIK\Phi_{CKD}$ ; між  $uUmod/uCrea$  та  $uUmod/pIIIK\Phi_{CKD}$ ,  $uAlb/uCrea$ ; між  $uUmod/pIIIK\Phi_{CKD}$  та  $uUmod24$ ,  $QxMD2$ ,  $QxMD5$ ,  $uUmod/uCrea$ .

Таблиця 1

### Розподіл пацієнтів за віком\*

| Вік                    | Чоловіки, n (%) | Жінки, n (%) | Усього, n (%) |
|------------------------|-----------------|--------------|---------------|
| Молодий (25–45 років)  | 12 (13,48%)     | 20 (22,47%)  | 32 (35,95)    |
| Середній (46–65 років) | 19 (21,35%)     | 38 (42,7%)   | 57 (64,05)    |
| Усього                 | 31 (34,83%)     | 58 (65,17%)  | 89 (100,00)   |

Примітка. \*Згідно з віковою класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я.



Рис. 2. Питова вага пацієнтів залежно від діагнозу ХХН



Рис. 3. Розподіл УЗД знахідок у пацієнтів (n = 123)

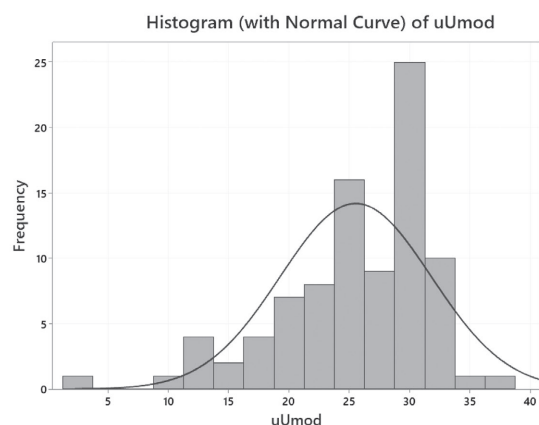


Рис. 4. Частота значень uUmod у пацієнтів групи (n = 89)

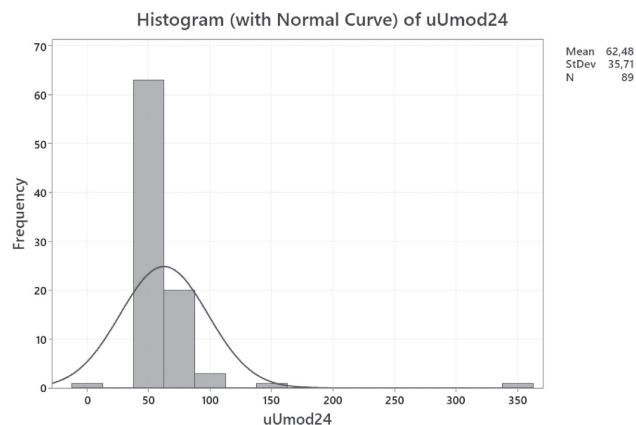


Рис. 5. Частота значень uUmod24 у пацієнтів групи (n = 89)

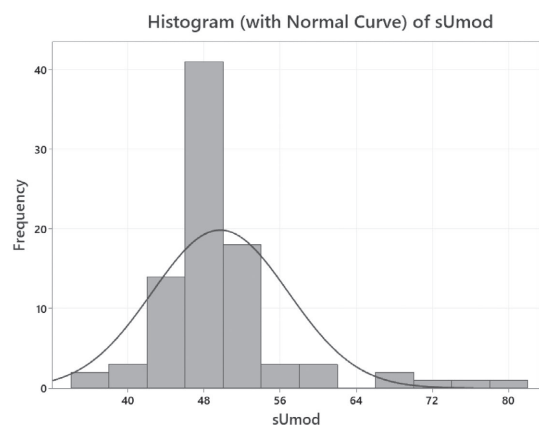


Рис. 6. Частота значень sUmod у пацієнтів групи (n = 89)

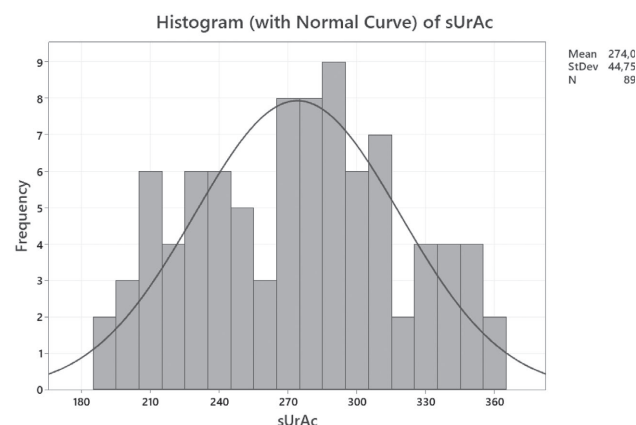


Рис. 7. Частота значень sUrAc у пацієнтів групи (n = 89)

Виявлено значний великий негативний зв'язок: між FeUmod та uCrea, рІПКФсkd, рІПКФmdrd, рІПКФс-g; між uAlb/uUmod та рІПКФсkd; між uUmod/uCrea та рІПКФmdrd, стать, uCrea; між uUmod/рІПКФсkd та рІПКФсkd, рІПКФmdrd.

Результати кореляції Пірсона продемонстрували, що в групі (n = 89) існує значний середній позитивний зв'язок: вік, sChol, LDL, AIP,%ЖТ; значний малий позитивний зв'язок: uAlb, uAlb/uCrea, uAlb/uUmod, FeUmod, VLDL, IBO, HbA1c (табл. 2–10).

Регресійний аналіз у групі пацієнтів свідчить про наявність:

- дуже сильного прямого зв'язку між uUmod/sUmod і uUmod (табл. 11, рис. 8);

- слабого прямого зв'язку між uUmod24 і uUmod, між uCrea і uUmod, між uUmod/uCrea та uUmod, між uUmod/рІПКФсkd і uUmod (табл. 11, рис. 9–11);
- помірної зворотної залежності між uAlb/uCrea і uUmod, між uAlb/uUmod і uUmod, між FeUmod і uUmod (табл. 11, рис. 12, 13);
- слабкої зворотної залежності між sCrea та uUmod, між Іс і uUmod, між QxMD2 і uUmod, між QxMD5 і uUmod, між sChol та uUmod, між LDL та uUmod, між VLDL та uUmod, між sTrig і uUmod, між HbA1c і uUmod, між Glu та uUmod (див. табл. 11).

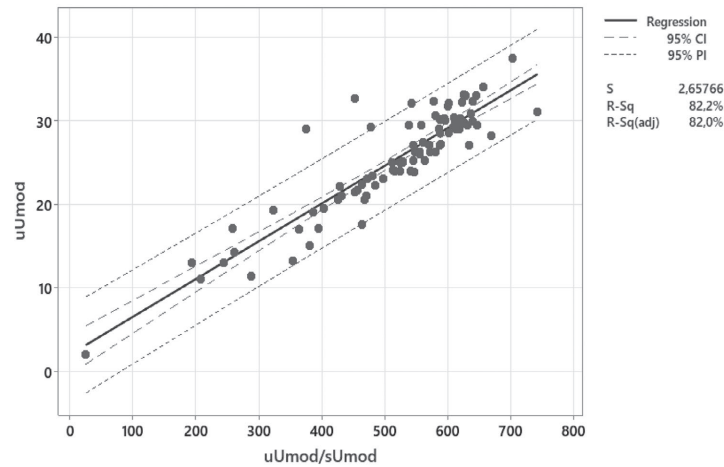


Рис. 8. Графік регресії між  $uUmod$  і  $uUmod/sUmod$  у групі ( $n = 89$ )

Таблиця 2

Кореляція  $FeUmod$  з іншими показниками у групі ( $n = 89$ )

| Показник        | $r$ Спірмена | $p$        | 95%ДІ[ $r$ ]         | $r^2$   | T        |
|-----------------|--------------|------------|----------------------|---------|----------|
| Стать           | -0,3984      | 0,0001102  | [-0,5679, -0,1965]   | 0,1587  | -4,0518  |
| Вік             | 0,3268       | 0,001771   | [0,1187, 0,5074]     | 0,1068  | 3,2258   |
| $uAlb$          | 0,2633       | 0,01267    | [0,05158, 0,4523]    | 0,06932 | 2,5456   |
| $uCrea$         | -0,9388      | 4.89e-42   | [-0,963, -0,8997]    | 0,8813  | -25,4207 |
| $uAlb/uCrea$    | 0,7785       | 0          | [0,6623, 0,8581]     | 0,6061  | 11,5698  |
| $uAlb/uUmod$    | 0,365        | 0,0004373  | [0,1599, 0,5399]     | 0,1332  | 3,6564   |
| $uUmod/uCrea$   | 0,7724       | 0          | [0,6539, 0,8539]     | 0,5966  | 11,3443  |
| $uUmod/sUmod$   | -0,2183      | 0,03987    | [-0,4126, -0,004991] | 0,04765 | -2,0864  |
| $uUmod/pШКФСКД$ | 0,4257       | 0,00003198 | [0,2268, 0,5905]     | 0,1812  | 4,3881   |
| $sChol$         | 0,2297       | 0,03034    | [0,01676, 0,4228]    | 0,05277 | 2.2016   |
| ІВО             | 0,2831       | 0,007173   | [0,07239, 0,4697]    | 0,08017 | 2,7537   |
| %ЖТ             | 0,4222       | 0,00003772 | [0,2229, 0,5876]     | 0,1782  | 4,344    |
| Glu             | 0,2113       | 0,04686    | [-0,00219, 0,4063]   | 0,04464 | 2,0163   |
| $sUrea$         | 0,6435       | 1.035e-11  | [0,4844, 0,7614]     | 0,4141  | 7,842    |
| BUN             | 0,6435       | 1.035e-11  | [0,4844, 0,7614]     | 0,4141  | 7,842    |
| $sCrea$         | 0,5209       | 1.663e-7   | [0,3357, 0,6674]     | 0,2714  | 5,6923   |
| $BUN/sCrea$     | 0,314        | 0,00273    | [0,105, 0,4964]      | 0,0986  | 3,0849   |
| $sUrea/sCrea$   | 0,314        | 0,00273    | [0,105, 0,4964]      | 0,0986  | 3,0849   |
| $pШКФсkd$       | -0,778       | 2.976e-19  | [-0,8578, -0,6616]   | 0,6053  | -11,5512 |
| $pШКФmdrd$      | -0,796       | 1.149e-20  | [-0,8701, -0,6867]   | 0,6336  | -12,2651 |
| $pШКФс-g$       | -0,6568      | 2.768e-12  | [-0,7713, -0,5011]   | 0,4314  | -8,1241  |
| ТП ПН           | -0,2596      | 0,01403    | [-0,4491, -0,0477]   | 0,06737 | -2,507   |
| СІ ПН           | -0,236       | 0,02598    | [-0,4283, -0,02323]  | 0,05569 | -2,2652  |
| Об'єм пар ПН    | -0,2605      | 0,01368    | [-0,4499, -0,04868]  | 0,06787 | -2,5168  |
| ТП ЛН           | -0,2643      | 0,01234    | [-0,4532, -0,05259]  | 0,06983 | -2,5557  |
| Іс              | 0,3051       | 0,00365    | [0,09554, 0,4887]    | 0,09306 | 2,9879   |
| $QxMD2$         | 0,672        | 5.642e-13  | [0,5205, 0,7824]     | 0,4515  | 8,4628   |
| $QxMD5$         | 0,7176       | 2.442e-15  | [0,58, 0,8155]       | 0,515   | 9,6119   |

Примітки:  $r$  Спірмена – коефіцієнт кореляції рангу Спірмена;  $p$  – статистична достовірність; 95%ДІ[ $r$ ] – 95% довірчий інтервал коефіцієнту кореляції рангу Спірмена;  $r^2$  – коефіцієнт детермінації; T – показник Т-тесту.

Таблиця 3

Кореляція sUrAc з іншими показниками у групі (n = 89)

| Показник   | r Пірсона | p           | 95%ДІ[r]           | r <sup>2</sup> | T      |
|------------|-----------|-------------|--------------------|----------------|--------|
| вік        | 0,4357    | 0,00001981  | [0,2501, 0,5904]   | 0,1898         | 4,5145 |
| uAlb       | 0,2605    | 0,01367     | [0,05528, 0,4447]  | 0,06788        | 2,517  |
| uAlb/uCrea | 0,2841    | 0,006973    | [0,08061, 0,4649]  | 0,08071        | 2,7638 |
| uAlb/uUmod | 0,2176    | 0,04049     | [0,009822, 0,4074] | 0,04736        | 2,0798 |
| FeUmod     | 0,2565    | 0,01525     | [0,05096, 0,4412]  | 0,06579        | 2,4752 |
| sChol      | 0,4322    | 0,00002347  | [0,2461, 0,5875]   | 0,1868         | 4,47   |
| LDL        | 0,4537    | 0,000007977 | [0,2711, 0,6048]   | 0,2059         | 4,7493 |
| VLDL       | 0,2117    | 0,0464      | [0,00362, 0,4022]  | 0,04482        | 2,0206 |
| sTrig      | 0,211     | 0,04721     | [0,002827, 0,4016] | 0,0445         | 2,013  |
| AIP        | 0,4216    | 0,00003883  | [0,2338, 0,579]    | 0,1777         | 4,3363 |
| IBO        | 0,2801    | 0,007858    | [0,07625, 0,4614]  | 0,07843        | 2,7211 |
| %ЖТ        | 0,4292    | 0,00002702  | [0,2427, 0,5852]   | 0,1842         | 4,4328 |
| HbA1c      | 0,2245    | 0,03443     | [0,01703, 0,4134]  | 0,0504         | 2,1488 |

Таблиця 4

Кореляція uAlb/uUmod з іншими показниками у групі (n = 89)

| Показник     | r Спірмена | p           | 95%ДІ[r]            | r <sup>2</sup> | T       |
|--------------|------------|-------------|---------------------|----------------|---------|
| Вік          | 0,5521     | 2,044e-8    | [0,3725, 0,6918]    | 0,3048         | 6,1759  |
| uUmod        | -0,4059    | 0,00007921  | [-0,5742, -0,2048]  | 0,1648         | -4,143  |
| uUmod24      | -0,3162    | 0,00254     | [-0,4983, -0,1074]  | 0,09997        | -3,1087 |
| uAlb         | 0,8745     | 0           | [0,8004, 0,9222]    | 0,7647         | 16,8139 |
| uCrea        | -0,2367    | 0,02554     | [-0,4289, -0,02395] | 0,05602        | -2,2722 |
| uAlb/uCrea   | 0,7599     | 0           | [0,6368, 0,8453]    | 0,5775         | 10,9052 |
| uUmod/sUmod  | -0,4403    | 0,00001578  | [-0,6025, -0,2431]  | 0,1938         | -4,5737 |
| FeUmo        | 0,365      | 0,0004373   | [0,1599, 0,5399]    | 0,1332         | 3,6564  |
| sChol        | 0,4189     | 0,00004403  | [0,2192, 0,5849]    | 0,1755         | 4,3026  |
| LDL          | 0,3699     | 0,0003601   | [0,1652, 0,544]     | 0,1368         | 3,7136  |
| VLDL         | 0,3726     | 0,0003233   | [0,1682, 0,5463]    | 0,1388         | 3,7451  |
| sTrig        | 0,3751     | 0,0002922   | [0,1709, 0,5484]    | 0,1407         | 3,7746  |
| %ЖТ          | 0,4012     | 0,00009763  | [0,1996, 0,5702]    | 0,161          | 4,0853  |
| HbA1c        | 0,3035     | 0,003837    | [0,09388, 0,4874]   | 0,09211        | 2,971   |
| Glu          | 0,2721     | 0,009883    | [0,06083, 0,4601]   | 0,07406        | 2,6378  |
| sUrAc        | 0,3135     | 0,002775    | [0,1045, 0,496]     | 0,09829        | 3,0795  |
| sUrea        | 0,3526     | 0,0007025   | [0,1464, 0,5294]    | 0,1243         | 3,5142  |
| BUN          | 0,3526     | 0,0007025   | [0,1464, 0,5294]    | 0,1243         | 3,5142  |
| sCrea        | 0,3759     | 0,0002835   | [0,1718, 0,549]     | 0,1413         | 3,7834  |
| pШКФckd      | -0,5437    | 3,666e-8    | [-0,6853, -0,3625]  | 0,2956         | -6,0426 |
| pШКФmdrd     | -0,4646    | 0,000004498 | [-0,6223, -0,2707]  | 0,2159         | -4,8942 |
| pШКФс-g      | -0,3235    | 0,001987    | [-0,5046, -0,1152]  | 0,1046         | -3,1887 |
| ДАТ          | 0,2744     | 0,00926     | [0,06321, 0,4621]   | 0,0753         | 2,6617  |
| САТ          | 0,2593     | 0,01412     | [0,04745, 0,4489]   | 0,06725        | 2,5046  |
| ТП ПН        | -0,4928    | 9,313e-7    | [-0,645, -0,3029]   | 0,2428         | -5,2822 |
| Шир син ПН   | 0,2322     | 0,02855     | [0,01931, 0,4249]   | 0,05392        | 2,2267  |
| Товщ син ПН  | 0,3542     | 0,0006609   | [0,1482, 0,5307]    | 0,1255         | 3,5327  |
| Об'єм син ПН | 0,3303     | 0,001569    | [0,1225, 0,5104]    | 0,1091         | 3,2644  |
| ТП ЛН        | -0,4907    | 0,000001049 | [-0,6434, -0,3006]  | 0,2408         | -5,2534 |
| Шир син ЛН   | 0,2733     | 0,009558    | [0,06205, 0,4611]   | 0,07469        | 2,6501  |
| Товщ син ЛН  | 0,3065     | 0,003489    | [0,09703, 0,4899]   | 0,09392        | 3,003   |
| Об'єм син ЛН | 0,2876     | 0,006288    | [0,07703, 0,4735]   | 0,08269        | 2,8004  |
| ІМТ          | 0,3068     | 0,003447    | [0,09744, 0,4902]   | 0,09416        | 3,0072  |
| Іч           | 0,4689     | 0,000003576 | [0,2755, 0,6258]    | 0,2199         | 4,9516  |
| QxMD2        | 0,5232     | 1,442e-7    | [0,3383, 0,6691]    | 0,2737         | 5,7257  |
| QxMD5        | 0,5038     | 4,825e-7    | [0,3157, 0,6538]    | 0,2538         | 5,4403  |

Примітки: r Спірмена – коефіцієнт кореляції рангу Спірмена; p – статистична достовірність; 95%ДІ[r] – 95% довірчий інтервал коефіцієнту кореляції рангу Спірмена; r<sup>2</sup> – коефіцієнт детермінації; T – показник Т-тесту.

Таблиця 5

## Кореляція sUmod з іншими показниками у групі (n = 89)

| Показник     | r Пірсона | p        | 95%ДІ[r]            | r <sup>2</sup> | T      |
|--------------|-----------|----------|---------------------|----------------|--------|
| uUmod        | 0,3221    | 0,002084 | [0,1137, 0,5034]    | 0,1037         | 3,1733 |
| uUmod24      | 0,2473    | 0,01947  | [0,03494, 0,4383]   | 0,06116        | 2,3806 |
| uUmod/pШКФСД | 0,2331    | 0,02791  | [0,02026, 0,4258]   | 0,05434        | 2,236  |
| sChol        | 0,2131    | 0,04496  | [-0,0003359, 0,408] | 0,04541        | 2,0344 |
| LDL          | 0,2095    | 0,04878  | [-0,004007, 0,4048] | 0,0439         | 1,9986 |
| HbA1c        | 0,2215    | 0,03696  | [0,00831, 0,4155]   | 0,04907        | 2,1188 |
| Glu          | 0,2227    | 0,03593  | [0,009529, 0,4165]  | 0,0496         | 2,1308 |

Примітки: r Спірмена – коефіцієнт кореляції рангу Спірмена; p – статистична достовірність; 95%ДІ[r] – 95% довірчий інтервал коефіцієнту кореляції рангу Спірмена; r<sup>2</sup> – коефіцієнт детермінації; T – показник Т-тесту.

Таблиця 6

## Кореляція uUmod з іншими показниками у групі (n = 89)

| Показник     | r Спірмена | p          | 95%ДІ[r]              | r <sup>2</sup> | T       |
|--------------|------------|------------|-----------------------|----------------|---------|
| uUmod24      | 0,7235     | 1.11e-15   | [0,5877, 0,8196]      | 0,5234         | 9,7752  |
| uAlb/uUmod   | -0,4059    | 0,00007921 | [-0,5742, -0,2048]    | 0,1648         | -4,143  |
| uUmod/uCrea  | 0,2595     | 0,01406    | [0,04762, 0,449]      | 0,06734        | 2,5063  |
| uUmod/sUmod  | 0,8455     | 0          | [0,7576, 0,9033]      | 0,7149         | 14,7715 |
| uUmod/pШКФСД | 0,3781     | 0,0002592  | [0,1742, 0,5509]      | 0,1429         | 3,8093  |
| sUmod        | 0,3221     | 0,002084   | [0,1137, 0,5034]      | 0,1037         | 3,1733  |
| VLDL         | -0,2398    | 0,02361    | [-0,4317, -0,02716]   | 0,0575         | -2,3038 |
| sTrig        | -0,2374    | 0,0251     | [-0,4295, -0,02466]   | 0,05635        | -2,2793 |
| HbA1c        | -0,2143    | 0,04369    | [-0,4091, -0,0009463] | 0,04594        | -2,0469 |
| Glu          | -0,2302    | 0,02996    | [-0,4232, -0,01729]   | 0,05301        | -2,2068 |
| QxMD2        | -0,2345    | 0,02699    | [-0,427, -0,02165]    | 0,05497        | -2,2497 |

Примітка: r Спірмена – коефіцієнт кореляції рангу Спірмена; p – статистична достовірність; 95%ДІ[r] – 95% довірчий інтервал коефіцієнту кореляції рангу Спірмена; r<sup>2</sup> – коефіцієнт детермінації; T – показник Т-тесту.

Таблиця 7

## Кореляція uUmod24 з іншими показниками у групі (n = 89)

| Показник     | r Спірмена | p        | 95%ДІ[r]            | r <sup>2</sup> | T       |
|--------------|------------|----------|---------------------|----------------|---------|
| uUmod        | 0,7235     | 1.11e-15 | [0,5877, 0,8196]    | 0,5234         | 9,7752  |
| sUmod        | 0,2473     | 0,01947  | [0,03494, 0,4383]   | 0,06116        | 2,3806  |
| uAlb/uUmod   | -0,3162    | 0,00254  | [-0,4983, -0,1074]  | 0,09997        | -3,1087 |
| uUmod/sUmod  | 0,5738     | 4.138e-9 | [0,3986, 0,7087]    | 0,3293         | 6,5356  |
| uUmod/pШКФСД | 0,5512     | 2.179e-8 | [0,3714, 0,6911]    | 0,3038         | 6,1614  |
| VLDL         | -0,2507    | 0,01782  | [-0,4413, -0,03843] | 0,06283        | -2,4151 |
| sTrig        | -0,2476    | 0,01929  | [-0,4386, -0,0353]  | 0,06133        | -2,3842 |
| Glu          | -0,2404    | 0,02323  | [-0,4322, -0,02783] | 0,05781        | -2,3105 |
| Товщ ПН      | 0,2665     | 0,01159  | [0,05494, 0,4552]   | 0,07102        | 2,5791  |
| Об'єм заг ПН | 0,2101     | 0,0481   | [-0,003374, 0,4053] | 0,04415        | 2,0047  |
| М ПН         | 0,2101     | 0,0481   | [-0,003374, 0,4053] | 0,04415        | 2,0047  |
| СІ ПН        | 0,2354     | 0,0264   | [0,02258, 0,4277]   | 0,0554         | 2,2588  |
| Об'єм пар ПН | 0,2236     | 0,03517  | [0,01045, 0,4173]   | 0,05           | 2,1398  |
| QxMD2        | -0,2288    | 0,03105  | [-0,4219, -0,01578] | 0,05234        | -2,192  |
| QxMD5        | -0,2466    | 0,01982  | [-0,4377, -0,03422] | 0,06081        | -2,3735 |

Примітки: r Спірмена – коефіцієнт кореляції рангу Спірмена; p – статистична достовірність; 95%ДІ[r] – 95% довірчий інтервал коефіцієнту кореляції рангу Спірмена; r<sup>2</sup> – коефіцієнт детермінації; T – показник Т-тесту.

Таблиця 8

## Кореляція uUmod/sUmod з іншими показниками в групі (n = 89)

| Показник      | r Спірмена | p          | 95%ДІ[r]             | r <sup>2</sup> | T       |
|---------------|------------|------------|----------------------|----------------|---------|
| uUmod         | 0,8455     | 0          | [0,7576, 0,9033]     | 0,7149         | 14,7715 |
| FeUmod        | -0,2183    | 0,03987    | [-0,4126, -0,004991] | 0,04765        | -2,0864 |
| uAlb/uUmod    | -0,4403    | 0,00001578 | [-0,6025, -0,2431]   | 0,1938         | -4,5737 |
| uUmod24       | 0,5738     | 4.138e-9   | [0,3986, 0,7087]     | 0,3293         | 6,5356  |
| вік           | -0,2323    | 0,02849    | [-0,425, -0,0194]    | 0,05396        | -2,2275 |
| uAlb/uCrea    | -0,2211    | 0,03734    | [-0,4151, -0,007856] | 0,04887        | -2,1144 |
| uUmod/pШКФСКД | 0,2495     | 0,01838    | [0,03721, 0,4402]    | 0,06224        | 2,4031  |
| sChol         | -0,2989    | 0,00444    | [-0,4834, -0,08899]  | 0,08933        | -2,9213 |
| LDL           | -0,2605    | 0,01369    | [-0,4499, -0,04865]  | 0,06785        | -2,5165 |
| VLDL          | -0,3389    | 0,00116    | [-0,5177, -0,1317]   | 0,1148         | -3,3597 |
| sTrig         | -0,3375    | 0,001221   | [-0,5165, -0,1301]   | 0,1139         | -3,3437 |
| HbA1c         | -0,3386    | 0,001172   | [-0,5175, -0,1314]   | 0,1146         | -3,3564 |
| Glu           | -0,3535    | 0,0006786  | [-0,5301, -0,1474]   | 0,125          | -3,5247 |
| pШКФckd       | 0,2348     | 0,02678    | [0,02199, 0,4272]    | 0,05513        | 2,253   |
| pШКФmdrd      | 0,2213     | 0,03714    | [0,008093, 0,4153]   | 0,04898        | 2,1167  |
| Іч            | -0,3017    | 0,004066   | [-0,4858, -0,09195]  | 0,09101        | -2,9513 |
| QxMD2         | -0,2773    | 0,008508   |                      | 0,07692        | -2,6924 |

Примітки: r Спірмена – коефіцієнт кореляції рангу Спірмена; p – статистична достовірність; 95%ДІ[r] – 95% довірчий інтервал коефіцієнту кореляції рангу Спірмена; r<sup>2</sup> – коефіцієнт детермінації; T – показник Т-тесту.

Таблиця 9

## Кореляція uUmod/uCrea з іншими показниками в групі (n = 89)

| Показник      | r Спірмена | p           | 95%ДІ[r]             | r <sup>2</sup> | T       |
|---------------|------------|-------------|----------------------|----------------|---------|
| uUmod         | 0,2595     | 0,01406     | [0,04762, 0,449]     | 0,06734        | 2,5063  |
| FeUmod        | 0,7724     | 0           | [0,6539, 0,8539]     | 0,5966         | 11,3443 |
| uUmod/pШКФСКД | 0,5113     | 3.05e-7     | [0,3244, 0,6598]     | 0,2614         | 5,5494  |
| ІВО           | 0,3189     | 0,002321    | [0,1102, 0,5006]     | 0,1017         | 3,1381  |
| %ЖТ           | 0,4085     | 0,00007075  | [0,2076, 0,5763]     | 0,1668         | 4.174   |
| sUrea         | 0,3495     | 0,0007887   | [0,1431, 0,5267]     | 0,1221         | 3,4789  |
| BUN           | 0,3495     | 0,0007887   | [0,1431, 0,5267]     | 0,1221         | 3,4789  |
| BUN/sCrea     | 0,2973     | 0,004661    | [0,08734, 0,482]     | 0,0884         | 2,9046  |
| sUrea/sCrea   | 0,2973     | 0,004661    | [0,08734, 0,482]     | 0,0884         | 2,9046  |
| pШКФckd       | -0,4825    | 0,000001686 | [-0,6367, -0,2911]   | 0,2328         | -5,1376 |
| pШКФmdrd      | -0,5143    | 2.53e-7     | [-0,6621, -0,3279]   | 0,2645         | -5,5936 |
| pШКФс-г       | -0,4845    | 0,0000015   | [-0,6384, -0,2934]   | 0,2348         | -5,1663 |
| Довж ПН       | -0,2968    | 0,004734    | [-0,4816, -0,08682]  | 0,0881         | -2,8993 |
| Шир ПН        | -0,3056    | 0,003589    | [-0,4892, -0,0961]   | 0,09339        | -2,9936 |
| Товщ ПН       | -0,2481    | 0,01909     | [-0,439, -0,03572]   | 0,06153        | -2,3883 |
| Об'єм заг ПН  | -0,2845    | 0,006891    | [-0,4709, -0,07381]  | 0,08094        | -2,768  |
| М ПН          | -0,2845    | 0,006891    | [-0,4709, -0,07381]  | 0,08094        | -2,768  |
| СІ ПН         | -0,3147    | 0,002665    | [-0,497, -0,1058]    | 0,09905        | -3,0928 |
| Довж син ПН   | -0,288     | 0,006208    | [-0,4739, -0,07747]  | 0,08293        | -2,8049 |
| Шир син ПН    | -0,2208    | 0,03756     | [-0,4149, -0,007608] | 0,04877        | -2,112  |
| Об'єм пар ПН  | -0,3285    | 0,001675    | [-0,5088, -0,1205]   | 0,1079         | -3,2435 |
| Довж ЛН       | -0,2848    | 0,006833    | [-0,4711, -0,07411]  | 0,0811         | -2,771  |
| Шир ЛН        | -0,2843    | 0,006922    | [-0,4707, -0,07365]  | 0,08085        | -2,7664 |
| Товщ ЛН       | -0,2382    | 0,0246      | [-0,4302, -0,02549]  | 0,05673        | -2,2874 |
| Об'єм заг ЛН  | -0,3072    | 0,003403    | [-0,4906, -0,09786]  | 0,0944         | -3,0115 |

## ЗАГАЛЬНА МЕДИЦИНА

| Показник     | r Спірмена | p          | 95%ДІ[r]            | r <sup>2</sup> | T        |
|--------------|------------|------------|---------------------|----------------|----------|
| М ЛН         | -0,3072    | 0,003403   | [-0,4906, -0,09786] | 0,0944         | -3,0115  |
| СІ ЛН        | -0,234     | 0,02728    | [-0,4266, -0,02121] | 0,05477        | -2,2453  |
| Довж син ЛН  | -0,2898    | 0,005869   | [-0,4755, -0,07943] | 0,084          | -2,8246  |
| Об'єм пар ЛН | -0,3447    | 0,0009386  | [-0,5227, -0,138]   | 0,1188         | -3,4255  |
| Окр. талії   | -0,2545    | 0,0161     | [-0,4446, -0,04241] | 0,06477        | -2,4546  |
| QxMD2        | 0,3743     | 0,0003027  | [0,17, 0,5477]      | 0,1401         | 3,7644   |
| QxMD5        | 0,4226     | 0,00003706 | [0,2233, 0,5879]    | 0,1786         | 4,3488   |
| стать        | -0,566     | 7.484e-9   | [-0,7026, -0,3891]  | 0,3203         | -6,403   |
| uCrea        | -0,8411    | 6.065e-25  | [-0,9004, -0,7511]  | 0,7075         | -14,5052 |
| uAlb/uCrea   | 0,6192     | 9.935e-11  | [0,454, 0,7432]     | 0,3834         | 7,3548   |

Примітки: r Спірмена – коефіцієнт кореляції рангу Спірмена; p – статистична достовірність; 95%ДІ[r] – 95% довірчий інтервал коефіцієнту кореляції рангу Спірмена; r<sup>2</sup> – коефіцієнт детермінації; T – показник Т-тесту.

Таблиця 10

### Кореляція uUmod/uCrea з іншими показниками в групі (n = 89)

| Показник     | r Спірмена | p           | 95%ДІ[r]            | r <sup>2</sup> | T       |
|--------------|------------|-------------|---------------------|----------------|---------|
| uUmod        | 0,3781     | 0,0002592   | [0,1742, 0,5509]    | 0,1429         | 3,8093  |
| sUmod        | 0,2331     | 0,02791     | [0,02026, 0,4258]   | 0,05434        | 2,236   |
| FeUmod       | 0,4257     | 0,00003198  | [0,2268, 0,5905]    | 0,1812         | 4,3881  |
| uUmod24      | 0,5512     | 2.179e-8    | [0,3714, 0,6911]    | 0,3038         | 6,1614  |
| sChol        | 0,2483     | 0,01896     | [0,036, 0,4392]     | 0,06166        | 2,3911  |
| LDL          | 0,241      | 0,02288     | [0,02844, 0,4328]   | 0,0581         | 2,3165  |
| AIP          | 0,2117     | 0,04644     | [-0,001792, 0,4067] | 0,04481        | 2,0202  |
| IBO          | 0,2376     | 0,02496     | [0,02488, 0,4297]   | 0,05645        | 2,2814  |
| %ЖТ          | 0,4328     | 0,0000228   | [0,2347, 0,5963]    | 0,1873         | 4,4775  |
| sUrea        | 0,4771     | 0,000002282 | [0,2849, 0,6324]    | 0,2276         | 5,0631  |
| BUN          | 0,4771     | 0,000002282 | [0,2849, 0,6324]    | 0,2276         | 5,0631  |
| sCrea        | 0,4297     | 0,00002638  | [0,2313, 0,5938]    | 0,1847         | 4,4391  |
| pШКФckd      | -0,6004    | 4,999e-10   | [-0,729, -0,4308]   | 0,3605         | -7,0028 |
| pШКФmdrd     | -0,5918    | 1.014e-9    | [-0,7224, -0,4203]  | 0,3502         | -6,8474 |
| pШКФс-g      | -0,3957    | 0,000124    | [-0,5656, -0,1935]  | 0,1566         | -4,0189 |
| ДАТ          | 0,2204     | 0,03798     | [0,007123, 0,4144]  | 0,04856        | 2,1072  |
| САТ          | 0,235      | 0,02665     | [0,02218, 0,4274]   | 0,05522        | 2,2549  |
| ТП ПН        | -0,3117    | 0,002948    | [-0,4944, -0,1026]  | 0,09713        | -3,0594 |
| Товщ син ПН  | 0,31       | 0,003115    | [0,1008, 0,4929]    | 0,09608        | 3,041   |
| Об'єм син ПН | 0,2747     | 0,009183    | [0,06351, 0,4623]   | 0,07546        | 2,6647  |
| ТП ЛН        | -0,3151    | 0,002635    | [-0,4973, -0,1062]  | 0,09927        | -3,0965 |
| Товщ син ЛН  | 0,2121     | 0,046       | [-0,001356, 0,4071] | 0,04499        | 2,0244  |
| ІМТ          | 0,3416     | 0,001052    | [0,1346, 0,52]      | 0,1167         | 3,3901  |
| Іч           | 0,2332     | 0,02785     | [0,02035, 0,4258]   | 0,05438        | 2,2368  |
| QxMD2        | 0,535      | 6.627e-8    | [0,3522, 0,6785]    | 0,2862         | 5,9064  |
| QxMD5        | 0,5103     | 3.254e-7    | [0,3232, 0,6589]    | 0,2604         | 5,5341  |
| вік          | 0,3539     | 0,0006672   | [0,1479, 0,5305]    | 0,1253         | 3,5298  |
| uAlb         | 0,3232     | 0,002006    | [0,1149, 0,5043]    | 0,1045         | 3,1856  |
| uCrea        | -0,3063    | 0,003508    | [-0,4898, -0,09686] | 0,09382        | -3,0013 |
| uAlb/uCrea   | 0,4179     | 0,00004603  | [0,2181, 0,5841]    | 0,1746         | 4,2906  |
| uUmod/sUmod  | 0,2495     | 0,01838     | [0,03721, 0,4402]   | 0,06224        | 2,4031  |
| uUmod/uCrea  | 0,5113     | 3.05e-7     | [0,3244, 0,6598]    | 0,2614         | 5,5494  |

Примітки: r Спірмена – коефіцієнт кореляції рангу Спірмена; p – статистична достовірність; 95%ДІ[r] – 95% довірчий інтервал коефіцієнту кореляції рангу Спірмена; r<sup>2</sup> – коефіцієнт детермінації; T – показник Т-тесту.

Регресія між uUmod і іншими показниками в групі (n = 89)

| Показник (x)       | Викид           | $P_{\text{Шаніро-Вілкс}}$ | R       | $R^2$   | F (1, 32) | $S_{\text{res}}$ | $\beta(p)$ , [CI]                            | $\alpha(p)$ , [CI]                      |
|--------------------|-----------------|---------------------------|---------|---------|-----------|------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|
| uUmod24            | -20,5202        | 0,00009866*               | 0,3365  | 0,1133  | 11,1116   | 5,9248           | 0,05896(0,001262),<br>[0,0238, 0,09411]      | 21,8362(< 0,001),<br>[19,3097, 24,3628] |
| uCrea              | -21,476         | 0,0004686*                | 0,2128  | 0,04527 | 4,1255    | 6,1477           | 0,3287(0,04529),<br>[0,007041, 0,6503]       | 23,1144(< 0,001),<br>[20,4274, 25,8015] |
| uAlb/<br>uCrea     | -               | 0,001325**                | -0,423  | 0,1789  | 18,9582   | 5,7012           | -0,5648(0,00003633),<br>[-0,8227, -0,307]    | 28,2097(< 0,001),<br>[26,4921, 29,9273] |
| sCrea              | -21,8488        | 0,0004716*                | -0,2131 | 0,04542 | 4,1397    | 6,1472           | -0,0965(0,04493),<br>[-0,1908, -0,00223]     | 33,1128(< 0,001),<br>[25,5834, 40,6421] |
| Іч                 | -21,8221        | 0,0005256*                | -0,2595 | 0,06734 | 6,282     | 6,0762           | -1,6251(0,01406),<br>[-2,9139, -0,3364]      | 27,0723(< 0,001),<br>[25,2964, 28,8482] |
| QxMD2              | -               | 0,00008954**              | -0,3549 | 0,1259  | 12,5339   | 5,8823           | -41,5935(0,0006444),<br>[-64,9449, -18,2421] | 26,3054(< 0,001),<br>[24,99, 27,6207]   |
| QxMD5              | -               | 0,0000988**               | -0,3528 | 0,1245  | 12,3717   | 5,8871           | -10,8402(0,0006952),<br>[-16,9659, -4,7145]  | 26,3862(< 0,001),<br>[25,0528, 27,7196] |
| uAlb/<br>uUmod     | -               | 0,0009604**               | -0,4982 | 0,2482  | 28,7217   | 5,4554           | -1,4552(6,766e-7),<br>[-1,9949, -0,9155]     | 27,306(< 0,001),<br>[25,9795, 28,6326]  |
| uUmod/<br>uCrea    | -21,7548        | 0,000452*                 | 0,2399  | 0,05755 | 5,3124    | 6,1081           | 0,6978(0,02356),<br>[0,09605, 1,2996]        | 22,4847(< 0,001),<br>[19,5678, 25,4016] |
| uUmod/<br>sUmod    | 10,251, 10,0557 | 0,000009645***            | 0,9064  | 0,8216  | 400,6077  | 2,6577           | 0,04511(0),<br>[0,04063, 0,04958]            | 2,0207(0,098),<br>[-0,3791, 4,4206]     |
| uUmod/<br>pШКФскад | -21,785         | 0,0002209*                | 0,247   | 0,06101 | 5,6527    | 6,0968           | 3,327(0,01962),<br>[0,5457, 6,1083]          | 23,1528(< 0,001),<br>[20,7934, 25,5123] |
| FeUmod             | -               | 0,000839**                | -0,4678 | 0,2189  | 24,3756   | 5,5608           | -2,4306(0,00000379),<br>[-3,4091, -1,4521]   | 29,1408(< 0,001),<br>[27,2707, 31,0108] |
| sChol              | -21,6693        | 0,0002174*                | -0,2485 | 0,06177 | 5,7277    | 6,0944           | -1,2786(),<br>[-2,3405, -0,2167]             | 32,7728(< 0,001),<br>[26,6142, 38,9315] |
| LDL                | -22,0039        | 0,0001938*                | -0,213  | 0,04535 | 4,1327    | 6,1475           | -1,1367(0,04511),<br>[-2,248, -0,02533]      | 29,8804(< 0,001),<br>[25,425, 34,3358]  |
| VLDL               | -22,3732        | 0,0003343*                | -0,2761 | 0,07624 | 7,1805    | 6,0472           | -14,4189(0,008813),<br>[-25,114, -3,7238]    | 36,6293(< 0,001),<br>[28,2913, 44,9672] |
| sTrig              | -22,4309        | 0,0003238*                | -0,2746 | 0,07541 | 7,0955    | 6,0499           | -6,6045(0,009207),<br>[-11,5325, -1,6764]    | 36,5831(< 0,001),<br>[28,2305, 44,9357] |
| HbA1c              | -21,1463        | 0,001296*                 | -0,319  | 0,1017  | 9,855     | 5,9631           | -1,8372(0,002313),<br>[-3,0004, -0,674]      | 35,2717(< 0,001),<br>[28,9711, 41,5724] |
| Glu                | -19,7924        | 0,006393*                 | -0,3724 | 0,1387  | 14,0059   | 5,8393           | -1,9144(0,0003263),<br>[-2,9312, -0,8977]    | 35,5764(< 0,001),<br>[30,0957, 41,0571] |

Примітки: \* – розподіл даних відрізняється від нормального, містять викид (якщо розподіл залишків нормальний, то ймовірність виявлення одного дійсного викиду або більше становитиме 0,7862); \*\* – розподіл даних відрізняється від нормального, не містять викидів; \*\*\* – розподіл даних відрізняється від нормального, містять викид (якщо розподіл залишків нормальний, то ймовірність виявлення двох дійсних викидів або більше становитиме 0,9756).

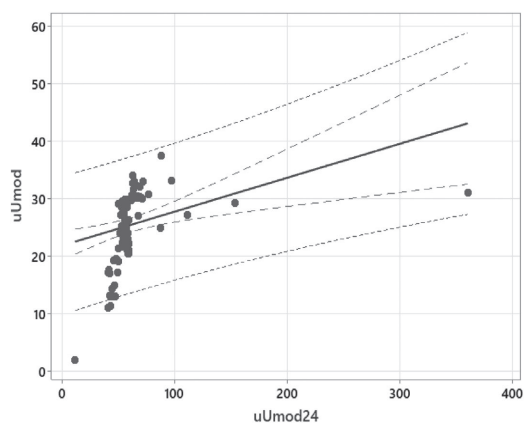


Рис. 9. Графік регресії між uUmod і uUmod24 у групі (n = 89)

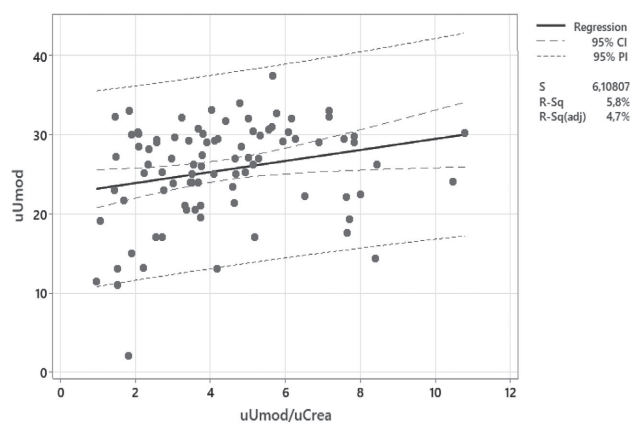


Рис. 10. Графік регресії між uUmod і uUmod/uCrea у групі (n = 89)

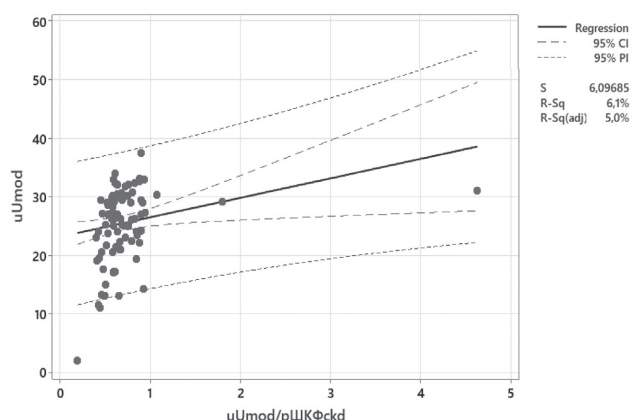


Рис. 11. Графік регресії між  $uUmod$  і  $uUmod/pШКФсckd$  у групі ( $n = 89$ )

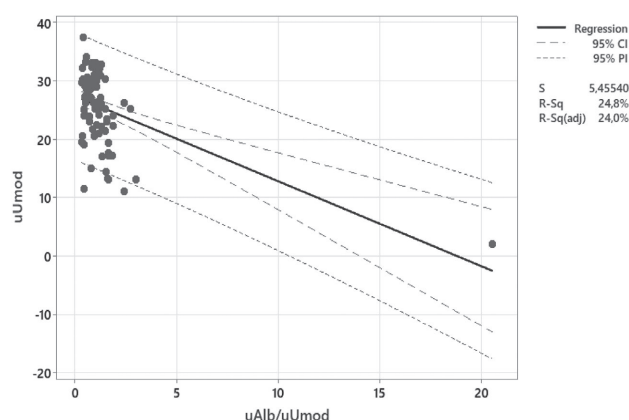


Рис. 12. Графік регресії між  $uUmod$  і  $uAlb/uUmod$  у групі ( $n = 89$ )

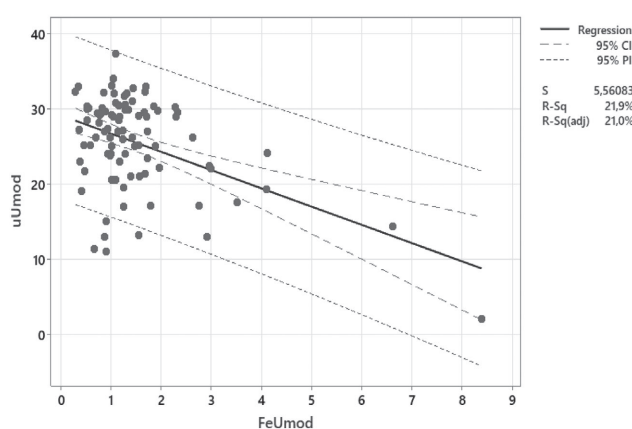


Рис. 13. Графік регресії між  $uUmod$  і  $FeUmod$  у групі ( $n = 89$ )

Результати дослідження продемонстрували, що тубулярний біомаркер  $Umod$  надає додаткову інформацію для поточної оцінки перебігу ХХН без гіперурикемії [13–17].

Середні значення і медіани  $uUmod$   $uUmod_{24}$   $sUmod$   $sUrAc$  у пацієнтів ( $n = 15$ ) з  $uUmod < 20$  мг/л відрізняються від аналогічних показників пацієнтів ( $n = 74$ ) з  $uUmod \geq 20$  мг/л: 15 (13, 17,35), 44 (42,1, 47,15),  $51,76 \pm 12,55$ ,  $281,67 \pm 48,22$  від 28,75 (25, 30,2), 58,3 (55, 64,7), 48 (46,7, 51), 276,17 (235,34, 301,38) відповідно.

Цікавими є кореляційні зв'язки  $sUmod$  з показниками метаболічного профілю, що узгоджується з результатами досліджень інших науковців [18].

Що стосується  $sUrAc$ , де кореляційний аналіз підкреслив, що в групі ( $n=89$ )  $sUrAc$  має достовірний середній позитивний зв'язок з віком,  $sChol$ ,  $LDL$ ,  $AIP$ ,  $\%ЖТ$  та достовірний малий позитивний зв'язок з  $uAlb$ ,  $uAlb/uCrea$ ,  $uAlb/uUmod$ ,  $FeUmod$ ,  $VLDL$ ,  $IBO$ ,  $HbA1c$ .

У великих дослідження вищі рівні  $uUmod$  асоціюються з кращою функцією нирок. Наприклад, незалежно від наявних маркерів пошкодження та функції нирок більш високі рівні  $uUmod$  пов'язані з менш важкими гістологічними результатами інтерстиціального фіброзу/тубулярної атрофії [9, 19].

Перелік обмежень щодо дослідження:

- 1) дослідження одноцентрове;
- 2) неоднорідність вибірки: різні етіології розвитку ХХН, а також наявність пацієнтів без ознак ХХН;
- 3) представлені дані поперечного дослідження.

## ВИСНОВКИ

У пацієнтів з дефіцитом  $uUmod$  спостерігаються більш високі нормальні значення  $sUrAc$ , ніж у пацієнтів з  $uUmod > 20$  мг/л.  $sUmod$  має зв'язки з ліпідним і вуглеводним профілями, які потребують подальших досліджень у цій галузі, для відкриття нових можливостей використання  $Umod$  у прогнозуванні перебігу ХХН.

Результати дослідження свідчать про складні взаємозв'язки між цими біомаркерами, що може впливати на стан здоров'я пацієнтів з ХХН. Відсутність кореляції між  $Umod$  та  $UrAc$  вказує на незалежні механізми регуляції цих показників. Однак було виявлено слабкі позитивні кореляції між похідними показниками  $Umod$ , такими як  $uAlb/uUmod$ ,  $FeUmod$  і  $UrAc$ , що потребує подальших досліджень.

Ці знахідки підкреслюють важливість багатофакторного підходу до вивчення ХХН, а також необхідність подальших досліджень для розширення нашого розуміння цих взаємозв'язків.

**Конфлікт інтересів:** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Публікація є фрагментом науково-дослідної роботи аспіранта кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика за темою "Екскреція уромодуліну і його клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці, ренопротекції та оптимізації лікування ХХН на фоні молекулярного стресу" в рамках НДР кафедри, що фінансується за рахунок коштів державного бюджету «Організація та надання нефрологічної допомоги в умовах обмежених ресурсів та військового стану» (державний реєстраційний номер 0123U101260, 2023–2024 рр.) та ініціативно-пошукової НДР "Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів з ХХН та обґрунтування оптимальної терапії" (державний реєстраційний номер 0119U101718, 2019–2025 рр.).

## Відомості про авторів

**Денова Лідія Данилівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail:* marbua18@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5678-5885

**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

## Information about authors

**Denova Lidiia D.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* marbua18@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5678-5885

**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

## ПОСИЛАННЯ

1. Denova L. Uromodulin as a potential candidate marker for predicting the course of chronic kidney disease. *Kidneys*. 2022;10(4):237-43. doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898.
2. Chen TK, Estrella MM, Appel LJ, Surapaneni AL, Köttgen A, et al. Associations of Baseline and Longitudinal Serum Uromodulin With Kidney Failure and Mortality: Results From the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(1):71-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.05.017.
3. Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Pella E, Sarafidis PA, Ortiz A. Uromodulin biology. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;28;39(7):1073-87. doi: 10.1093/ndt/gfae008.
4. Takata T, Isomoto H. The Versatile Role of Uromodulin in Renal Homeostasis and Its Relevance in Chronic Kidney Disease. *Intern Med*. 2024;63(1):17-23. doi: 10.2169/internalmedicine.1342-22.
5. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS, Wu XR, El-Achkar TM. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(1):33-43. doi: 10.1093/ndt/gfy394.
6. Denova L. The value of proteomic studies of the latest markers of kidney damage in the urine to assess the course, progression and complications in patients with CKD. *Kidneys*. 2022;11(2):68-80. doi: 10.22141/2307-1257.11.2.2022.363.
7. Wu CH, Yang CC, Chang HW, Huang B, Chen CJ, Lin EI, et al. Urinary Uromodulin/Creatinine Ratio as a Potential Clinical Biomarker for Chronic Kidney Disease Patients with Gout: A Pilot Study. *Med Princ Pract*. 2019;28(3):273-9. doi: 10.1159/000496844.
8. Ikeme JC, Scherzer R, Garimella PS, Hallan SI, Katz R, Estrella MM, et al. The Association of Plasma and Urine Uromodulin With Cardiovascular Disease in Persons With Hypertension and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2024;84(6):799-802. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.05.012.
9. Denova LD. Development of renal fibrosis in patients with chronic kidney disease: Mechanisms, biomarkers, and clinical implications. *Ukr J Nephrol Dialysis*. 2023;79(3):54-67. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).20.23.08.
10. Bullen AL, Vaingankar S, Madero M, Lopez Gil S, Macedo E, Ix JH, et al. Urine Uromodulin, Kidney Tubulointerstitial Fibrosis, and Furosemide Response. *Nephron*. 2024;148(7):443-7. doi: 10.1159/000534578.
11. Gou R, Dou D, Tian M, Chang X, Zhao Y, Meng X, et al. Association between triglyceride glucose index and hyperuricemia: a new evidence from China and the United States. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;(15):1403858. doi: 10.3389/fendo.2024.1403858.
12. Denova L. Evaluation of the index of resistance and excretion of uromodulin in patients with predialysis CKD, taking into account the index of comorbidity. *Kidneys*. 2024;13(2):101-15. doi: 10.22141/2307-1257.13.2.2024.45.
13. Du L, Zong Y, Li H, Wang Q, Xie L, Yang B, et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):212. doi: 10.1038/s41392-024-01916-y.
14. Kim GH, Jun JB. Altered Serum Uric Acid Levels in Kidney Disorders. *Life (Basel)*. 2022;12(11):1891. doi: 10.3390/life12111891.
15. George C, Leslie SW, Minter DA. Hyperuricemia [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/>.
16. Kushnirenko S, Savytska L, Bevenko T, Rotova S, Lysianska O. Asymptomatic and Symptomatic Hyperuricemia: an Innovative Treatment Strategy. *Fam Med Eur Pract*. 2023;(3):63-70. doi: 10.30841/2786-720X.3.2023.289351.
17. Li Y, Zeng L. Comparison of seven anthropometric indexes to predict hypertension plus hyperuricemia among U.S. adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;(15):1301543. doi: 10.3389/fendo.2024.1301543.
18. Zeravica R, Ilincic B, Buric D, Jakovljevic A, Crnobrnja V, Ilic D, et al. Relationship Between Serum Uromodulin as a Marker of Kidney Damage and Metabolic Status in Patients with Chronic Kidney Disease of Non-Diabetic Etiology. *Int J Mol Sci*. 2024;25(20):11159. doi: 10.3390/ijms252011159.
19. Melchinger H, Calderon-Gutierrez F, Obeid W, Xu L, Shaw MM, Luciano RL, et al. Urine Uromodulin as a Biomarker of Kidney Tubulointerstitial Fibrosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(9):1284-92. doi: 10.2215/CJN.04360422.

Стаття надійшла до редакції 25.11.2024. – Дата першого рішення 20.11.2024. – Стаття подана до друку 25.12.2024

# Малоінвазивні технології при лікуванні переломів проксимального епіметафізу великогомілкової кістки

О. А. Бур'янов<sup>1</sup>, В. П. Кваша<sup>1</sup>, Г. Г. Гліба<sup>1</sup>, Ю. Л. Соболевський<sup>1</sup>, Є. О. Скобенко<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ

Переломи проксимального епіметафізу великогомілкової кістки (ПЕМВГК) становлять 8,9–11% випадків по відношенню до переломів кісток гомілки та до 87% серед переломів у ділянці колінного суглоба. Переломи латерального виростка реєструють у 52–80% випадків, медіального – до 7%, а багатоуламкові – у 41% пацієнтів. Основним механізмом травми є варусне або вальгусне навантаження з осьовим перенавантаженням або без нього.

В основу реалізації сучасної тактики оперативного лікування покладена концепція малоінвазивної хірургії, яку сьогодні застосовують у травматології та ортопедії, а саме: малоінвазивний остеосинтез пластинами та гвинтами.

**Мета дослідження:** удосконалення результатів лікування пацієнтів з переломами ПЕМВГК шляхом диференційного підходу при застосуванні малоінвазивних технологій залежно від типу перелому.

**Матеріали та методи.** У дослідженні застосовано власний досвід діагностики та лікування 437 пацієнтів з переломами ПЕМВГК з 2004 року по сьогодні. Критеріями включення у дослідження були переломи ПЕМВГК типу В і С за класифікацією АО/ASIF та наявність інформаційної згоди пацієнта. У дослідження не входили пацієнти з переломами ПЕМВГК типу В, важкою патологією колінного суглоба на фоні термінальних стадій дистрофічно-дегенеративних або запальних процесів, важкою соматичною патологією різного генезу та які не надали інформованої згоди.

**Результати.** Під час проведення дослідження було встановлено статистично значущу різницю за частотою безпомилкової діагностики за комп'ютерною томографією (КТ) та рентгенологічним дослідженням. При переломах без зміщення відламків частота безпомилкових діагнозів вища при КТ (92,9%), ніж при рентгенологічному дослідженні (57,1%). При переломах зі зміщенням відламків різниця за частотою безпомилкової діагностики також статистично значуща – при КТ (98,5%) та при рентгенологічному дослідженні (57,1%). Завдяки високій точності діагностики переломів при КТ цей метод можна оцінити як еталонний для діагностики переломів цієї ділянки.

Для забезпечення позитивних результатів важливе значення має передопераційне планування, метою якого є встановлення типу перелому за класифікацією АО/ASIF; вибір раціонального оперативного доступу; визначення оптимальної фіксуєючої конструкції або їх комбінації; визначення потреби, об'єму та способу кісткової пластики.

Суттєва допомога у вирішенні зазначених завдань належить 3D-моделюванню. Тактика лікування переломів ПЕМВГК у плані вибору фіксуєючої конструкції визначалась індивідуально і залежала не тільки від характеру перелому, а й від ступеня uszkodження м'яких тканин.

**Висновки.** Відмінний результат лікування пацієнтів з переломами проксимального епіметафізу великогомілкової кістки досягається в результаті застосування диференційного підходу. Аналіз отриманих результатів лікування свідчить, що при переломах типу ВІ відмінний результат зафіксовано у 51,3% пацієнтів, добрий – у 43,6%, задовільний – у 5,1%; при ВП – 54,5%, 38,2%, 7,3%; ВПШ – 46,9%, 40,6%, 12,5%; СІ – 50,0%, 38,9%, 11,1%; СП – 51,8%, 33,9%, 14,3%; при СШ відмінний результат отримали у 46,8% пацієнтів, добрий – у 32,3%, задовільний – у 16,1%; незадовільний – у 4,8%. Незадовільні результати лікування у пацієнтів з переломами типу СШ зумовлені ступенем важкості uszkodження кісткової, хрящової та м'якотканинних структур колінного суглоба.

**Ключові слова:** переломи проксимального епіметафізу великогомілкової кістки, оперативне лікування.

## Minimally Invasive Technologies in the Treatment of Proximal Tibial Epimetaphyseal Fractures

О. А. Бурянов, В. П. Кваша, Г. Г. Гліба, Ю. Л. Соболевський, Є. О. Скобенко

Proximal tibial epimetaphyseal fractures account for 8.9–11% of cases among the fractures of the tibia bones and up to 87% among fractures in the knee joint. Lateral condyle fractures are determined in 52–80% of cases, medial condyle fractures – up to 7%, and multifragmentary fractures – in 41% of patients. The main mechanism of injury is varus or valgus loading with or without axial overload.

The implementation of modern surgical treatment tactics is based on the concept of minimally invasive surgery, which is currently used in traumatology and orthopedics, namely: minimally invasive osteosynthesis with plates and screws.

**The objective:** to improve the results of treatment of patients with proximal tibial epimetaphyseal fractures by a differential approach using minimally invasive technologies depending on the type of fracture.

**Materials and methods.** During the research we used our own experience in diagnosis and treatment of 437 patients with proximal tibial epimetaphyseal fractures from 2004 to the present. The inclusion criteria for the study were proximal tibial epimetaphyseal fractures of type B and C according to the AO/ASIF classification and the presence of informed patient's consent. The study did not include patients with proximal tibial epimetaphyseal fractures of type B, severe knee joint pathology

in the terminal stages of dystrophic-degenerative or inflammatory processes, severe somatic pathology of various genesis, and those who did not provide informed consent.

**Results.** During the study, a statistically significant difference was found in the accuracy diagnosis by computed tomography (CT) and X-ray examination. In the cases of non-displaced fractures, the frequency of accuracy diagnosis was higher with CT (92.9%) compared to X-ray examination (57.1%). In cases of displaced fractures, the difference in the rate of diagnostic accuracy was also statistically significant – by CT (98.5%) compared to X-ray examination (57.1%). Due to the high accuracy of fracture diagnosis using CT, this method can be considered the gold standard for the diagnosis of fractures of this part of human's organism. Preoperative planning plays a crucial role in ensuring positive outcomes, the purpose of which is to establish the type of fracture according to the AO/ASIF classification; to choose a rational surgical approach; to determine the optimal fixation devices or their combination; to determine the need, extent and method of bone grafting.

3D modeling is a significant help in solving these problems. The treatment management of proximal tibial epimetaphyseal fractures for choose of a fixation device was determined individually and depended not only on the type of the fracture, but also on the degree of soft tissue damage.

**Conclusions.** The use of a differentiated approach to the treatment of patients with proximal tibial epimetaphyseal fractures resulted in excellent outcomes. The analysis of the treatment results shows that for type BI fractures the excellent outcomes were determined in 51.3% of patients, good results – in 43.6%, and satisfactory results – in 5.1%; for type BII fractures – 54.5%, 38.2%, and 7.3%; for BIII fractures – 46.9%, 40.6%, and 12.5%; for CI fractures – 50.0%, 38.9%, and 11.1%; for CII fractures – 51.8%, 33.9%, and 14.3%; for type CIII fractures excellent outcomes were found in 46.8% of patients, good outcomes – in 32.3%, and satisfactory ones – in 16.1%; and poor outcomes – in 4.8%.

Poor treatment outcomes in patients with type CIII fractures were attributed to the severity of damage to the bone, cartilage, and soft tissue structures of the knee joint.

**Keywords:** proximal tibial epimetaphyseal fractures, surgical treatment.

Переломи проксимального епіметафізу великогомілкової кістки (ПЕМВГК) становлять від 8,9% до 11% випадків по відношенню до переломів кісток гомілки та до 87% серед переломів у ділянці колінного суглоба. У цій групі переломи латерального виростка зустрічаються від 52% до 80% випадків, медіального – до 7%, а багатуламкові – у 41% пацієнтів. Основним механізмом травми є варусне або вальгусне навантаження з осьовим перенавантаженням або без нього [1].

Частка таких переломів різко зростає з віком пацієнтів. Так, у молодих людей (переважно чоловічої статі) ПЕМВГК становлять близько 1%, у людей похилого віку – 8% (переважно жіночої статі) [2].

Такі переломи супроводжуються різноплановими та різноступеневими щодо важкості ушкодженнями м'якотканинних структур колінного суглоба:

- ушкодження менісків – від 50% до 94% пацієнтів,
- коллатеральних зв'язок – від 20% до 83%,
- передньої схрещеної – від 20% до 69%,
- сухожилків м'язів стегна – до 47%,
- розриви капсули суглоба – до 75%,
- ушкодження малогомілкового нерва – у 3% випадків [3].

Загально прийнятою класифікацією переломів ПЕМВГК є класифікація AO/ASIF [4], однак конкуруючою в хорошому розумінні виступає класифікація за J. Schatzker, Mc. R. Broom, D. Bruce (1979), особливо її оновлений варіант (2018) [5].

Незадовільні результати при консервативному лікуванні переломів ПЕМВГК зумовлені такими факторами:

- ручна репозиція і наступна фіксація гіпсовою пов'язкою не завжди дозволяє досягти задовільного співставлення відламків та їх надійну фіксацію на весь період лікування;
- вторинні зміщення потребують відповідної корекції та заміни пов'язки;
- довготривале знерухомлення колінного суглоба призводить до суттєвих недоліків;
- неефективність при застарілих переломах, переломах типу В і С, при асоційованих ушкодженнях

нях менісків, схрещених зв'язок зумовлює доволі стримане відношення до консервативного методу особливо у пацієнтів молодого віку [6].

Показання до оперативного лікування переломів ПЕМВГК змінювались із впровадженням і розробкою новітніх способів діагностики та технічного забезпечення при оперативних втручаннях.

Подальші розробки та накопичення знань привели до опрацювання та впровадження у практику остеосинтезу переломів ПЕМВГК концепції малоінвазивної хірургії (Minimally invasive surgery – MIS), яка в останні роки набула значно поширення в травматології та ортопедії загалом. До таких методик належить і малоінвазивний остеосинтез пластинами (MIPPO) (AO Manual of fracture management: Minimally Invasive Percutaneous Plate Osteosynthesis [7]).

За кілька останніх десятиліть принципи лікування певних типів внутрішньосуглобових переломів ПЕМВГК принципово змінилися у зв'язку з використанням артроскопічної техніки [8].

Однак і до тепер існує ціла низка дискусійних питань, серед яких – визначення показань для проведення зазначених вище сучасних способів.

**Мета дослідження:** покращення результатів лікування пацієнтів з переломами ПЕМВГК шляхом диференційного підходу при застосуванні малоінвазивних технологій залежно від типу перелому.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході дослідження опрацьовані літературні джерела баз даних Pubmed, Up-to-date, Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health за пошуком: переломи ПЕМВГК. Також проаналізовано оперативне лікування та власний досвід діагностики та лікування 437 пацієнтів з переломами ПЕМВГК з 2004 до сьогодні.

**Критерії включення у дослідження:**

- переломи ПЕМВГК тип В і С за класифікацією AO/ASIF;
- наявність інформаційної згоди пацієнта.

Критерії виключення з дослідження:

- переломи ПЕМВГК тип В;
- важка патологія колінного суглоба на фоні термінальних стадій дистрофічно-дегенеративних або запальних процесів;
- важка соматична патологія різного генезу;
- відмова пацієнта від дослідження.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначено, що переломи ПЕМВГК частіше зустрічаються у чоловіків 55,6% (n=243), середній вік –  $48 \pm 4,5$  року, у пацієнтів жіночої статі – 44,4% (n=194), середній вік –  $56 \pm 5,6$  року.

Щодо енергетичності uszkodження, то суттєві механічні впливи (ДТП, кататравма), які призводять до даних uszkodжень, характерні для осіб чоловічої статі молодого віку. Водночас низькоенергетичні (падіння на «рівній» поверхні) характерні для пацієток жіночої статі віком понад 55 років, що пояснюється фізіологічними процесами, які призводять до остеопорозу та до втрати механічної міцності кістки.

Переломи внутрішнього виростка зафіксовано у 12,8% випадків (56 пацієнтів), зовнішнього виростка – у 57,4% (251 пацієнт), переломи обох виростків – 29,8% (130 пацієнтів).

Статистичні дані uszkodжень цієї ділянки ґрунтуються на анатомо-функціональних передумовах. Значна частка переломів латерального виростка зумовлена не тільки механізмом uszkodження, але й анатомічно-механічними характеристиками ПЕМВГК (рис. 1) [9].

Інструментальне дослідження було комплексним та цілеспрямованим. У процесі виконання роботи була встановлена статистично значуща різниця за частотою безпомилкової діагностики за КТ та рентгенологічним дослідженням. При переломах без зміщення відламків частота безпомилкових діагнозів вища при КТ (92,9%), ніж при рентгенологічному дослідженні (57,1%) ( $p=0,029$ ). При переломах зі зміщенням відламків різниця за частотою безпомилкової діагностики також статистично значуща – при КТ (98,5%) та при рентгенологічному дослідженні (57,1%), ( $p=0,002$ ). У зв'язку з високою точністю діагностики переломів при КТ цей метод можна оцінити як еталонний для діагностики переломів цієї ділянки.

Для МРТ-діагностики характерна висока точність виявлення uszkodжень зв'язкового апарату (94,9% випадків) та uszkodжень меніску (92,9%). Рентгенологічне дослідження при таких uszkodженнях колінного суглоба виявляє незначну діагностичну ефективність – 3,9% (1,7–8,7%) при uszkodженні зв'язкового апарату (чутливість 3,4%, специфічність 4,1%) та 5,4% (2,6–10,8%) при uszkodженнях меніску (чутливість 2,9%, специфічність 7,8%) ( $p<0,001$ ).

Розподіл пацієнтів за типом перелому наведено у табл. 1.

Отже, найбільш часто серед переломів ПЕМВГК зустрічаються переломи типу ВІ, СІІ-ІІІ за класифікацією АО/ASIF, що свідчить про досить велику частку високоенергетичних uszkodжень.

Об'єм та терміни проведення передопераційної підготовки залежали від важкості трофічних порушень.

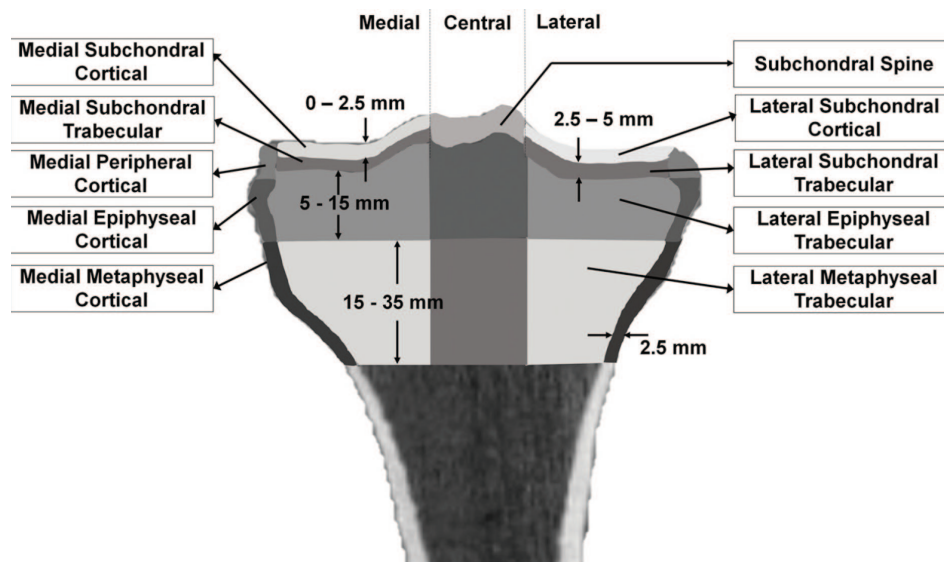


Рис. 1. Архітектура проксимального епіметафізу великогомілкової кістки

Розподіл пацієнтів за типом перелому

Таблиця 1

| Показник | Тип перелому за АО/ASIF |            |           |          |           |           |
|----------|-------------------------|------------|-----------|----------|-----------|-----------|
|          | ВІ                      | ВІІ        | ВІІІ      | СІ       | СІІ       | СІІІ      |
| n (%)    | 66 (15,1)               | 100 (22,9) | 55 (12,6) | 36 (8,2) | 85 (19,5) | 95 (21,7) |
| Усього   | 66                      | 100        | 55        | 36       | 85        | 95        |

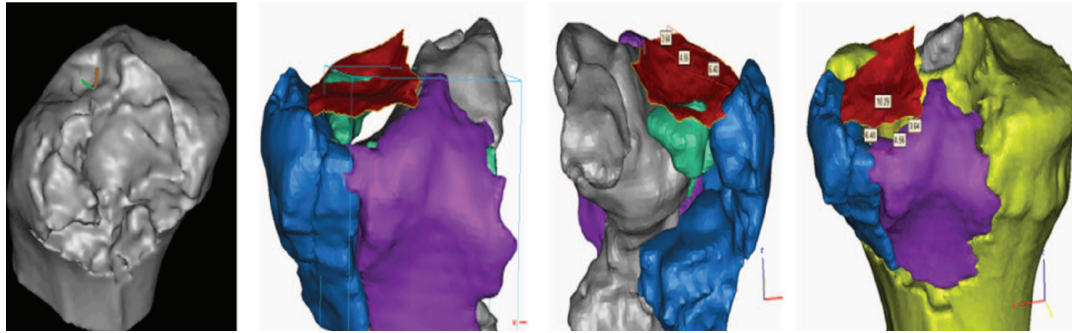


Рис. 2. Фрагменти комп'ютерного 3D-модельовання

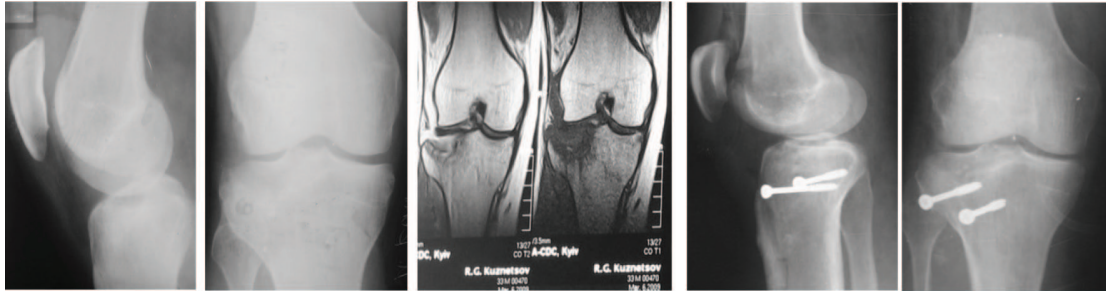


Рис. 3. Фіксація гвинтами

Важливе значення для забезпечення позитивних результатів належить передопераційному плануванню, метою якого є:

- встановлення типу перелому за класифікацією АО/ASIF;
- вибір раціонального оперативного доступу;
- визначення оптимальної фіксуючої конструкції або їх комбінації;
- визначення потреби, об'єму та способу кісткової пластики.

Суттєву допомогу у вирішенні цього завдання належить 3D-модельованню, яке базується на основі даних КТ (рис. 2).

Тактика лікування переломів ПЕМВГК у плані вибору фіксуючої конструкції визначалась індивідуально і залежала не тільки від характеру перелому, але й від ступеня uszkodження м'яких тканин.

**Фіксація відламків гвинтами.** Використання гвинтів показано при переломах VI-II (рис. 3).

Клінічний приклад демонструє не тільки застосування гвинтів, але і порівнює інформативність рентгенографії та МРТ-дослідження.

В ортопедо-травматологічній практиці для остеосинтезу внутрішньосуглобових переломів застосовуються різноманітні конструкції гвинтів. Недоліками цих конструкцій є однонаправленість компресії від дистального уламку до проксимального, що не завжди клінічно доцільно, обмеженість компресуючих та фіксуючих можливостей, руйнація кортикального шару кістки в ділянці контакту головки гвинта з кісткою, губчатої частини кістки по діаметру каналу при силі компресії більше 2000 Н.

На підставі результатів комп'ютерного моделювання та анатомо-біомеханічного експерименту був розроблений та впроваджений зустрічно-компресуючий гвинт для фіксації кісткових уламків ПЕМВГК [10].

**Фіксація відламків пластинами.** При переломах типу ВІ за класифікацією АО/ASIF з наявністю суттєвої імпресії суглобової поверхні з метою фіксації відламків також використовували комбінацію гвинтів або гвинти + пластина залежно від характеру імпресованого відламку (рис. 4, 5).

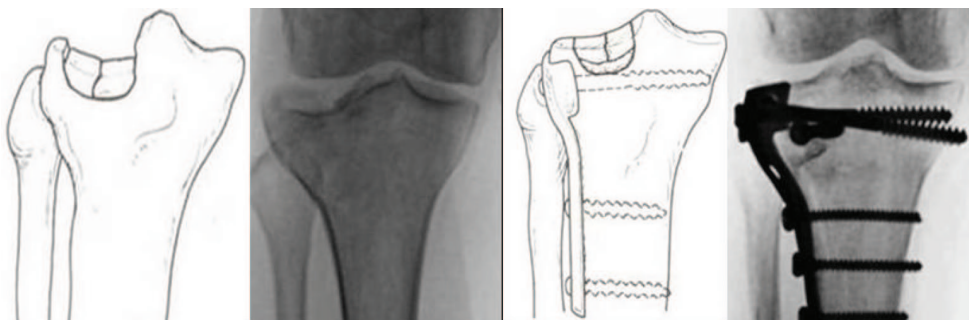
При переломах типу СІ для фіксації відламків використовували металеву пластину (пластини) (рис. 6).

При переломах типу СІІ за класифікацією АО/ASIF (ушкодження, яке характеризується як перелом одного або обох виростків з переломом діафізарної частини великогомілкової кістки), при переломах одного виростка в поєднанні з переломом в ділянці діафізу достатня фіксація забезпечується опорною пластиною, при обох – раціонально використовувати пластини з кутовою стабільністю (рис. 7).

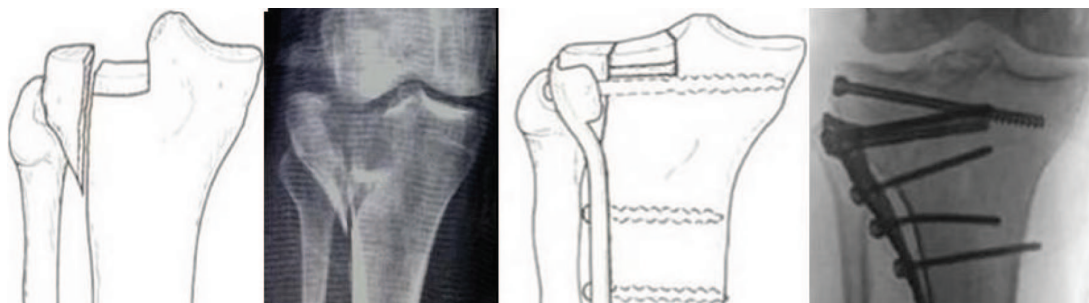
При переломах типу СІІІ за класифікацією АО/ASIF (пошкодження, яке характеризується як вертикальний ізольований перелом внутрішнього виростка з характерним зміщенням: медіально і донизу або обох виростків та зазвичай супроводжується переломом міжвиросткового підвищення). Фіксацію проводили опорною пластиною по внутрішній/зовнішній поверхні (залежно від розташування та характеристик цілісності відламку) поверхні великогомілкової кістки або двох пластин – по медіальній та латеральній поверхні великогомілкової кістки (рис. 8).

**Артроскопічно-контрольований остеосинтез** забезпечує:

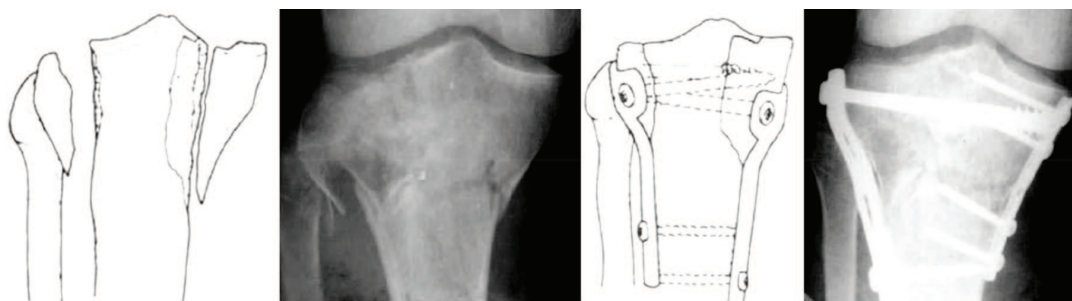
- високий рівень малоінвазивності при оперативному втручанні;
- повноцінну діагностику ушкодження м'якотканинних структур та хряща;
- проведення відповідних лікувальних заходів: адекватний контроль репозиції відламків, особливо ділянок, які безпосередньо утворюють суглобові поверхні, та виключає променеве навантаження на пацієнта і медичний персонал.



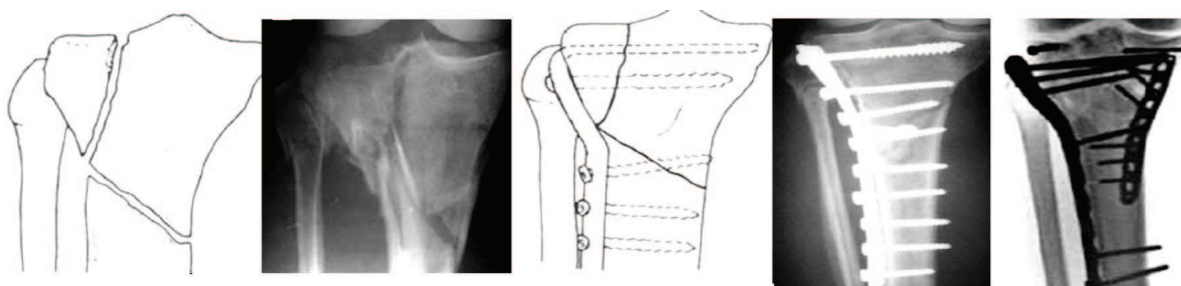
**Рис. 4. Схеми та рентгенограми перелому тип VII до та після оперативного втручання**



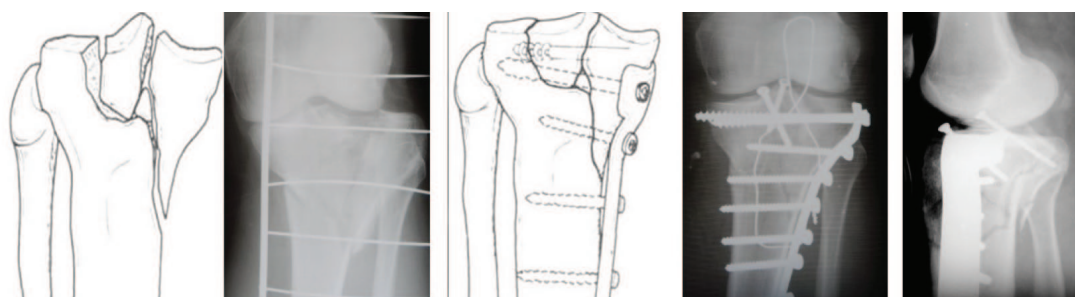
**Рис. 5. Схеми та рентгенограми перелому типу VIII до та після оперативного втручання**



**Рис. 6. Схеми та рентгенограми перелому тип CI до та після оперативного втручання**



**Рис. 7. Схеми та рентгенограми перелому тип CII до та після оперативного втручання**



**Рис. 8. Схеми та рентгенограми перелому тип CIII до та після оперативного втручання**

Показаннями до використання цього способу були всі переломи плато великогомілкової кістки з порушенням конгруентності суглобової поверхні і нестабільність колінного суглоба.

Оперативне лікування проводили в першу або на 5–7-у добу з моменту травми, що зумовлено еволюцією гемартрозу. При переломах з імпресією суглобової поверхні і дефектами субхондральної кістки (ВІІ-ІІІ) виконували кісткову аутопластику.

Були використані такі оперативні способи:

- Артроскопічно-контрольований черезшкірний остеосинтез зустрічно-компресуючими гвинтами власної конструкції (МІРО);
- Артроскопічно-контрольована репозиція і фіксація відламків пластинами без артротомії колінного суглоба (МІРРО);
- Артроскопічно-контрольована репозиція і фіксація відламків пластинами з артротомією колінного суглоба.

Першим етапом при застосуванні артроскопічної техніки була візуалізація внутрішньосуглобових структур колінного суглоба (зв'язок, менісків, хряща) та власне ділянки перелому. Вилучалась інтрафрагментарна гематома та усувалась міжвідламкова інтерпозиція за рахунок дрібних кістковохрящових фрагментів (рис. 9).

Репозицію уламків здійснювали за рахунок лігментотаксису та/або елеваторів. Після досягнення відповідної репозиції відламки тимчасово фіксувались шпильками, які в подальшому використовувались як направляючі. Контроль за репозицією суглобової поверхні проводили артроскопічно. Фіксацію відламків виконували за допомогою канюльованих гвинтів власної конструкції, введених через шкірні проколи (рис. 10).

Величина та характер зміщення відламків є важливим показником для обрання методу лікування.

Існує багато суперечок щодо того, який ступінь зміщення відламків при переломі ПЕМВГК можна прийняти в якості показань до консервативного чи оперативного лікування. Запропоноване зміщення у 2 мм є довільним і базується на рентгенограмах, а не на КТ та не підтверджується клінічними доказами останніх досліджень, наприклад залишкові міжфрагментарні проміжки після оперативного лікування [11, 12].

Водночас результати щодо залишкового зміщення перелому не можуть бути перекладені на клінічні рекомендації по відношенню до початкового зміщення. Дослідження початкового зміщення відламків та функціонального результату після безопераційного лікування переломів плато великогомілкової кістки обмежені. Згідно з останніми рекомендаціями, пацієнти зі зміщенням переломів менше 2 мм повинні обирати неоперативне лікування [13].

Проте рекомендації не вказують, чи застосовується обмеження у 2 мм до проміжків і зміщення, а також, який метод візуалізації слід використовувати для даних показників. Для переломів ПЕМВГК існує точка зору, що прийнятний діапазон внутрішньосуглобового зміщення повинен бути між 2 та 10 мм. Однак більшість з цих робіт базується на вимірюваннях зміщення на звичайних рентгенограмах, тоді як сьогодні клінічні рішення ґрунтуються на КТ [14].

Результати дослідження Vaartjes Thijs та співавторів продемонстрували, що зміщення відламків до 4 мм, визначені на КТ-зображеннях, можуть сприяти хорошему функціональному результату у пацієнтів, які розглядають безопераційне лікування переломів ПЕМВГК. Автори не виявили відмінностей у функціональних резуль-

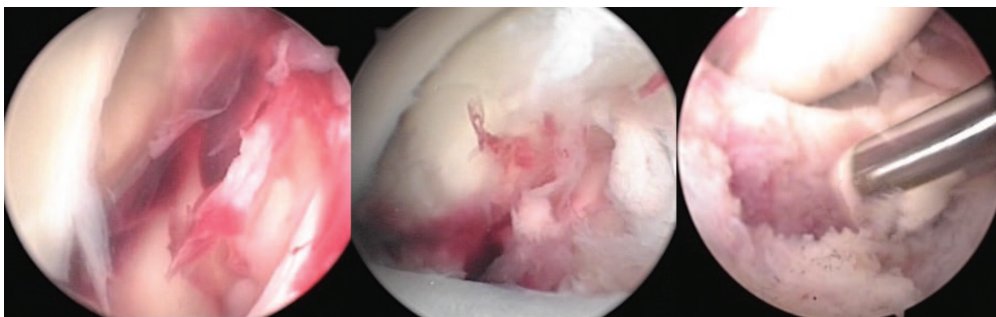


Рис. 9. Ділянка перелому та усунення міжвідламкової інтерпозиції



Рис. 10. Рентгенограми перелому тип ВІІ до та після оперативного втручання з використанням артроскопічної техніки та фіксації запропонованою конструкцією

татах між підгрупами зі збільшенням проміжків і кроків до 4 мм, що означає, що довільне обмеження проміжків у 2 мм або межу кроків потрібно переглянути [15].

З метою оптимізації інструментального обстеження при переломах ПЕМВГК предметне обговорення ведеться з приводу застосування КТ та МРТ.

L. I. Changrong та співавтори провели порівняльний аналіз діагностичної інформативності рентгенологічного дослідження, КТ та МРТ і дійшли висновку, що рентгенологічне дослідження є простим у використанні, однак існують помилки при діагностиці перелому, особливо в типах, які супроводжуються компресією кісткової тканини. КТ і МРТ мають більшу діагностичну вагу по відношенню до класичного рентгенологічного дослідження. Однак КТ також має схильність до помилок у клінічному застосуванні. Об'ємний ефект у деяких випадках призводить до невірної діагностики, тоді як МРТ може ефективно подолати недоліки КТ [16].

Згідно з іншими дослідженнями, лінія перелому в ділянці ПЕМВГК при МРТ зазвичай має нерегулярний T1 Weighted Image (T<sub>1</sub> WI) низький сигнал, T<sub>2</sub> WI високий сигнал і T<sub>1</sub> WI найкраще відображення. Забій кістки, який супроводжує навколопереломну ділянку, характеризується дифузою, нелінійною аномалією сигналу в губчастій кістці, відсутністю чіткої лінії перелому, низькою сигнальною послідовністю T<sub>1</sub> WI, високим сигналом T<sub>2</sub> WI та інверсією короткого T1. Цей стан кісткової тканини неможливо адекватно діагностувати за допомогою КТ та рентгенологічного дослідження.

Не було суттєвої різниці між КТ та МРТ щодо відламків та зміщення, а також в частоті виявлення перелому та збігу діагнозів при переломах типу V3, C2 та C3. Це свідчить про те, що методи КТ та МРТ мали надійний діагностичний ефект у клінічній практиці стосовно переломів ПЕМВГК [17, 18].

Предметна дискусія стосується питання способів фіксації при біконділярних переломах ПЕМВГК, а саме – доцільності використання двох пластин з латеральної та медіальної сторони відповідно. Саме типи V/VI за Шатцкером завжди є великим викликом для ортопедів у плані обрання способу стабілізації відламків.

У 90-ті роки минулого століття G. M. Georgiadis аргументовано сформулював позицію щодо фіксації даного типу переломів, яка полягає в подвійній фіксації пластинами і є «золотим стандартом» [19].

A. Menghi та співавтори спостерігали за 38 пацієнтами, прооперованими з приводу ПЕМВГК, протягом одного року. Були проаналізовані результати лікування з використанням одно- та подвійних пластин з точки зору функціональності за допомогою KOOS та 36-пунктового короткого опитування щодо здоров'я. Визначено, що задовільні результати були досягнуті в обох групах, проте істотної різниці між групами не встановлено [20].

Загальна частка післяопераційних ускладнень, за даними різних авторів, становить близько 11,4%. Аналіз післяопераційних ускладнень свідчить, що пацієнти, яким застосовували один хірургічний доступ, мали нижчий рівень ускладнень (2,25%) порівняно з двома (33,3%). Встановлено статистичний зв'язок між подвійними доступами та кількістю післяопераційних ускладнень (p=0,018). Використання двох пластин також було пов'язане з післяопераційними ускладненнями (p=0,09). Не було зв'язку між типом використаних пластин (блокуючі компресійні пластини (LCP) або компресійні пластини (прямі, L- або T-подібні) і післяопераційними ускладненнями.

Водночас автори констатують, що тяжкість перелому плато великогомілкової кістки зумовлює гірші результати хірургічного втручання та вищу частку післяопераційних ускладнень. Подвійні хірургічні доступи або остеосинтез двома пластинами можуть бути лише факторами ризику і якщо можливо отримати достатню стабілізацію відламків, то один хірургічний доступ і остеосинтез однією пластиною є більш безпечним варіантом [21–23].

## ВИСНОВКИ

Застосування диференційного підходу при лікуванні пацієнтів з переломами проксимального епіметафізу великогомілкової кістки дозволило отримати при переломах типу VI відмінний результат у 51,3% пацієнтів, добрий – у 43,6%, задовільний – у 5,1%; при VII – у 54,5%, 38,2%, 7,3% відповідно; VIII – 46,9%, 40,6%, 12,5% відповідно; CI – 50,0%, 38,9%, 11,1% відповідно; CII – 51,8%, 33,9%, 14,3% відповідно; при CIII відмінний результат зафіксували у 46,8% пацієнтів, добрий – у 32,3%, задовільний – у 16,1%; незадовільний – у 4,8%.

Незадовільні результати лікування у пацієнтів з переломами типу CIII зумовлені ступенем важкості ушкодження кісткової, хрящової та м'якотканинних структур колінного суглоба.

## Відомості про авторів

**Бур'янов Олександр Анатолійович** – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 796-68-76. E-mail: [kaftraum@ukr.net](mailto:kaftraum@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-2174-1882

**Кваша Володимир Петрович** – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 381-65-57. E-mail: [vlkvasha@ukr.net](mailto:vlkvasha@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-7444-6289

**Гліба Георгій Георгійович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (095) 081-75-20. E-mail: [gliba.georgiy@gmail.com](mailto:gliba.georgiy@gmail.com)  
ORCID: 0009-0002-4974-9330

**Соболевський Юрій Леонтійович** – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 288-01-26. E-mail: [soburik@icloud.com](mailto:soburik@icloud.com)  
ORCID: 0000-0002-8690-8620

**Скобенко Євгеній Олександрович** – канд. мед. наук, Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій Національної академії наук України», м. Київ; тел.: (050) 331-73-83. E-mail: [skobenko1@gmail.com](mailto:skobenko1@gmail.com)  
ORCID: 0000-0001-8174-4033

# Information about the authors

- Buryanov Olexandr A.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 796-68-76. E-mail: [kaftraum@ukr.net](mailto:kaftraum@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-2174-1882
- Kvasha Volodymyr P.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 381-65-57. E-mail: [vlkvasha@ukr.net](mailto:vlkvasha@ukr.net)  
ORCID: 0000-0002-7444-6289
- Hliba Heorhii H.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (095) 081-75-20. E-mail: [gliba.georgiy@gmail.com](mailto:gliba.georgiy@gmail.com)  
ORCID: 0009-0002-4974-9330
- Sobolevskiy Yuriy L.** – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 288-01-26. E-mail: [soburik@icloud.com](mailto:soburik@icloud.com)  
ORCID: 0000-0002-8690-8620
- Skobenko Evhenii O.** – PhD, State Scientific Establishment “Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine”, Kyiv; tel.: (050) 331-73-83. E-mail: [skobenko1@gmail.com](mailto:skobenko1@gmail.com)  
ORCID: 0000-0001-8174-4033

## ПОСИЛАННЯ

- Bormann M, Neidlein C, Gassner C, Keppler AM, Bogner-Flatz V, Ehrnthaler C, et al. Changing patterns in the epidemiology of tibial plateau fractures: a 10-year review at a level-I trauma center. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49(1):401-09. doi: 10.1007/s00068-022-02076-w.
- Donovan RL, Smith JRA, Yeomans D, Bennett F, Smallbones M, White P, et al. Epidemiology and outcomes of tibial plateau fractures in adults aged 60 and over treated in the United Kingdom. *Injury.* 2022;53(6):2219-25. doi: 10.1016/j.injury.2022.03.048.
- Garcia-Fernandez J, Belcheva A, Oliver W, Keating JF. Common peroneal nerve injury after tibial plateau fractures: A case series. *Trauma Case Rep.* 2023;47:100916. doi: 10.1016/j.tcr.2023.100916.
- Gicquel T, Najihi N, Vendevure T, Teyssedou S, Gayet LE, Hutten D. Tibial plateau fractures: reproducibility of three classifications (Schatzker, AO, Duparc) and a revised Duparc classification. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013;99(7):805-16. doi: 10.1016/j.otsr.2013.06.007.
- Schatzker J, Kfuri M. Revisiting the management of tibial plateau fractures. *Injury.* 2022;53(6):2207-18. doi: 10.1016/j.injury.2022.04.006.
- Liu ZY, Zhang JL, Liu C, Cao Q, Shen QJ, Zhao JC. Surgical Strategy for Anterior Tibial Plateau Fractures in Hyperextension Knee Injuries. *Orthop Surg.* 2021;13(3):966-78. doi: 10.1111/os.12997. (повтор з джерелом 14)
- Völk D, Neumaier M, Einhellig H, Biberthaler P, Hanschen M. Outcome after polyaxial locking plate osteosynthesis in proximal tibia fractures: a prospective clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):286. doi: 10.1186/s12891-021-04158-z.
- Cheng YH, Yang CP, Chang SS, Weng CJ, Chiu CH, Chan YS. Arthroscopic-assisted reduction and internal fixation for complex tibial plateau fracture: radiographic and clinical outcomes with 2- to 15-year follow-up. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1):448. doi: 10.1186/s13018-023-03938-8.
- Arjmand H, Nazemi M, Kontulainen SA, McLennan CE, Hunter DJ, Wilson DR, et al. Mechanical Metrics of the Proximal Tibia are Precise and Differentiate Osteoarthritic and Normal Knees: A Finite Element Study. *Scientific Reports.* 2018;8(1):11478. doi: 10.1038/s41598-018-29880-y.
- Burianov AA, Kvasha VP, Skobenko EO, Sobolevsky YL, Yarmolyuk YO, inventors. Counter-compressive screw for fixation of bone fragments. Bogomolets National Medical University. Bogomolets National Medical University, patentee. Patent Ukraine No. 76760. 2013 Jan 10.
- Assink N, Bosma E, Meesters AML, van Helden SH, Nijveldt RJ, Ten Duis K, et al. Initial and Residual 3D Fracture Displacement Is Predictive for Patient-Reported Functional Outcome at Mid-Term Follow-Up in Surgically Treated Tibial Plateau Fractures. *J Clin Med.* 2023;12(18):6055. doi: 10.3390/jcm12186055.
- Bormann M, Bitschi D, Neidlein C, Berthold DP, Jörgens M, Pätzold R, et al. Mismatch between Clinical-Functional and Radiological Outcome in Tibial Plateau Fractures: A Retrospective Study. *J Clin Med.* 2023;12(17):5583. doi: 10.3390/jcm12175583.
- Lim JA, West C, Lim JR, Thahir A, Krkovic M. Conservative Management of Varus/Valgus Stable Tibial Plateau Fractures in Osteoporotic Bone - Preliminary Results and Considerations. *Arch Bone Jt Surg.* 2023;11(4):270-77. doi: 10.22038/ABJS.2023.62563.3044.
- Shen QJ, Xing GS, Liu ZY, Li EQ, Zhao BC, Zheng YC, et al. Surgical treatment of the complex bicondylar tibial plateau fracture using a midline longitudinal incision. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020;100(16):1260-3. doi: 10.3760/cma.jcn112137-20190904-01962.
- Vaartjes TP, Assink N, Nijveldt RJ, van Helden SH, Bosma E, El Moumni M, et al. Functional Outcome After Nonoperative Management of Tibial Plateau Fractures in Skeletally Mature Patients: What Sizes of Gaps and Stepoffs Can be Accepted? *Clin Orthop Relat Res.* 2022;480(12):2288-95. doi: 10.1097/CORR.0000000000002266.
- Changrong LI, Chen Z. Diagnostic value of X-ray and CT combined with MRI in tibial plateau fracture. *J Mol Imaging.* 2020;43(1):122-5. doi: 10.1212/j.issn.1674-4500.2020.01.25.
- Liu XD, Wang HB, Zhang TC, Wan Y, Zhang CZ. Comparison between computed tomography and magnetic resonance imaging in clinical diagnosis and treatment of tibial platform fractures. *World J Clin Cases.* 2020;8(18):4067-74. doi: 10.12998/wjcc.v8.i18.4067.
- Porrino J, Wang A, Kani K, Kweon CY, Gee A. Preoperative MRI for the Multiligament Knee Injury: What the Surgeon Needs to Know. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2020;49(3):188-98. doi: 10.1067/j.cpradiol.2019.02.004.
- Georgiadis GM. Combined anterior and posterior approaches for complex tibial plateau fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 1994;76:285-9.
- Menghi A, Mazzitelli G, Marzetti E, Barberio F, D'Angelo E, Maccauro G. Complex tibial plateau fractures: a retrospective study and proposal of treatment algorithm. *Injury.* 2017;48(3):1-6. doi: 10.1016/S0020-1383(17)30649-6.
- Oleo-Taltavull R, Corró S, Tomás-Hernández J, Teixidor-Serra J, Selga-Marsà J, Porcel-Vázquez JA, et al. Staged treatment of bicondylar tibial plateau fractures: influence of frame configuration and quality of reduction on outcomes. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2024;50(3):1033-41. doi: 10.1007/s00068-023-02411-9.
- Gahr P, Mittlmeier T, Grau A, Herlyn PKE, Rahn A, Fischer DC. Functional assessment and outcome following surgical treatment of displaced tibial plateau fractures: a retrospective analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49(6):2373-9. doi: 10.1007/s00068-023-02401-x.
- Gálvez-Sirvent E, Ibarzábal-Gil A, Rodríguez-Mexrchán EC. Complications of the surgical treatment of fractures of the tibial plateau: prevalence, causes, and management. *EFORT Open Rev.* 2022;7(8):554-68. doi: 10.1530/EOR-22-0004.

Стаття надійшла до редакції 02.10.2024. – Дата першого рішення 07.10.2024. – Стаття подана до друку 11.11.2024

# Аналіз етіопатогенетичних чинників формування і перебігу хронічного панкреатиту залежно від віку пацієнтів

Л. С. Бабінець<sup>1</sup>, Н. О. Шевченко<sup>2</sup>, І. М. Галабіцька<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет

Хронічний панкреатит (ХП) є значущим медичним станом. Визначення ключових етіопатогенетичних чинників залежно від віку дозволить покращити профілактику, діагностику та лікування цього захворювання.

**Мета дослідження:** оцінювання значущості етіопатогенетичних чинників перебігу ХП у різних вікових групах пацієнтів.

**Матеріали та методи.** Проведено обстеження 341 пацієнта з ХП поза загостренням, середній вік хворих становив  $58,17 \pm 2,46$  року. Дослідження проведено на базі КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» і КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2» з аналізом анамнестичних, антропометричних, клінічних та біохімічних даних за період 2015–2023 рр. Учасників дослідження було розподілено на три групи: I група – 129 пацієнтів віком до 45 років, II група – 114 хворих віком 46–65 років, III група – 98 пацієнтів віком понад 66 років.

Статистичний аналіз виконували згідно з державними стандартами і настановами з медично-біологічної статистики за допомогою програми Excel та статистичного пакета Statistica 8.0.

**Результати.** У пацієнтів віком до 45 років переважали гастродуоденогенний (86,8%), алкогольний (75,9%) та біліарний (53,5%) фактори. Змішані фактори спостерігалися у 63,5% випадків. У хворих віком 46–65 років основними чинниками були дисліпідемія (67,5%), біліарна патологія (67,4%) та метаболічні порушення (46,5%), зі змішаним етіопатогенезом у 88,6% випадків. У пацієнтів віком 65 років домінували ішемічний (87,7%), гастродуоденогенний (84,7%) і дисліпідемічний (77,7%) фактори, зі змішаними чинниками у 96,9% пацієнтів.

**Висновки.** Урахування вікових етіопатогенетичних чинників є важливим для розроблення ефективних програм лікування ХП.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, підшлункова залоза, вік, етіопатогенетичні чинники.

## Analysis of etiopathogenetic factors in the formation and course of chronic pancreatitis depending on the age of patients

L. S. Babinets, N. O. Shevchenko, I. M. Halabitska

Chronic pancreatitis (CP) is a significant medical condition. The determination of the key etiopathogenetic factors depending on age will improve the prevention, diagnosis and treatment of this disease.

**The objective:** to assess the significance of etiopathogenetic factors of CP course in different age groups of patients.

**Materials and methods.** 341 patients with CP in remission were examined, the average age of the patients was  $58.17 \pm 2.46$  years. The study was conducted on the basis of the communal non-commercial enterprise “Odessa Regional Clinical Medical Center” and the communal non-commercial enterprise “Ternopil Municipal City Hospital No. 2” with the analysis of anamnestic, anthropometric, clinical and biochemical data for the period 2015–2023. The study participants were divided into three groups: I group – 129 patients under 45 years, II group – 114 patients aged 46–65 years, III group – 98 patients over 66 years old.

Statistical analysis was performed in accordance with state standards and guidelines for medical and biological statistics using Excel and the statistical package Statistica 8.0.

**Results.** In patients under 45 years of age gastroduodenogenic (86.8%), alcoholic (75.9%) and biliary (53.5%) factors prevailed. Mixed factors were determined in 63.5% of cases. In patients aged 46–65 years the main factors were dyslipidemia (67.5%), biliary pathology (67.4%) and metabolic disorders (46.5%), with mixed etiopathogenesis in 88.6% of cases. In patients aged 65 years the ischemic (87.7%), gastroduodenogenic (84.7%) and dyslipidemic (77.7%) factors dominated, mixed factors were found in 96.9% of patients.

**Conclusions.** Taking into account age-related etiopathogenetic factors is important for development of effective CP treatment programs.

**Keywords:** chronic pancreatitis, pancreas, age, etiopathogenetic factors.

Показник захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) зростає не лише в Україні, а й в усьому світі, досягнувши позначки 5,1–9,0% на 100 тис. населення, що посідає третю позицію серед нозологій травної системи. Існує низка пояснень щодо цієї ситуації:

- покращення способів діагностики ХП,
- посилення впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища,

- зростання медикаментозного навантаження,
- високий рівень вживання алкоголю і тютюнопаління,
- зниження якості харчування та загального рівня життя.

У 30% хворих на ХП розвиваються ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної ділянки, тромбоз у системі портальної вени,

стеноз холедоха чи 12-палої кишки та ін.) [2, 5, 9]. Летальність досить висока і становить 5,1%. З розвитком ХП, особливо при неефективному лікуванні, прогресує функціональна недостатність підшлункової залози (ПЗ). Доведено, що 20-річний анамнез підвищує ризик розвитку раку ПЗ у 5 разів, що визначає високу медико-соціальну значущість проблеми [10, 12, 13].

Сучасні уявлення про причинні фактори виникнення ХП узагальнені в загальноприйнятій у світі класифікації етіологічних факторів ризику M-ANNHEIM [11], де на першу позицію виходить мультиетіологічний, тобто змішаний характер захворювання. У цьому випадку спостерігається поєднання кількох факторів, наприклад, зловживання алкоголем, жирною їжею, тютюнопаління, біліарні порушення, перенесений раніше гострий панкреатит, ожиріння та ін. Важливе значення має й харчування, якщо воно незбалансоване, перенасичене тваринними жирами, збіднене білками, вітамінами та мікроелементами. Це також одна з причин розвитку в майбутньому ХП.

У наведеній класифікації врахований дуже важливий фактор, такий, як спадковість, а також чинники, що впливають на діаметр панкреатичних проток і відтік секрету, імунологічний фактор і різноманітні чинники, зокрема метаболічні (гіперхолестеринемія, недостатність вітамінів і мікроелементів, ендокринні порушення – цукровий діабет (ЦД), гіпопаратиреоз та ін.) [4, 7, 9].

Спроби розподілу за віковими групами певною мірою визначаються середньою тривалістю життя людини, зміни якої залежать від терміну настання старості [2]. Найбільш значущі зміни, що свідчать про старіння, спостерігаються у середньому віці та пов'язані з фізіологічними особливостями організму. Для людей середнього та похилого віку характерна наявність поліморбідних станів, серед яких захворювання серцево-судинної системи посідає лідерську позицію [6].

Серед серцево-судинної нозології на перше місце виходить ішемічна хвороба серця з генералізованим атеросклерозом і мікроциркуляторними порушеннями, що з часом призводять до хронічної ішемії всіх органів, розвитку незворотних змін в органах із втратою їхніх функцій [2]. ПЗ – один із перших органів, який за наявності тривалої ішемії відповідає зниженням функціональної активності, змінами структури та появі незворотних функціональних дисфункцій.

Дуже важливо встановити значущість основних факторів формування і прогресування ХП, встановити пріоритетність етіопатогенетичних чинників у віковому аспекті для вирішення питання більш ефективного попередження розвитку, профілактики загострень, своєчасної діагностики та раціонального лікування ХП залежно від віку і встановлених чинників, а також пов'язаних із ними коморбідних станів. Це й стало мотивом до проведення даного дослідження.

**Мета дослідження:** встановлення значущості етіопатогенетичних чинників перебігу ХП у групах пацієнтів за віком.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 341 амбулаторного пацієнта з ХП поза загостренням на базі КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» Одеської обласної ради та в полі-

клінічному відділенні КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2». Джерелом інформації були «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о) і «Медичні карти стаціонарного хворого» (ф. 027/о) пацієнтів різного віку і статі на ХП впродовж 2015–2023 рр. Середній вік становив  $58,17 \pm 2,46$  року. Діагноз ХП встановлювали на підставі клінічного протоколу за Наказом МОЗ України № 1204 від 04.07.2023 р. [5].

### Критерії включення у дослідження:

- пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 21 року із встановленим за протокольними стандартами діагнозом ХП у фазі стійкої та нестійкої ремісії з урахуванням супутньої патології поза загострення;
- можливість виконання всіх запланованих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень;
- ознайомлення з дизайном дослідження і підписання пацієнтами інформованої згоди для участі в дослідженні.

### Критерії виключення з дослідження:

- захворювання крові, онкологічні хвороби, гострі інфекційні захворювання впродовж останніх 3 міс,
- загострення будь-якої хронічної патології, зокрема гострий коронарний синдром,
- тяжкі форми порушення серцевого ритму,
- гострі хірургічні стани або наявність будь-яких оперативних втручань впродовж останнього місяця,
- вагітність,
- стан декомпенсації життєво важливих органів,
- наявність ЦД 1-го типу,
- ЦД 2-го типу на інсулінотерапії,
- відмова пацієнта брати участь у науковому дослідженні.

Рандомізацію пацієнтів проводили шляхом випадкового розподілу досліджуваних на три групи відповідно до сучасних вікових критеріїв ВООЗ. Учасники були попередньо відібрані за ключовими демографічними показниками (вік, стать, медичний статус), після чого застосовувалася блокова рандомізація з використанням програмного забезпечення для уникнення можливого упередження при формуванні груп.

У результаті досліджуваних розподілено на такі вікові групи:

- I група (до 45 років) – 129 пацієнтів,
- II група (46–65 років) – 114 пацієнтів,
- III група (старші за 66 років) – 98 пацієнтів.

Для виявлення збільшення маси тіла як маркера метаболічного синдрому використовували індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою Кетле:

$$IMT = \text{маса тіла, kg} / (\text{зріст, m})^2 \quad (1)$$

У нормі ІМТ =  $18,5\text{--}25 \text{ kg/m}^2$ , при надмірній масі тіла –  $25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$ , при ожирінні I ступеня –  $30\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$ , при ожирінні II ступеня –  $35\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$ , при ожирінні III ступеня –  $> 40,0 \text{ kg/m}^2$ .

Аналіз клінічних та біохімічних показників виконано за загальноприйнятими методиками [3]. Оцінку інкреторної функції ПЗ проводили, виходячи з параметрів вмісту глюкози в крові натще за глюкозооксидазним методом, вважаючи за норму  $4,44\text{--}5,55 \text{ ммоль/л}$ .

Чинник алкогольного панкреатиту визначали на підставі анамнестичних даних про тривале і регулярне вживання алкоголю, що перевищує допустимі норми ВООЗ (більше 40 г чистого алкоголю на добу для чоловіків і більше 20 г – для жінок). Діагностика включала детальний аналіз анамнезу, а також біохімічні дослідження (печінкові проби, рівень амілази та ліпази) для виявлення супутнього ураження печінки та ПЗ.

Біліарний панкреатит підтверджували на підставі наявності жовчнокам'яної хвороби або інших патологій жовчовивідних шляхів. Діагностику проводили за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) жовчовивідних шляхів. Наявність ЦД підтверджували на підставі рівня глікемії натще, результатів тесту на глікований гемоглобін (HbA1c), а також даних анамнезу пацієнтів. Особливу увагу приділяли хворим із ЦД 2-го типу, у яких ХП часто має змішану етіологію, поєднуючи метаболічні порушення й ураження ПЗ.

Дисліпідемічний панкреатит діагностували за наявності порушення ліпідного обміну. Підтвердження дисліпідемії проводили на підставі аналізу ліпідного профілю (рівень холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ)). Пацієнти з гіпертригліцеридемією (тригліцериди > 5,6 ммоль/л) мали підвищений ризик розвитку панкреатиту, що також оцінювали при підтвердженні діагнозу.

Діагноз ішемічного панкреатиту встановлювали на підставі наявності хронічних серцево-судинних захворювань, таких, як ішемічна хвороба серця, атеросклероз та інші порушення кровопостачання органів. Пацієнтам проводили доплерографію судин черевної порожнини для оцінки кровопостачання ПЗ та виключення ішемічного фактору.

Посттравматичний панкреатит підтверджували на підставі травм черевної порожнини, оперативних втручань на органах травного тракту або інших механічних ушкоджень. Оцінювали анамнестичні дані та результати інструментальних досліджень, зокрема КТ або МРТ, для виявлення структурних змін ПЗ.

ХП після гострого панкреатиту (ГП) діагностували у пацієнтів, які перенесли ГП в анамнезі. Діагностика включала аналіз анамнезу та контроль результатів попередніх досліджень (наприклад, підвищення рівня амілази та ліпази), а також інструментальні методи для оцінювання стану ПЗ після епізоду гострого запалення.

Гастродуоденогенний панкреатит підтверджували на підставі наявності гастродуоденальних захворювань, таких, як виразкова хвороба, гастрит або дуоденіт, що спричиняють рефлюкс жовчі та інших ферментів у ПЗ. Діагностичні методи включали фіброгастродуоденоскопію (ФГДС) для виявлення структурних змін у шлунку та дванадцятипалій кишці, а також УЗД для оцінювання стану ПЗ.

Ятрогенний панкреатит діагностували у пацієнтів після медичних маніпуляцій, таких, як ЕРХПГ, оперативні втручання на жовчовивідних шляхах або інші інвазивні процедури, що могли спричинити ураження ПЗ. У таких випадках оцінювали клінічні дані про стан пацієнта після процедур, а також проводили інструментальні методи для підтвердження ураження залози.

Змішаний панкреатит – у цій групі пацієнтів поєднувалися кілька етіопатогенетичних факторів. Наприклад, алкогольний панкреатит міг супроводжуватися дисліпідемією або ЦД. Для діагностики змішаних форм застосовували комбінацію лабораторних і інструментальних методів, що були описані вище, для виявлення всіх можливих факторів, що впливали на розвиток захворювання.

Статистичний аналіз виконували згідно з державними стандартами і настановами з медично-біологічної статистики за допомогою Excel та статистичного пакета Statistica 8.0 [8]. Порівняльний аналіз груп виконували у вигляді відсотків та пропорцій від кількості пацієнтів у досліджуваній групі. При нормальному розподілі даних було застосовано t-критерій Стюдента для порівняння середніх значень між незалежними та залежними групами. При відхиленнях від нормального розподілу використовувалися непараметричні методи: U-критерій Манна-Уїтні для порівняння середніх рангів між незалежними групами.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 наведено результати аналізу етіопатогенетичних чинників у групах за віком дослідженої когорти пацієнтів із ХП.

Одним із загальноновизнано значущих факторів формування і маніфестації ХП є алкогольний. Серед когорт пацієнтів алкогольний генез ХП встановлено у 56,9% обстежених, серед яких 24 (7,1%) хворих проходили добровільне лікування у психоневрологічних диспансерах з приводу зловживання алкоголем.

Решта 170 пацієнтів були відібрані із загальної когорти за результатами тестування за Шкалою CAGE. Аналіз тестування продемонстрував середній бал ( $2,91 \pm 0,46$ ), що свідчить про високий прихований потяг до алкоголю. Важливо, що у групі до 45 років було 45,7% таких пацієнтів (за гендерною ознакою переважували чоловіки), 54,4% – серед пацієнтів середнього віку (чоловіків майже вдвічі більше за жінок), у старшій віковій групі відсоток «алкогольного» фактора зменшився до 37,7%, а співвідношення чоловіків і жінок стало майже однаковим. Серед інших обстежених результат тестування встановив середній бал позитивних відповідей ( $1,58 \pm 0,14$  бала) і не підтвердив наявності статистично значущого впливу алкоголю як етіологічного чинника ХП.

Встановлено суттєвий вплив на розвиток ХП дисліпідного чинника – 68,0%, що в біохімічних дослідженнях проявлялось статистичним збільшенням вмісту у крові тригліцеридів, загального холестерину ( $p < 0,05$ ) та зменшенням вмісту ліпопротеїдів високої щільності ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Сюди також включено 28,7% пацієнтів з надмірною масою тіла, наявністю ожиріння I та II ступенів та з вірогідним збільшенням ІМТ у 2,8 та в 1,2 раза порівняно із загальним контингентом та контролем за ІМТ.

Загальновідомо, що саме порушення ліпідного спектра крові має важливе значення в розвитку атеросклеротичних змін судин і стеатозу ПЗ, що на тлі запального процесу призводить до трансформації у фіброз ПЗ із зниженням основних її функцій. У гру-

**Аналіз значущості етіопатогенетичних чинників перебігу хронічного панкреатиту у групах пацієнтів за віком з урахуванням гендерної ознаки, %**

| Етіопатогенетичний чинник, 341 (100%) | до 45 років, n = 129 |              | 46–65 років, n = 114 |              | понад 66 років, n = 98 |              |
|---------------------------------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|------------------------|--------------|
|                                       | Чоловіки, n (%)      | Жінки, n (%) | Чоловіки, n (%)      | Жінки, n (%) | Чоловіки, n (%)        | Жінки, n (%) |
| Алкогільний, 194 (56,89%)             | 59 (45,73)           | 39 (30,23)   | 43 (37,72)           | 19 (16,67)   | 20 (20,41)             | 14 (14,28)   |
|                                       | 98 (75,96)           |              | 62 (54,38)           |              | 34 (34,69)             |              |
| Біліарний, 158 (46,33%)               | 19 (14,73)           | 50 (38,76)   | 19 (22,09)           | 39 (45,35)   | 15 (15,30)             | 16 (16,32)   |
|                                       | 69 (53,49)           |              | 58 (67,44)           |              | 31 (31,63)             |              |
| ЦД, 118 (34,60%)                      | 8 (6,20)             | 28 (21,70)   | 39 (34,21)           | 14 (12,28)   | 13 (13,26)             | 16 (16,32)   |
|                                       | 36 (27,90)           |              | 53 (46,49)           |              | 29 (29,59)             |              |
| Дисліпідемічний, 232 (68,03%)         | 38 (29,45)           | 30 (23,26)   | 54 (47,37)           | 23 (20,17)   | 52 (52,06)             | 35 (35,71)   |
|                                       | 68 (52,71)           |              | 77 (67,54)           |              | 87 (77,75)             |              |
| Ішемічний, 121 (35,48%)               | 3 (2,36)             | 2 (1,55)     | 22 (19,30)           | 8 (7,02)     | 51 (52,04)             | 35 (35,71)   |
|                                       | 5 (3,87)             |              | 30 (26,31)           |              | 86 (87,75)             |              |
| Посттравматичний, 28 (8,21%)          | 6 (4,65)             | 3 (2,32)     | 5 (4,38)             | -            | 8 (8,16)               | 6 (6,12)     |
|                                       | 9 (6,97)             |              | 5 (4,38)             |              | 14 (14,28)             |              |
| Після ГП, 20 (5,86%)                  | 7 (8,43)             | -            | 6 (5,26)             | 3 (2,63)     | 3 (3,06)               | 1 (1,02)     |
|                                       | 7 (8,43)             |              | 9 (7,89)             |              | 4 (4,08)               |              |
| Гастроудоденогенний, 281 (82,40%)     | 69 (53,49)           | 43 (33,33)   | 57 (50,00)           | 29 (25,44)   | 42 (42,86)             | 41 (41,84)   |
|                                       | 112 (86,82)          |              | 86 (75,44)           |              | 83 (84,69)             |              |
| Ятрогенний, 68 (19,94%)               | 6 (4,65)             | 12 (9,30)    | 4 (3,51)             | 20 (17,54)   | 10 (10,21)             | 16 (16,33)   |
|                                       | 18 (13,95)           |              | 24 (21,05)           |              | 26 (26,00)             |              |
| Змішаний, 278 (81,52%)                | 43 (33,33)           | 39 (30,23)   | 50 (43,86)           | 51 (44,74)   | 39 (39,79)             | 56 (57,14)   |
|                                       | 82 (63,56)           |              | 101 (88,59)          |              | 95 (96,94)             |              |

пі молодого віку таких пацієнтів було 52,7%, у групі середнього віку – на 14,8% більше, у групі похилого віку – 77,7%, що на 10,2% більше, ніж у групі середнього віку і на 25,0% – ніж у групі молодого віку. Слід відзначити, що у всіх вікових групах порушення ліпідного спектра крові у відсотковому значенні значно частіше визначалося у пацієнтів чоловічої статі.

Було встановлено наявність біліарного фактора у 46,3% обстежених (пацієнти з біліарною дисфункцією, хронічним некалькульозним холециститом поза загостренням, оперативним видаленням в анамнезі жовчного міхура з приводу холецистолітазу). Біліарний фактор досить часто був причиною розвитку ГП та ХП, у формуванні яких головним механізмом були рефлюкс та затримка жовчі у панкреатичній протоці, а також активація панкреатичних ферментів у протоковій системі ПЗ за рахунок біліарної гіпертензії. Так, у молодому віці біліарні порушення мали 53,5% обстежених із переважанням жінок над чоловіками на 24,0% (38,7% проти 14,7%). У середньому віці зазначений етіологічний фактор був більш значущим – на 13,9% з аналогічним переважанням жіночої статі над чоловіками на 23,3%.

Отримані гендерні відмінності в молодому та середньому віці можна пояснити естрогенією, притаманною віковим особливостям жінок та пов'язаних з нею порушеннями ліпідного обміну, особливо гіперхолестеринемією, що спричиняє літогенність жовчі та погіршення її холеретичних і холекінетичних властивостей. У по-

хилому віці констатували зменшення числа пацієнтів із біліарними проблемами до 31,6%, що на 35,8% та 21,9% менше порівняно з групами середнього та молодого віку.

Ішемічний фактор при ХП у загальній популяції становив 35,5%. Вважали його наявним при визначенні у пацієнтів атеросклерозу із звуженням судин ПЗ при коморбідності ХП із ЦД, артеріальною гіпертензією, хронічною ішемічною хворобою серця та інших станах, пов'язаних з підвищеним тромбоутворенням на тлі ендотеліальної дисфункції. Встановлено переважання таких пацієнтів у похилому віці над такими у групах середнього та молодого віку на 61,4% та 83,9% відповідно.

Порушення вуглеводного обміну визначено у 34,6% обстежених за вмістом глюкози крові натще, що є статистично вищим порівняно з контролем та важливим показником наявності переддіабету або ЦД. Серед загальної кількості хворих порушення інкреторної функції ПЗ частіше виявляли у середньому віці – у 46,49%, що пов'язано з низкою тригерних факторів, спричинених ПЗ, коморбідністю, стресогенним фактором формування ЦД 2-го типу.

Водночас 27,90% пацієнтів молодого віку з ХП мали порушення вуглеводного обміну у вигляді базальної гіперглікемії та гіперінсулінемії. ЦД 1-го типу виключали, як було відзначено у критеріях виключення. Отже, встановлено переважання метаболічного фактора у середньому віці порівняно з хворими похилого та молодого віку на 16,9% і на 18,6% відповідно.

У дослідження було включено 8,2% пацієнтів, переважно чоловіків за всіма віковими групами, з посттравматичним ХП. Це пацієнти, в анамнезі яких були наявні травми в ділянці живота, які часто мали побутовий характер, придбані ще в молодому віці внаслідок падіння з велосипеда, підліткових бійках або у ДТП, коли констатували ураження ПЗ.

Атаку ГП в анамнезі перенесли 20 (5,8%) хворих на ХП, який майже з однаковою частотою зустрічався у всіх вікових категоріях з незначною перевагою в молодому та середньому віці частіше у пацієнтів чоловічої статі.

Гастродуоденогенним чинником (82,40% когорт пацієнтів) вважали наявність у пацієнтів із ХП раніше верифіковані захворювання органів гастродуоденальної зони (ГДЗ):

- хронічний гастрит (ХГ) неатрофічний та атрофічний,
- дуоденіт,
- виразкова хвороба шлунка та/або 12-палої кишки у фазі ремісії,
- НПЗП-гастропатія.

Суттєво, що у пацієнтів молодого віку гастродуоденогенний фактор був наявним у 86,8%, причому у чоловіків на 20,2% частіше за жінок (53,5% проти 53,3%); у середньому віці відсоток таких пацієнтів зменшувався до 75,4% (із суттєвою перевагою в бік чоловічої статі на 24,6%), у віці понад 66 років – відсоток пацієнтів із значущим гастродуоденогенним чинником збільшувався до 84,7% із майже однаковим гендерним співвідношенням, що, на нашу думку, пов'язано як із віковими змінами слизової оболонки шлунка (атрофічною перебудовою клітинного апарату), так і медикаментозним навантаженням та поліпрагмацією, що притаманні у похилому віці.

Узагальнюючи отримані дані за значущістю основних етіопатогенетичних факторів при ХП, було визначено рейтинг їхньої впливовості у групах за віком (рис. 1–3). Так, у молодому віці превалювали гастродуоденогенний, алкогольний та біліарний фактори: 86,8%, 75,9% та 53,5% відповідно (рис. 1). Наявність змішаних факторів характерна у 63,5% обстежених пацієнтів віком до 45 років.

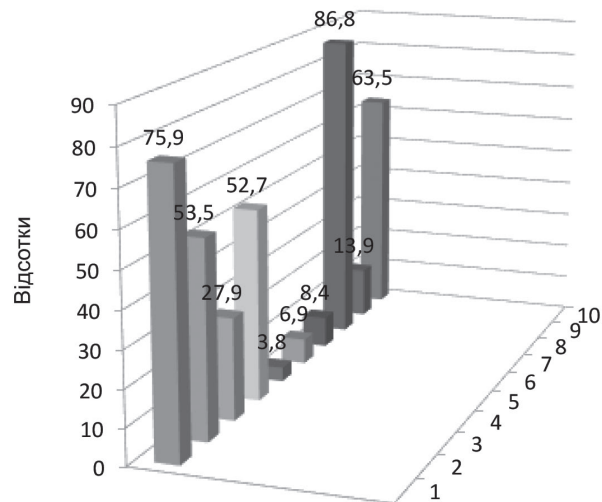
У середньому віці виконували із зазначеною патологією пацієнтів молодого віку при ХП значно підвищується відсоток дисліпідного (67,5%), біліарного (67,4%) та метаболічного (46,5%) факторів (рис. 2). Встановлено значне збільшення супутньої патології та наявність змішаних етіопатогенетичних факторів у 88,6% обстежених віком 46–65 років.

У похилому віці змішані фактори при ХП визначаються у 96,9% обстежених. Переважання основних чинників у III групі можна представити наступним чином: ішемічний – 87,7%, гастродуоденогенний – 84,7%, дисліпідемічний – 77,7% обстежених (рис. 3).

Отже, проведений у дослідженні клініко-анамнестичний аналіз дозволив визначити рейтинг значущості основних етіопатогенетичних чинників у групах пацієнтів із ХП за віком, що допоможе ефективно і раціонально сформувати лікувальні і профілактичні програми їх ведення.

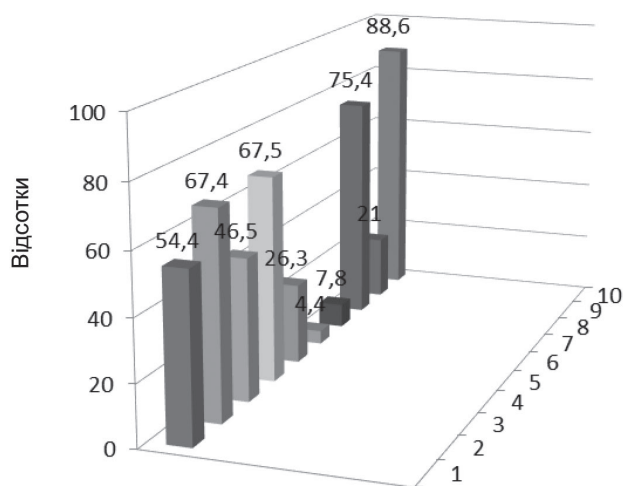
Результати цього дослідження підтверджують попередні дані щодо етіології ХП, водночас вносячи важливі уточнення, особливо у віковому аспекті. Так, у молодих

пацієнтів (віком до 45 років) основними етіопатогенетичними чинниками виявилися гастродуоденогенний, алкогольний та біліарний фактори. Це узгоджується з даними досліджень, які також відзначають значний вплив цих чинників у цій віковій групі [14, 15]. Проте наші результати продемонстрували вищу частоту змі-



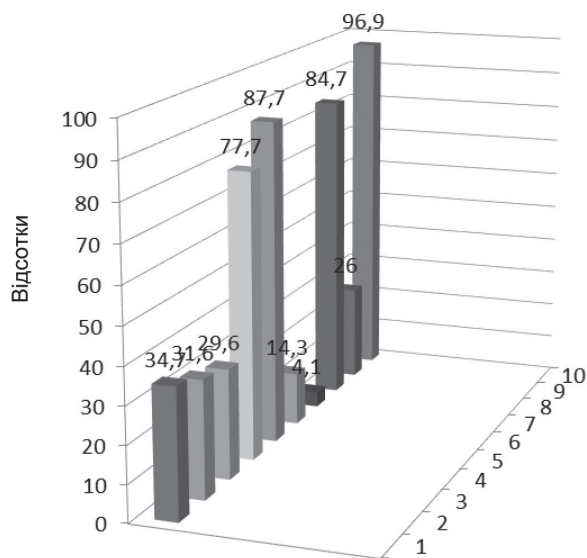
**Рис. 1. Розподіл 129 хворих на хронічний панкреатит віком до 45 років залежно від етіологічного фактору та коморбідної патології (1 – алкогольний; 2 – біліарний; 3 – метаболічний; 4 – дисліпідемічний; 5 – ішемічний; 6 – посттравматичний; 7 – після гострого панкреатиту; 8 – гастродуоденогенний; 9 – ятрогенний; 10 – змішаний)**

Примітка. В одного хворого могло бути декілька факторів.



**Рис. 2. Розподіл 114 хворих на хронічний панкреатит віком від 46 до 65 років залежно від етіологічного фактора та коморбідної патології (1 – алкогольний; 2 – біліарний; 3 – метаболічний (ЦД); 4 – дисліпідемічний; 5 – ішемічний; 6 – посттравматичний; 7 – після гострого панкреатиту; 8 – гастродуоденогенний; 9 – ятрогенний; 10 – змішаний)**

Примітка. В одного хворого могло бути декілька факторів.



**Рис. 3. Розподіл 98 хворих на ХП віком понад 66 років за етіопатогенетичними чинниками**

(1 – алкогольний; 2 – біліарний; 3 – метаболічний (ЦД); 4 – дисліпідемічний; 5 – ішемічний; 6 – посттравматичний; 7 – після гострого панкреатиту; 8 – гастродуоденогенний; 9 – ятрогенний; 10 – змішаний)

*Примітка.* В одного хворого могло бути декілька факторів.

шаних етіологічних факторів, що свідчить про більшу складність етіопатогенезу ХП у молодих пацієнтів, ніж це було зазначено в попередніх роботах [16, 17].

У групі пацієнтів середнього віку (46–65 років) значущість дисліпідемії та біліарної патології як основних чинників розвитку ХП також підтверджується нашими даними. Це узгоджується з висновками інших дослідників, які також підкреслюють важливість цих факторів у розвитку ХП у цьому віковому періоді [18, 19]. Однак ми виявили, що змішаний етіопатогенез спостерігався ще частіше, ніж зазначалося в попередніх дослідженнях, що може свідчити про необхідність більш ретельного підходу до діагностики та терапії пацієнтів середнього віку.

Пацієнти похилого віку (старше 65 років) у нашому дослідженні мали високий рівень ішемічного фактору, що відповідає літературним даним [20, 21]. Наприклад, результати дослідження свідчать про значний вплив судинних захворювань на розвиток ХП у цій віковій групі [22–24]. Водночас наші дані показали більшу частоту дисліпідемічного та гастродуоденогенного факторів, що може свідчити про зростаючу роль метаболічних і

гастроентерологічних порушень у патогенезі ХП серед літніх пацієнтів. Це підкреслює необхідність інтегрованого підходу до лікування цієї категорії хворих.

Крім того, результати дослідження підтверджують загальновідомі висновки про важливість врахування вікових особливостей при лікуванні ХП. Наприклад, дослідження останніх років демонструють, що пацієнти різних вікових груп потребують різного підходу до терапії, з урахуванням переважаючих етіопатогенетичних факторів [25–31]. Дослідження доповнює ці висновки, підкреслюючи, що лікування ХП має бути адаптоване не лише до етіології захворювання, але й до вікових особливостей пацієнта.

Отже, наші результати не тільки підтверджують існуючі знання про етіологію хронічного панкреатиту, але й вносять важливі корективи, особливо у контексті вікових відмінностей. Висока частота змішаного етіопатогенезу в усіх вікових групах підкреслює необхідність комплексного підходу до діагностики та лікування ХП. Це дозволяє рекомендувати більш персоналізований підхід до профілактики, діагностики та терапії ХП з урахуванням вікових особливостей пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. У молодому віці превальювали гастродуоденогенний, алкогольний та біліарний фактори: 86,8%, 75,9% та 53,5% відповідно. Наявність змішаних факторів характерна у 63,5% обстежених пацієнтів віком до 45 років.

2. У середньому віці поряд із зазначеною патологією пацієнтів молодого віку із ХП встановлено високу значущість дисліпідного (67,5%), біліарного (67,4%) та метаболічного (46,5%) факторів. Змішаний характер етіопатогенезу ХП був притаманний 88,6% обстежених віком 46–65 років.

3. Серед хворих на ХП похилого віку змішаний фактор визначався в 96,9%. Переважання основних чинників у III групі можна представити таким чином: ішемічний – 87,7%, гастродуоденогенний – 84,7%, дисліпідемічний – 77,7% пацієнтів.

4. Урахування значущості етіопатогенетичних чинників формування ХП у групах за віком є важливим для розробки диференційованих ефективних програм ведення таких пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень:** розроблення програм лікування і профілактики пацієнтів із ХП різних вікових груп з урахуванням етіопатогенетичних чинників ХП.

## Відомості про авторів

**Бабінець Лілія Степанівна** – д-р мед. наук, проф., Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0560-1943

**Шевченко Наталія Олександрівна** – канд. мед. наук, доц., Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 777-64-12. E-mail: natusua9@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-8963-4680

**Галабіцька Ірина Михайлівна** – д-р мед. наук, доц., Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (097) 798-28-93. E-mail: halabitska@tdmu.edu.ua  
ORCID: 0000-0002-9028-7230

# Information about authors

**Babinets Liliia S.** – MD, PhD, DSc, Professor, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 352-07-43. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0560-1943

**Shevchenko Nataliia O.** – MD, PhD, Associate Professor, Odesa National Medical University; tel: (067) 777-64-12. *E-mail: natusua9@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8963-4680

**Halabitska Iryna M.** – MD, PhD, DSc, Associate Professor, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; tel.: (097) 798-28-93. *E-mail: halabitska@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-9028-7230

## ПОСИЛАННЯ

1. Babinets LS, Khomyn GO, Galabitskaya IM. Characteristics of the pancreas and liver in chronic pancreatitis with treated chronic viral hepatitis C depending on the results of testing according to the international CAGE questionnaire. *Gastroenterol.* 2023;57(1):2934.
2. Babinets LS, editor. Gerontology in family medicine: in 2 parts. Part 2: textbook. Lviv: Magnolia; 2024. 478 p.
3. Lifshits VM, Sidelnikova VI. Laboratory tests in human diseases reference book for doctors. Moscow: Triad-X; 2003. 352 p.
4. Ministry of Health of Ukraine. World Diabetes Day: what you need to know about the disease [Internet]. Kyiv Ministry of Health; 2020. Available from: <https://moz.gov.ua/article/health/vsesvitnij-den-borotbi-z-diabetom-scho-treba-znati-pro-hvorobu>.
5. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary and specialized medical care «Chronic pancreatitis» [Internet]. 2023. Order № 1204; from 2023 Jul 04. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichnyj-pankreatyt/>.
6. Khristich TM, Gontsaryuk DO. Comorbidity of chronic pancreatitis with ischemic heart disease: common etiologic and pathogenetic links of development and features. *Zdorovye Ukrainy.* 2018;(4):34-7. Available from: <http://health-ua.com/article/40060-komorbndst-hronchno-go-pankreatitu-z-shemchnoyu-hvoroboyu-serttsya-zagaln-et>.
7. Ferfetskaya KV, Fediv OI. Indicators of carbohydrate metabolism in patients with chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Ukr J Med Biol Sports.* 2016;(2):211-4.
8. Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Medical staff and network of health care institutions of the Ministry of Health of Ukraine for 2017-2018 [Internet]. Kyiv: Center for Medical Statistics; 2019. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXVIII.html>.
9. Babinets LS, Shevchenko NA, Sasyk HN, Zemlyak OS. Research of lipid exchange diffusion of medium-age patients with chronic pancreatitis with diabetes mellitus. *J Ed Health Sport.* 2017;7(11):309-18. doi: 10.5281/zenodo.1136094.
10. Côté GA, Yadav D, Slivka A, Hawes RH, Anderson MA, Burton FR, et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(3):266-73. doi: 10.1016/j.cgh.2010.10.015.
11. DominguezMunoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czako L, Rosendahl J, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2018;18(8):84754.
12. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of metaanalyses. *EBioMedicine.* 2015;2(12):19962002. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.023.
13. Tana C, Silingardi M, Giambardino MA, Cipollone F, Meschi T, Schiavone C. Emphysematous pancreatitis associated with penetrating duodenal ulcer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(48):8666-70. doi: 10.3748/wjg.v23.i48.8666.
14. Ramchandani M, Pal P, Costamagna G. Management of Benign Biliary Stricture in Chronic Pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2023;33(4):831-44. doi: 10.1016/j.giec.2023.04.002.
15. Takahashi T, Miao Y, Kang F, Dolai S, Gaisano HY. Susceptibility Factors and Cellular Mechanisms Underlying Alcoholic Pancreatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44(4):777-89. doi: 10.1111/acer.14304.
16. Hendriks HFJ. Alcohol and Human Health: What Is the Evidence? *Annu Rev Food Sci Technol.* 2020;11:1-21. doi:10.1146/annurev-food-032519-051827.
17. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175-84. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
18. Halabitska IM, Babinets LS. Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Fam Med Primary Care Rev.* 2021;23(4):422-8. doi:10.5114/fmpcr.2021.108207.
19. Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Dis Mon.* 2014;60(12):530-50. doi:10.1016/j.disamonth.2014.11.002.
20. Bansal A, Gupta P, Singh H, et al. Gastrointestinal complications in acute and chronic pancreatitis. *JGH Open.* 2019;3(6):450-5. doi: 10.1002/jgh3.12185.
21. Redkva OV, Babinets LS, Halabitska IM. evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Wiad Lek.* 2021;74(10 cz 2):2557-59.
22. Zemlyak OS, Babinets LS, Halabitska IM. The role of endotoxemia and inflammation in deepening the pancreatic functional insufficiency in chronic pancreatitis in combination with type 2 diabetes. *Pol Merkur Lekarski.* 2023;51(3):207-15. doi: 10.36740/Merkur202303104.
23. Hobbs PM, Johnson WG, Graham DY. Management of pain in chronic pancreatitis with emphasis on exogenous pancreatic enzymes. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(3):370-86. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i3.370.
24. Zabicki B, Limphaibool N, Holstad MJV, Juszkat R. Endovascular management of pancreatitis-related pseudoaneurysms: A review of techniques. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191998. doi: 10.1371/journal.pone.0191998.
25. Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2018;97(6):385-93.
26. Barkin JA, Barkin JS. Chronic Pancreatitis and Bone Disease. *J Clin Densitom.* 2020;23(2):237-43. doi: 10.1016/j.jocd.2019.08.004.
27. Babinets LS, Zemlyak OS, Halabitska IM, Sasyk HM, Onufryk ZY. Dependence of pancreas functional capacity at chronic pancreatitis on endotoxemia and other metabolic factors. *Wiad Lek.* 2021;74(4):869-73.
28. Le Cosquer G, Maulat C, Bournet B, Cordelier P, Buscail E, Buscail L. Pancreatic Cancer in Chronic Pancreatitis: Pathogenesis and Diagnostic Approach. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):761. doi: 10.3390/cancers15030761.
29. Amodio A, De Marchi G, de Pretis N, Crinò SF, D'Onofrio M, Gabbriellini A, Ciccocioppo R, Frulloni L. Painless chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2020;52(11):1333-37. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.040.
30. Ramai D, Facciorusso A, Maida M, Capurso G, Chandra S, Spadaccini M, et al. Prevalence of Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2023;14(8):e00623. doi: 10.14309/ctg.0000000000000623.
31. Sharma D, Mallick B, Samanta J, Gupta V, Sinha SK, Kochhar R. Acute-on-Chronic Pancreatitis: Analysis of Clinical Profile and Outcome. *Cureus.* 2021;13(4):e14242. doi: 10.7759/cureus.14242.

Стаття надійшла до редакції 20.09.2024. – Дата першого рішення 25.09.2024. – Стаття подана до друку 31.10.2024

# 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 загальноприйняті 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 містять 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, матеріали 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.