

# Family



# Сімейна медицина

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

# medicine

№2 (112)  
'2025

## EUROPEAN PRACTICES

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

**ОРГАНІЗАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ  
ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО БОЛЮ  
В ПАЦІЄНТІВ ІЗ БОЙОВОЮ ТРАВМОЮ  
НА РІВНІ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ  
ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ** 7

**НОРМАТИВНО-ПРАВОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ  
РЕАЛІЗАЦІЇ ДЕРЖАВНОЇ ПОЛІТИКИ  
В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ  
УКРАЇНИ** 26

**МЕДИКО-СОЦІАЛЬНІ ФАКТОРИ  
РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНИХ  
ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК ПРИ COVID-19** 33

**СИНДРОМ ГЕПАТОМЕГАЛІЇ  
В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ГОШЕ  
І ТИПУ В УКРАЇНІ** 72

**ГЛЮКОКОРТИКОЇД-ІНДУКОВАНИЙ  
МУЛЬТИФОКАЛЬНИЙ ОСТЕОНЕКРОЗ:  
ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ** 98



## СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

2 (112)/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 02.10.2024 науково-практичний журнал  
«Сімейна медицина. Європейські практики» включено до  
Категорії «А» Переліку наукових фахових видань України,  
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних  
робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук,  
кандидата наук та ступеня доктора філософії*

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

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

### РЕКОМЕНДОВАНО

Затверджено до публікації вченою радою НУОЗ України  
імені П. Л. Шупика – Протокол №5 від 14.05.2025

Підписано до друку 23.05.2025.

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  
рекламодавці.

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

ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ  
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»  
04053, м. Київ, вул. Січових Стрільців, буд. 21/27, офіс 405  
E-mail: [asprofosvit@gmail.com](mailto: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.

### Фотовид і друк

«Наша друкарня» ФОП Симоненко О.І.

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

Тел. +38(067) 172-86-37

© Національний університет охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика, 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, президент Української асоціації сімейної медицини,  
Заслужений лікар України

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

**Л.В. Хіміон**

доктор мед. наук, професор

### ЗАСТУПНИКИ

#### ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

**Г.В. Бекетова**, доктор мед. наук,  
професор, член-кореспондент НАМН  
України, Заслужений лікар України,  
експерт МОЗ України, голова асоціації  
педіатрів м. Києва

**О.С. Щербінська**, доктор мед. наук,  
професор, президент Всеукраїнської  
Асоціації безперервної професійної освіти  
лікарів та фармацевтів

### ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська

### ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

### РЕКЛАМА

О.М. Бондар

В.М. Коршук

К.О. Панова

### 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. Сміян

В.І. Ткаченко

С.В. Федоров

М. Харріс (Велика Британія)

В. Хомар (Словенія)

А.В. Царенко

І.В. Чопей

Н.Д. Чухрієнко

О.Г. Шекера

В.О. Шкорботун

### ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

### ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

А.О. Доброва

### КОРЕКТОР

Л.М. Іванченко

### ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

В.М. Семак

## FAMILY MEDICINE.

EUROPEAN PRACTICES

2 (112)/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 02.10.2024 scientific and practical journal «Family medicine. European practices» is included in Category «A» of the List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy can be published*

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

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

### RECOMMENDED BY

Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Protocol №5 from 14.05.2025

Passed for printing 23.05.2025.

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: [sprofosvit@gmail.com](mailto:sprofosvit@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, President of Ukrainian Association of Family  
Medicine, Honoured Doctor of Ukraine

### EDITOR-IN-CHIEF

**L.V. Khimion,**  
Dr. med. Sciences, professor,

### EDITORIAL BOARD

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

### DEPUTY OF CHIEF EDITOR

**G.V. Beketova,**  
Corresponding Member of the NAMS  
of Ukraine, Dr. med. Sciences, professor,  
Head of the Association of Pediatricians  
of Kyiv, Honoured Doctor of Ukraine

**O.S. Shcherbinska,**  
Dr. med. Sciences, professor,  
President All-Ukrainian Association  
of Continuing Professional Education  
of Doctors and Pharmacists

### PROJECT DIRECTOR

O.S. Shcherbinska

### ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

### ADVERTISING

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

### RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

### LITERARY EDITOR

A.O. Dobrova

### CORRECTION

L.M. Ivanchenko

### DESIGN AND LAYOUT

V. M. Semak

# ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Рекомендації для авторів розроблені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors). Ознайомитися з ними можна за посиланням: [www.icmje.org/recommendations/](http://www.icmje.org/recommendations/).

Редакція журналу «Сімейна медицина. Європейські практики» приймає на розгляд рукопис за умов, що він не передавався для публікації в інші редакції та відповідає вимогам оформлення наукових статей. Приймаються рукописи англійською та українською мовами. Статті англійською мовою публікуються без перекладу українською. Щоб вести листування автору (кореспондуючому автору з групи авторів) необхідно зареєструватися на сайті <https://family-medicine.com.ua>.

Рукопис подається у вигляді файлу формату Microsoft Word (.docx), який додається до електронного листа в редакцію. У назві файлу латинськими літерами бажано використати прізвище автора (першого автора). Формат сторінки тексту – А4, розмір відступів: лівого, верхнього та нижнього – 2 см, правого – 1 см. Шрифт – Times New Roman, кегль – 14, міжрядковий інтервал – 1,5. Вирівнювання тексту – за шириною сторінки, виділення тексту – напівжирним шрифтом або курсивом. Вітається коректне використання тире (–) і знаку дефіса (-) в тексті рукопису. Стаття складається з наступних елементів: титульна сторінка, текст, резюме українською та англійською мовами з переліком ключових слів, список літератури, відомості про автора/авторів.

## ТИТУЛЬНА СТОРІНКА

Надається наступна інформація:

- УДК (універсальна десятинна класифікація)
- ПІБ автора (авторів)
- Назва статті (заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів))
- Повна назва закладу, де виконано роботу (з юридичною адресою, без аббревіатур; реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- ORCID (<https://orcid.org>)

## ТЕКСТ

Текст статті за структурою та змістом має відповідати обраному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів). У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані, коли згадуються вперше. Ілюстрації (таблиці, малюнки) розташовуються в тексті після першого згадування. У тексті слід указувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури. До статті повинні бути додані всі використані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури. Таблицям необхідно надати заголовок і послідовний порядковий номер. Усі таблиці мають згадуватись у тексті статті. Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються. Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

## РЕЗЮМЕ

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті, автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організацій (повні, без аббревіатур), місто, країну та перелік ключових слів. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків. Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким та послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки й таблиці в резюме недопустимі. Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними рубриками (підзаголовками): мета дослідження, матеріали та методи, результати, висновки та ключові слова. Структурування резюме оглядових статей не вимагається. Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, висновки, ключові слова.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Оформлення списку літератури здійснюється англійською мовою відповідно до стилю Vancouver: джерела українською мовою наводяться в тому вигляді, в якому вони зазначені на англійських сторінках відповідних журналів; якщо англійський переклад назви відсутній, вони подаються латинською транслітерацією згідно з усталеними нормами. Посилання в тексті – у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела – у списку літератури (у порядку згадування в тексті статті). У список літератури додаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації чи на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні. У списку літератури в дослідницьких роботах має бути не менше 25 літературних джерел і 40–50 джерел – в теоретичних роботах або оглядах літератури. Бажано використовувати літературу, яка вийшла за останні 5–10 років. Не менше як половина джерел у переліку використаної літератури мають бути дослідженнями закордонних авторів. Вітається використання матеріалів видань, індексованих у міжнародних наукометричних базах Scopus, Web of Science та бібліографічній базі даних MEDLINE. Обов'язково вказувати DOI всіх цитованих джерел, які можна перевірити на <https://www.crossref.org>. Якщо неможливо визначити автора чи рік видання, краще відмовитися від цитування такого джерела, оскільки воно не є надійним. Авторам необхідно ознайомитися та дотримуватися рекомендацій від Elsevier щодо оформлення рукопису та списку літератури. Корисними будуть також наступні джерела: Bookshelf Citing Medicine та Рекомендації з оформлення бібліографічних посилань у наукових роботах. Список джерел зручно формувати з використанням таких програмних продуктів, як референс-менеджери: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) та Zotero.

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Відомості про авторів наводяться наприкінці рукопису українською та англійською мовами без скорочень:

- Прізвище, ім'я, по батькові (повністю)
- Назва установи, де працює автор за основним місцем роботи (реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- Службовий номер телефону (за бажанням – особистий)
- Адреси електронної пошти всіх авторів
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org>)

Редакція використовує інформацію, надану про себе автором, яку не редагує та не уточнює, а також не несе відповідальності за невірно вказані відомості про автора.

# TABLE OF CONTENTS №2 (112)/2025

## TOPICAL ISSUES

**Organizational capabilities for the prevention of chronic pain in patients with combat trauma at the level of primary health care in Ukraine**  
A. M. Strokan .....7

**Evaluation of the effectiveness of adding vitamin D<sub>3</sub> to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and vitamin D deficiency**  
V. E. Kondratiuk, A. P. Tarasiuk, O. A. Bychkov,  
O. V. Seliuk .....11

## HEALTHCARE AND SOCIAL SECURITY

**Conceptual model of communications on the formation of a healthy lifestyle of youth in Ukraine**  
O. S. Shcherbinska, O. V. Zhdanova.....19

**Regulatory and legal support for the implementation of state policy in the health care of the population of Ukraine**  
N. G. Goida, R. O. Moiseenko, N. Ya. Zhylyka,  
M. V. Golubchikov, Zh. S. Oktysiuk .....26

## FOR PRACTICING PHYSICIANS

**Medical and social risk factors of perinatal disorders in women with COVID-19**  
V. V. Kaminskiy, O. I. Zhdanovych, R. M. Savchuk,  
T. V. Kolomiichenko, O. I. Semenchenko.....33

**A model for predicting the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with concomitant ischemic heart disease**  
O. Ye. Gridnyev, I. V. Antonova .....39

**Evaluation of the efficacy and safety of a plant-derived combination drug in women with localized urinary tract infections**  
S. V. Kushnirenko, L. M. Savytska, S. O. Rotova,  
T. B. Bevzenko .....46

**Validation of the Ukrainian questionnaire “Assessment of Patient Readiness for Breast and Cervical Cancer Screening”**  
N. I. Ponzel .....54

## INTERNAL DISEASES

**Analysis of adult patients hospitalization with ear, throat, and nose diseases**  
O. Ye. Kononov.....59

**Clinical and pathogenetic relationships of the chronic pancreatitis and osteoarthritis combined course parameters**  
L. S. Babinets, I. M. Halabitska, B. O. Migenko,  
N. Ye. Botsyuk, I. V. Makhnitska, O. S. Zemlyak .....65

**Hepatomegaly Syndrome in Patients with Type 1 Gaucher Disease in Ukraine**  
N. V. Samonenko, O. M. Okhotnikova,  
N. H. Gorovenko.....72

## ORTHOPAEDICS AND TRAUMATOLOGY

**Clinical and instrumental diagnosis of fractures of the proximal tibial epimetaphyseal fractures**  
O. A. Burianov, V. P. Kvasha, H. H. Hliba,  
Y. L. Sobolevskiy, E. O. Skobenko .....80

## PEDIATRICS

**Assessment of sleep status and possibilities for correcting identified disorders in school-age children**  
Yu. V. Marushko, S. I. Yesipova .....89

## CLINICAL CASE

**Glucocorticoid-induced multifocal osteonecrosis: a case report**  
A. O. Sydorova, O. B. Iaremenko, L. B. Petelytska,  
M. I. Zahorodnyi.....98

## LECTURES AND REVIEWS

**Bullous changes in the lungs in a patient after severe COVID-19 pneumonia (Case report and literature review)**  
N. V. Chaplynska, V. T. Rudnyk, N. V. Gubina,  
M. V. Bielinskiy, O. S. Komissarova .....103

**Modern approaches to the surgical treatment of complicated wounds considering innovative technologies and European experience (Literature review)**  
D. S. Homola, G. P. Kozynets .....108

**Cardiomyocyte apoptosis as a risk factor for ischemic heart disease development (Literature review)**  
O. I. Hryniv, V. V. Romanukha, V. T. Rudnyk,  
N. I. Baryla.....117

**Prospective pharmaceutical counseling in the management of anxiety and depressive disorders (Literature review)**  
K. S. Hoshtynar, M. V. Khaitovych.....122

# ЗМІСТ №2 (112)/2025

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Організаційні можливості профілактики хронічного болю в пацієнтів із бойовою травмою на рівні первинної медичної допомоги в Україні  
А. М. Строкань ..... 7

Оцінка ефективності додавання препарату вітаміну D<sub>3</sub> до антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію з дефіцитом вітаміну D  
В. Є. Кондратюк, А. П. Тарасюк, О. А. Бичков, О. В. Селюк ..... 11

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я ТА СОЦІАЛЬНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

Концептуальна модель комунікацій щодо формування здорового способу життя у молоді в Україні  
О. С. Щербінська, О. В. Жданова ..... 19

Нормативно-правове забезпечення реалізації державної політики в охороні здоров'я населення України  
Н. Г. Гойда, Р. О. Моїсеєнко, Н. Я. Жилка, М. В. Голубчиков, Ж. С. Октемісюк ..... 26

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Медико-соціальні фактори ризику розвитку перинатальних порушень у жінок при COVID-19  
В. В. Камінський, О. І. Жданович, Р. М. Савчук, Т. В. Коломійченко, О. І. Семенченко ..... 33

Модель прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця  
О. Є. Гріднев, І. В. Антонова ..... 39

Оцінка ефективності та безпеки комбінованого препарату рослинного походження у жінок із локалізованими інфекціями сечовивідних шляхів  
С. В. Кушніренко, Л. М. Савицька, С. О. Ротова, Т. Б. Бевзенко ..... 46

Валідація українського опитувальника «Оцінка готовності пацієнок до проходження скринінгу раку молочної залози та раку шийки матки»  
Н. В. Понзель ..... 54

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

Аналіз госпіталізації дорослих пацієнтів із хворобами вуха, горла, носа  
О. Є. Кононов ..... 59

Clinical and pathogenetic relationships of the chronic pancreatitis and osteoarthritis combined course parameters  
L. S. Babinets, I. M. Halabitska, B. O. Migenko, N. Ye. Botsyuk, I. V. Makhnitska, O. S. Zemlyak ..... 65

Синдром гепатомегалії в пацієнтів із хворобою Гоше I типу в Україні  
Н. В. Самоненко, О. М. Охотнікова, Н. Г. Горovenko ..... 72

## ОРТОПЕДІЯ ТА ТРАВМАТОЛОГІЯ

Клініко-інструментальна діагностика переломів проксимального епіметафіза великогомілкової кістки  
О. А. Бур'янов, В. П. Кваша, Г. Г. Гліба, Ю. Л. Соболевський, Є. О. Скобенко ..... 80

## ПЕДІАТРІЯ

Оцінювання стану сну та можливості корекції виявлених порушень у дітей шкільного віку  
Ю. В. Марушко, С. І. Єсіпова ..... 89

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Глюкокортикоїд-індукований мультифокальний остеонекроз: опис клінічного випадку  
А. О. Сидорова, О. Б. Яременко, Л. Б. Петелицька, М. І. Загородний ..... 98

## ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Bullous changes in the lungs in a patient after severe COVID-19 pneumonia (Case report and literature review)  
N. V. Chaplynska, V. T. Rudnyk, N. V. Gubina, M. V. Bielinskyi, O. S. Komissarova ..... 103

Сучасні підходи до хірургічного лікування ускладнених ран з урахуванням інноваційних технологій та європейського досвіду (Огляд літератури)  
Д. С. Гомола, Г. П. Козинець ..... 108

Апоптоз кардіоцитів як фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця (Огляд літератури)  
О. І. Гринів, В. В. Романуха, В. Т. Рудник, Н. І. Барила ..... 117

Проспективне фармацевтичне консультування при лікуванні тривожно-депресивних розладів (Огляд літератури)  
К. С. Гоштинар, М. В. Хайтович ..... 122

# Організаційні можливості профілактики хронічного болю в пацієнтів із бойовою травмою на рівні первинної медичної допомоги в Україні

А. М. Строкань

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

Хронічний біль (ХБ) вчені розглядають як модель захворювання. Спочатку виникає гострий біль як неприємний, динамічний психофізіологічний процес, зазвичай у відповідь на травму тканин і пов'язані з нею запальні процеси. Після того як період гострої небезпеки минає, біль стає самостійним хронічним захворюванням.

**Мета дослідження:** дослідити організаційні можливості лікаря загальної практики – сімейного лікаря (ЛЗП-СЛ) в рамках первинної медичної допомоги в Україні забезпечувати профілактику ХБ в пацієнтів із бойовою травмою.

**Матеріали та методи.** Матеріалом для дослідження стали наукові джерела, пов'язані з темою ХБ, нормативні документи, які регулюють функції ЛЗП-СЛ у сфері профілактики ХБ. Під час дослідження використано бібліосемантичний та аналітичний методи.

**Результати.** Проведено аналіз проблеми ХБ як результату неадекватного та несвоєчасного лікування гострого болю в пацієнтів із бойовою травмою на всіх етапах надання медичної допомоги: у момент поранення, під час евакуації, у госпітальних стаціонарах, на постгоспітальному етапі та під час реабілітації.

Досліджено, що ХБ є загальною медичною проблемою з багатовимірною динамічною взаємодією між біологічними (генетика, вік, стать, гормональний стан та ендогенні опіатні системи), психологічними (депресія, посттравматичний стрес, недосконалі навички справлятися з проблемами та катастрофічність сприйняття реальних подій) і соціальними (низький рівень освіти, культури, соціалізація ветеранів). Як причина інвалідності, ХБ перешкоджає також працездатності людини та може призвести до фінансових негативних наслідків учасника бойових дій.

В Україні не дотримуються безперервності знеболювальної терапії як методу профілактики ХБ через відсутність унормованих організаційних технологій щодо профілактики ХБ у пацієнтів із бойовою травмою, а також спеціальної підготовки ЛЗП-СЛ використовувати сучасні технології для запобігання виникненню ХБ.

**Висновки.** В Україні знеболювальна терапія ЛЗП-СЛ забезпечується в рамках загальних функцій щодо лікувальної допомоги. Організаційні технології (унормування конкретизованих завдань із профілактики ХБ, спеціалізована підготовка спеціалістів, моніторинг якості) щодо профілактики ХБ у пацієнтів із бойовою травмою в межах первинної медичної допомоги залишаються невизначеними, а проблема – невирішеною.

**Ключові слова:** хронічний біль, профілактика, бойова травма, лікар загальної практики – сімейний лікар, первинна медична допомога, організаційні технології.

## Organizational capabilities for the prevention of chronic pain in patients with combat trauma at the level of primary health care in Ukraine

A. M. Strokan

Chronic pain (CP) is considered by scientists as a model of disease. Initially, acute pain occurs as an unpleasant, dynamic psychophysiological process, usually in response to tissue injury and the associated inflammatory processes. After the period of acute danger passes, pain becomes an independent chronic disease.

**The objective:** to study the organizational capabilities of a general practitioner – family doctor (GP-FD) within the framework of primary medical care in Ukraine to ensure the prevention of CP in patients with combat trauma.

**Materials and methods.** The material for the study was scientific publications related to the topic of CP, regulatory documents that order the functions of a GP-FD in CP prevention. During the study, bibliosemantic and analytical methods were used.

**Results.** The problem of CP as a result of inadequate and untimely treatment of acute pain in patients with combat trauma was analyzed at all stages of medical care: at the time of injury, during evacuation, in hospitals, at the post-hospital stage and during rehabilitation.

It was found that CP is a common medical problem with a multidimensional dynamic interaction between biological (genetics, age, gender, hormonal status and endogenous opiate systems), psychological (depression, post-traumatic stress, imperfect coping skills and catastrophic perception of real events) and social (low level of education, culture, socialization of veterans) indicators. As a cause of disability, CP also interferes with a person's ability to work and can lead to financial negative outcomes for a person who has participated in combat activities.

In Ukraine, the continuity of analgesic therapy as a method of CP prevention is not observed due to the lack of standardized organizational technologies for the prevention of CP in patients with combat trauma, as well as special training of GP-FD to use modern technologies to prevent the occurrence of CP.

**Conclusions.** In Ukraine, pain relief therapy by a GP-FD is provided within the framework of general functions for medical care. Organizational technologies (standardization of specific tasks for the prevention of CP, specialized training of specialists, quality monitoring) for the prevention of CP in patients with combat trauma within the framework of primary medical care are not defined, the problem is unresolved.

**Keywords:** chronic pain, prevention, combat trauma, general practitioner – family doctor, primary medical care, organizational technologies.

Хронічний біль (ХБ) вчені розглядають як модель захворювання [1]. Спочатку виникає гострий біль як неприємний, динамічний психофізіологічний процес, зазвичай у відповідь на травму тканин і пов'язані з нею запальні процеси. Гострий біль здебільшого має значення для виживання пацієнта та впливає на результат лікувального втручання. Після того як період гострої небезпеки минає, біль стає самостійним хронічним захворюванням [2], якщо зберігається після очікуваного періоду загоєння протягом 3 міс. за Міжнародною класифікацією хвороб, критерії 11-го перегляду [3].

**Мета дослідження:** дослідити організаційні можливості лікаря загальної практики – сімейного лікаря (ЛЗП-СЛ) у рамках первинної медичної допомоги забезпечувати профілактику ХБ у пацієнтів із бойовою травмою.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом для дослідження стали наукові джерела, пов'язані з темою ХБ, нормативні документи, які регулюють функції ЛЗП-СЛ у сфері профілактики ХБ. Методи, що використані в ході виконання дослідження: бібліосемантичний та аналітичний.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проблема ХБ полягає в тому, що він пов'язаний з унікальними, а іноді й специфічними для захворювання змінами периферичної та центральної нервової системи, що впливають на погіршення якості життя. З одного боку, на сьогодні існують докази того, що показники якості життя, пов'язані з болем, та нейропатичні зміни в організмі можуть бути ліквідовані за умов адекватного лікування болю [1], з іншого – ХБ є небезпечним не лише як прояв постійної неприємної чутливості для пацієнта, а й своїми безпосередніми наслідками: депресія, тривога, неякісний сон, несприятливі соціальні умови. Водночас ці фактори можуть бути причиною виникнення ХБ. Психологічні фактори, пов'язані з розвитком ХБ, включають (окрім депресії) посттравматичний стрес, недосконалі навички справлятися з проблемами та катастрофічність сприйняття реальних подій, що вченими розглядається як біопсихосоціальна модель ХБ. Модель є багатовимірною динамічною взаємодією між біологічними, психологічними, соціокультурними та соціальними факторами [4–6]. До біологічних, що сприяють виникненню ХБ, належать генетика, вік, стать, гормональний стан та ендогенні опіатні системи [4, 7]. Соціокультурні фактори, пов'язані з ХБ, включають низький рівень освіти, культури та незадовільну соціальну підтримку [8]. Соціальний фактор обумовлює також те, що ХБ є доволі частою причиною інвалідності, яка перешкоджає працездатності людини та може призвести до фінансових наслідків, зокрема бездомності (до прикладу, серед такої категорії людей поширеність безхатків коливається від 47 до 63%) [9]. Психологічний фактор асоціюється зокрема з тим, що ХБ впливає на стосунки з оточуючими людьми та самооцінку, що, своєю чергою, спричинює вищий рівень розлучень і самогубств, а також зловживання психоактивними речовинами [1]. Тому ХБ асоціюється зі скороченням очікуваної тривалості життя [10].

На думку вітчизняних вчених [11], поширеність ХБ за своїми розмірами відповідає майже масштабам пандемії в останні роки, причому значної кількості пацієнтів із ХБ у країнах, що розвиваються, у тому числі й Україні, стосується проблема адекватного знеболення при гострому болю [11]. В Україні проблема ХБ поглиблюється у зв'язку з бойовими травмами в поранених під час широкомасштабного вторгнення росії. Вищезазначене свідчить про необхідність пошуку шляхів розв'язання проблеми профілактики ХБ.

Світові практики щодо профілактики ХБ у пацієнтів із бойовою травмою показують, що важливу роль у цьому процесі відіграють вибір препарату для медикаментозного знеболення в момент поранення, своєчасність знеболювальної терапії та поетапний цикл знеболення під час евакуації пораненого до госпітальних умов, а також адекватне знеболення на постгоспітальному етапі [12].

З метою розв'язання проблеми адекватності знеболення пацієнтів із бойовою травмою в Україні застосовують мультимодальну анальгезію, яка полягає в одночасному призначенні кількох знеболювальних препаратів із різними механізмами дії. Ця концепція була розроблена з метою досягнення максимального анальгетичного ефекту з одночасним зниженням частоти та вираженості побічних ефектів, а також подолання залежності від морфію й опіоїдів, як однієї з важливих причин хронізації болю. На сьогодні в межах мультимодального підходу до знеболення застосовують неопіоїдні та регіонарні методи анестезії [13].

Профілактика ХБ має замкнене коло етапності знеболення від моменту поранення до етапу реабілітації на рівні первинної медичної допомоги, яку призначає ЛЗП-СЛ. За отриманими нами даними щодо міжнародного досвіду лікування та профілактики ХБ з'ясовано, що лікування пацієнтів із болем на рівні первинної медичної допомоги замикає коло в безперервному процесі забезпечення знеболювальною терапією пацієнтів із бойовою травмою у Великій Британії. Ураховується відсутність такого досвіду в певній кількості ЛЗП-СЛ, для чого у військових гарнізонах створюються знеболювальні пункти, в яких старші консультанти з медицини болю та їхні колеги з реабілітації або медицини спорту та фізичних вправ приймають пацієнтів спільно із ЛЗП-СЛ з метою їх навчання. Саме адекватне лікування болю на постгоспітальному етапі може стати одним із вагомих організаційних складових профілактики ХБ із застосуванням мультидисциплінарного підходу: залучення анестезіологів, хірургів, ЛЗП-СЛ, психіатрів, фізіотерапевтів, ерготерапевтів і психологів [14].

Ми проаналізували організаційні можливості лікування та профілактики ХБ на рівні первинної медичної допомоги ЛЗП-СЛ у пацієнтів із бойовою травмою в Україні. У нашій країні діяльність ЛЗП-СЛ регулюється наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 19.03.2018 № 504 «Про затвердження порядку надання первинної медичної допомоги», який у додатку № 1 затверджує перелік медичних послуг, що надаються ЛЗП-СЛ [15]. Зокрема, це динамічне спостереження за хворими з діагностованими хронічними захворюваннями (супровід пацієнтів із хронічними захворюваннями та станами), що включає комплекс діагностичних і лікувальних втру-

чань, які передбачені галузевими стандартами. Питання знеболювальної терапії ЛЗП-СЛ не виокремлюється, що, ймовірно, передбачено складовою загальною медичною допомогою, а питання профілактики ХБ взагалі не розглядається. У Стандартах медичної допомоги «Хронічний больовий синдром у дорослих та дітей», затверджених наказом МОЗ України від 06.04.2023 № 643 [16], визначається конкретизовано, що медична допомога пацієнтам, які страждають на хронічний больовий синдром, здійснюється лікарями, які надають первинну медичну допомогу, тобто саме ЛЗП-СЛ. Окрім того, у цьому нормативному документі зазначається, що медична допомога у разі ХБ надається на рівні міждисциплінарної співпраці командою спеціалістів. ЛЗП-СЛ перед призначенням анальгетичних засобів, зокрема опіоїдів, має провести оцінювання болю для з'ясування можливості позитивної відповіді при ноцицептивному або нейропатичному болю. Далі ЛЗП-СЛ оцінює можливі психосоціальні чинники у пацієнта (наявність дітей у місці його помешкання, з'ясування історії з можливим зловживанням психоактивними речовинами інших членів його сім'ї, можливого ризику розвитку ятрогенної залежності, а також обстеження для виявлення проблем психічного здоров'я) та інші супутні захворювання. При застосуванні знеболювальних препаратів для лікування ХБ важливе значення має історія вживання пацієнтом інших анальгетиків, тому ЛЗП-СЛ має це враховувати – перед призначенням опіоїдів він повинен детально обговорити план подальшого лікування, надати зрозумілим способом інформацію щодо побічних ефектів або потенційних проблем, у тому числі детально обміркувати етап припинення лікування опіоїдами [16]. На нашу думку, означені вимоги розраховані на лікування саме цивільних пацієнтів із хронічним больовим синдромом. З огляду на особливості ХБ у пацієнтів із бойовою травмою, заходи з лікування та профілактики ХБ потребують спеціальних підходів після відповідної підготовки, як це здійснюється у США та Великій Британії з достатньою ефективністю профілактики ХБ.

Проведений аналіз показав, що жоден із нових клінічних протоколів за темою «Бойова травма», затверджених наказами МОЗ України від 13.02.2025 № 253 [17–27], від 16.07.2024 № 1237 [28–32] та від 25.04.2024 № 714 [33–38], не унормовує завдання ЛЗП-СЛ щодо забезпечення безперервної знеболювальної терапії в пацієнтів із бойовою травмою ні як лікування ХБ, ні як його профілактику. На нашу думку, це здебільшого пов'язано з тим, що нові клінічні протоколи не передбачають адаптації до вітчизняних організаційних рівнів первинної, вторинної та третинної медичної допомоги. Тобто ЛЗП-СЛ на сьогодні не має унормованої організаційної можливості специфічної профілактики ХБ в пацієнтів із бойовою травмою.

Певним позитивним кроком забезпечення військових медичною допомогою, у тому числі ЛЗП-СЛ, є те, що у 2025 р. МОЗ та Міністерством у справах ветеранів України запроваджується (поки що лише як пілотний) проект із питань розширеної підтримки ветеранів на рівні первинної медичної допомоги. Позитивність полягає в тому, що шляхом визначення доплати ЛЗП-СЛ, які мають укладені декларації з учасниками бойових дій, підвищується мотивованість медичних спеціалістів щодо

розуміння складності лікувального процесу у пацієнтів із бойовою травмою. У цьому пілотному проекті також визначається, що ветерани отримують розширений пакет і перелік послуг на рівні первинної медичної допомоги, зокрема патронаж ЛЗП-СЛ, наявність індивідуального плану лікування, обстеження щодо неврологічних порушень і ХБ [39]. Однак слід зазначити, що ЛЗП-СЛ в Україні на сьогодні не мають спеціальної підготовки для лікування ХБ у пацієнтів із бойовою травмою, що має свої особливості. Не визначені також механізм, організаційні технології та програма для підвищення кваліфікації ЛЗП-СЛ щодо надання медичної допомоги учасникам бойових дій, урахуваючи значну їхню кількість в умовах війни з росією, яка продовжується.

Кабінет Міністрів України ухвалив рішення про запуск у 2025 р. експериментального проекту з надання розширених послуг первинної медичної допомоги для ветеранів. Проект у межах бюджетної програми «Заходи з підтримки та допомоги ветеранам війни, членам їхніх сімей та родинам загиблих» [40]. Основною метою ініціативи є створення ефективної системи медичної допомоги для ветеранів війни з урахуванням їхніх специфічних потреб. У межах проекту звільнені з військової служби учасники бойових дій та особи з інвалідністю внаслідок війни зможуть отримати такі розширені послуги первинної медичної допомоги: розроблення індивідуального плану спостереження та ведення відповідно до стану здоров'я ветерана війни; проведення розширеного скринінгу щодо станів, пов'язаних із наслідками участі в бойових діях; надання психологічної допомоги унормованими методами; мультисекторальний підхід до лікування (залучення консультацій необхідних спеціалістів, зокрема ортопеда, невролога тощо); розроблення індивідуальних реабілітаційних планів для відновлення після травм; лікування супутніх захворювань [40]. Планується, що послуги надаватимуться безоплатно в закладах охорони здоров'я, які укладуть договір із Національною службою здоров'я України на зазначені розширені послуги на первинному рівні медичної допомоги для ветеранів. Учасниками проекту можуть стати заклади охорони здоров'я незалежно від форми власності, а також фізичні особи-підприємці, які мають ліцензію на медичну практику. Проект діятиме до 1 грудня 2025 р., після чого буде проведено оцінювання його результативності. Після завершення експериментального проекту Міністерство у справах ветеранів підготує звіт і пропозиції щодо внесення змін до законодавства на основі отриманих результатів [40]. Як видно з переліку послуг, питання профілактики ХБ у пацієнтів із бойовою травмою також не виокремлюється. Окрім цього, є потреба в розробленні цільового нормативного документу для ефективного впровадження такого проекту.

## ВИСНОВКИ

В Україні знеболювальна терапія ЛЗП-СЛ забезпечується в рамках загальних функцій щодо лікувальної допомоги. Організаційні технології (унормування конкретизованих завдань із профілактики ХБ, спеціалізована підготовка спеціалістів, моніторинг якості) щодо профілактики ХБ у пацієнтів із бойовою травмою в межах первинної медичної допомоги залишається невизначеними, а проблема – невирішеною.

## Відомості про автора

**Строкань Андрій Миколайович** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 468-17-62. E-mail: dr.strokan@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-4544-7143

## Information about the author

**Strokan Andrii M.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 468-17-62. E-mail: dr.strokan@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-4544-7143

## ПОСИЛАННЯ

- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082-97. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
- Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. *Postgrad Med*. 2019;131(3):185-98. doi: 10.1080/00325481.2019.1574403.
- Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
- Meints SM, Edwards RR. Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;87(Pt B):168-82. doi: 10.1016/j.pnpb.2018.01.017.
- Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;93:284-90. doi: 10.1016/j.pnpb.2019.04.006.
- Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(36):1001-06. doi: 10.15585/mmwr.mm6736a2.
- Samoborec S, Ruseckaite R, Aytton D, Evans S. Biopsychosocial factors associated with non-recovery after a minor transport-related injury: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198352. doi: 10.1371/journal.pone.0198352.
- Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, Turk DC, Wasan AD. The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain. *J Pain*. 2016;17(9):T70-92. doi: 10.1016/j.jpain.2016.01.001.
- Landefeld JC, Miskowski C, Tieu L, Ponath C, Lee CT, Guzman D, et al. Characteristics and factors associated with pain in older homeless individuals: Results from the Health Outcomes in People Experiencing Homelessness in Older Middle Age (HOPE HOME) Study. *J Pain*. 2017;18(9):1036-45. doi: 10.1016/j.jpain.2017.03.011.
- Smith D, Wilkie R, Uthman O, Jordan JL, McBeth J. Chronic pain and mortality: A systematic review. *PLoS One*. 2014;9(6):e99048. doi: 10.1371/journal.pone.0099048.
- Romanenko V. Problems and challenges of pain medicine in Ukraine in 2022. *Ukr Med News*. 2023;15(1-2):94-5. doi: 10.32782/umv-2023.1.10.
- U.S. Department of Health and Human Services. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report: Updates, Gaps, Inconsistencies, and Recommendations [Internet]. U. S. Department of Health and Human Services; 2019. Available from: <https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/pain/reports/index.htm>.
- Dubrov OM, Nesterenko II, Lisnyi II, Tkachenko RO. Multimodal analgesia: Modern approaches. *Surgery. Health Ukr*. 2022;5(Thematic issue):14-5.
- Aldington DJ, McQuay HJ, Moore RA. End-to-end military pain management. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1562):268-75. doi: 10.1098/rstb.2010.0214.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the procedure for the provision of primary health care [Internet]. 2018. Order No. 504; 2018 March 19. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0348-18#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. On Approval of the standards of medical care "Chronic Pain Syndrome in Adults and Children" [Internet]. 2023. Order No. 643; 2023 April 06. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0643282-23#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol of medical care "Pain, anxiety and delirium (combat trauma)" [Internet]. 2025. Order No. 253; 2025 Feb 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol of medical care "Ventilator-associated pneumonia (combat trauma)" [Internet]. 2025. Order No. 253; 2025 Feb 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol of medical care "Blast injury of the ear / acoustic trauma and hearing loss (combat trauma)" [Internet]. 2025. Order No. 253; 2025 Feb 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol of medical care "Assistance in case of drowning (combat trauma)" [Internet]. 2025. Order No. 253; 2025 Feb 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol of medical care "Ensuring airway patency in traumatic injuries (combat trauma)" [Internet]. 2025. Order No. 253; 2025 Feb 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol of medical care "Basics of artificial lung ventilation (combat trauma)" [Internet]. 2025. Order No. 253; 2025 Feb 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol of medical care "Radiology: imaging studies of wounded in the frontline (combat trauma)" [Internet]. 2025. Order No. 253; 2025 Feb 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol of medical care "Resuscitative endovascular balloon aortic occlusion (reboa) for the treatment of hemorrhagic shock (combat trauma)" [Internet]. 2025. Order No. 253; 2025 Feb 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol of medical care "Resuscitation measures with damage control (combat trauma)" [Internet]. 2025. Order No. 253; 2025 Feb 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol of medical care "Eye injury; primary care (combat trauma)" [Internet]. 2025. Order No. 253; 2025 Feb 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical care protocol "Treatment of genitourinary trauma (combat trauma)" [Internet]. 2025. Order No. 253; 2025 Feb 13. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol "Amputation: assessment and treatment (combat injuries)" [Internet]. 2024. Order No. 1237; 2024 July 16. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol "Acute respiratory failure (combat injuries)" [Internet]. 2024. Order No. 1237; 2024 July 16. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol "Neurosurgery and severe head injury (combat injuries)" [Internet]. 2024. Order No. 1237; 2024 July 16. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol "Limb fractures (combat injuries)" [Internet]. 2024. Order No. 1237; 2024 July 16. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol "Emergency resuscitation thoracotomy (combat injuries)" [Internet]. 2024. Order No. 1237; 2024 July 16. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol "Anesthesia in patients with trauma" [Internet]. 2024. Order No. 714; 2024 Apr 25. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol "Acute compartment syndrome" [Internet]. 2024. Order No. 714; 2024 Apr 25. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol "Combat thoracic trauma" [Internet]. 2024. Order No. 714; 2024 Apr 25. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol "High bilateral amputation" [Internet]. 2024. Order No. 714; 2024 Apr 25. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. New clinical protocol "Vascular trauma" [Internet]. 2024. Order No. 714; 2024 Apr 25. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/bojova-travma/>.
- Ministry of Health of Ukraine. Expansion of medical services for veterans: The Ministry of Health, the Ministry of Veterans and the NHSU presented a pilot project [Internet]. 2024. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/rozshyrennya-medichnih-poslug-dlya-veteraniv-moz-minveteraniv-i-nszu-prezentovali-pilotnij-proyekt>.
- National Health Service of Ukraine. The Government expands the list of medical services for veterans, taking into account their combat experience and special needs [Internet]. 2025. Available from: <https://nszu.gov.ua/novini/uryad-rozshyryuye-pereklik-medichnih-poslug-dlya-veteraniv-z-1573>.

Стаття надійшла до редакції 04.03.2025. – Дата першого рішення 07.03.2025. – Стаття подана до друку 11.04.2025

# Оцінка ефективності додавання препарату вітаміну D<sub>3</sub> до антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію з дефіцитом вітаміну D

В. Є. Кондратюк<sup>1</sup>, А. П. Тарасюк<sup>1</sup>, О. А. Бичков<sup>1</sup>, О. В. Селюк<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є серйозним тягарем для системи охорони здоров'я та основним фактором ризику розвитку інфаркту міокарда, серцевої та ниркової недостатності, інсульту. Однією з ключових причин її розвитку є дисфункція ендотелію. В експериментальних дослідженнях доведено участь вітаміну D в регуляції функції ендотелію та артеріального тиску (АТ) шляхом взаємодії з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою.

**Мета дослідження:** аналіз ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії з додаванням препарату вітаміну D<sub>3</sub> у пацієнтів з АГ на тлі дефіциту або недостатності вітаміну D.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 205 хворих на неускладнену нерезистентну АГ II стадії 1–2-го ступеня. Залежно від рівня вітаміну D, визначеного відповідно до рекомендацій Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee), пацієнти були розподілені на групи. Для подальшого аналізу відібрано 70 пацієнтів із дефіцитом або недостатністю вітаміну D, яких методом конвертів розподілили на 2 досліджувані групи: основну групу (ОГ) та групу порівняння (ГП), по 35 осіб у кожній. Пацієнти ОГ отримували антигіпертензивну терапію: валсартан (80–160 мг) у комбінації з антагоністом кальцієвих каналів (амлодіпін – 5–10 мг/добу) або діуретиком (гідрохлортiazид – 12,5 мг/добу). Додатково до цієї терапії призначався вітамін D<sub>3</sub> в дозі 4000 МО при недостатності та 6000 МО при дефіциті. Пацієнти ГП отримували аналогічну антигіпертензивну терапію без додавання вітаміну D<sub>3</sub>. Оцінка ефективності лікування проводилася через 6 місяців після первинного обстеження за допомогою повторного добового моніторингу АТ, оцінки структурно-функціонального стану міокарда та діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ).

**Результати.** Через 6 місяців лікування в пацієнтів ОГ спостерігався виражений позитивний ефект комбінованої антигіпертензивної терапії. Цільові рівні офісного АТ досягнуті в 33 (94,3%) пацієнтів ОГ проти 27 (77,1%) у ГП. Офісний систолічний АТ (САТ) знизився на 13,9%, діастолічний (ДАТ) – на 13,2%, пульсовий – на 13,8% ( $p < 0,05$ ). В ОГ спостерігалось зниження середнього добового САТ на 11,7% та ДАТ на 10,7% ( $p < 0,01$ ), тоді як у ГП воно відбувалося з менш значущою динамікою – 5,6 та 7,2% відповідно ( $p < 0,05$ ), зміна добового профілю АТ на більш сприятливий – у 2 рази ( $p < 0,05$ ). Спостерігалось збільшення кількості пацієнтів із найсприятливішим профілем АТ “Dippers” на фоні зниження на 85,7% ( $p < 0,05$ ) кількості пацієнтів із найбільш несприятливим профілем “Night-peakers”.

У досліджуванних ОГ зафіксовано зниження частоти виявлення тяжкої гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) на 52% ( $p < 0,05$ ), а також ексцентричної ГЛШ із дилатацією ЛШ – на 35,7% ( $p < 0,05$ ). На фоні лікування спостерігалось збільшення співвідношення Е/А на 22,2% ( $p < 0,01$ ), що свідчить про покращення діастолічної функції ЛШ.

**Висновки.** Додавання вітаміну D до комбінованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів із його зниженим рівнем є безпечним і може сприяти підвищенню ефективності лікування. Цільовий рівень АТ досягнуто в 94% пацієнтів ОГ проти 77% у ГП. Комбінована терапія з додаванням вітаміну D і відновленням його оптимального рівня сприяє покращенню циркадного профілю АТ, більш вираженому регресу ГЛШ, зменшенню частоти концентричної та ексцентричної гіпертрофії з дилатацією ЛШ, а також покращенню діастолічної функції ЛШ. Ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих детермінується ступенем зниження рівня вітаміну D: корекція його дефіциту, порівняно з недостатністю, асоціюється з більш вираженим антигіпертензивним та антигіпертрофічним ефектом.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, дефіцит вітаміну D, добовий моніторинг артеріального тиску, гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція лівого шлуночка.

## Evaluation of the effectiveness of adding vitamin D<sub>3</sub> to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and vitamin D deficiency

V. E. Kondratiuk, A. P. Tarasiuk, O. A. Bychkov, O. V. Seliuk

Arterial hypertension (AH) is a serious burden on healthcare system and a major risk factor for myocardial infarction, heart and renal failure, and stroke. One of the key causes of its development is endothelial dysfunction. Experimental studies have confirmed the role of vitamin D in regulation of endothelial function and blood pressure (BP) through the interaction with the renin-angiotensin-aldosterone system.

**The objective:** to analyze the effectiveness of comprehensive antihypertensive therapy with the addition of vitamin D<sub>3</sub> in patients with AH on the background of vitamin D deficiency or insufficiency.

**Materials and methods.** The study included 205 patients with uncomplicated non-resistant AH of stage II, grade 1 and 2. They were divided into groups depending on the concentration of vitamin D according to the Endocrine Practice Guidelines Committee. For further analysis 70 patients with vitamin D deficiency or insufficiency were selected, who were divided into 2 study groups by the envelope method: the main group (MG) and the comparison group (CG), 35 persons in each group. The patients in the MG received antihypertensive therapy: valsartan (80–160 mg) in combination with a calcium channel antagonist (amlodipine – 5–10 mg per day) or a diuretic (hydrochlorothiazide – 12.5 mg per day). In addition to this therapy, vitamin D<sub>3</sub> was prescribed at a dose of 4000 IU in case of insufficiency and 6000 IU in case of deficiency. The patients in the CG received similar antihypertensive therapy without vitamin D<sub>3</sub>. The effectiveness of treatment was assessed in 6 months after the initial examination by daily blood pressure monitoring, assessment of the structural and functional state of the myocardium and diastolic function of the left ventricle (LV).

**Results.** After 6 months of treatment, a pronounced positive effect of combined antihypertensive therapy was observed in MG patients. Target office BP levels were achieved in 33 (94.3%) patients versus 27 (77.1%) patients in the CG. Office systolic BP (SBP) decreased by 13.9% ( $p < 0.05$ ), office diastolic BP (DBP) – by 13.2% ( $p < 0.05$ ), and pulse BP – by 13.8% ( $p < 0.05$ ). In MG, a decrease in average daily SBP by 11.7% and DBP by 10.7% ( $p < 0.01$ ) was observed, while in CG it occurred with less significant dynamics – 5.6 and 7.2%, respectively ( $p < 0.05$ ), the change in the daily BP profile to a more favorable one – 2 times ( $p < 0.05$ ). There was an increased number of patients with the most favorable BP profile “Dippers” against the background of an 85.7% decrease ( $p < 0.05$ ) number of patients with the most unfavorable profile “Night-peakers”.

In patients in the MG, a decreased frequency of detection of severe left ventricular hypertrophy (LVH) was found by 52% ( $p < 0.05$ ), as well as eccentric LVH with LV dilation – by 35.7% ( $p < 0.05$ ). Against the background of treatment, an increased E/A ratio by 22.2% ( $p < 0.01$ ) was determined, which indicates an improvement in LV diastolic function.

**Conclusions.** Adding vitamin D to combined antihypertensive therapy in patients with its decrease is safe and can contribute to increasing the effectiveness of treatment. The target blood pressure level was achieved in 94% of patients in the MG versus 77% of the patients in the CG. The combined treatment with vitamin D and restoration of its optimal level leads to an improvement in the circadian BP profile, a more pronounced regression of LV hypertrophy, a decreased number of concentric and eccentric hypertrophy with LV dilation, and an improvement in LV diastolic function. The effectiveness of combined antihypertensive therapy in patients is determined by the degree of vitamin D decrease: a correction of its deficiency, compared with its insufficiency, is associated with a more pronounced antihypertensive and antihypertrophic effect.

**Keywords:** arterial hypertension, vitamin D deficiency, daily blood pressure monitoring, left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) на сьогодні є основною причиною смертності та захворюваності у світі. Попри значний прогрес у лікуванні та ефективній профілактиці багатьох захворювань, зокрема інфекційних [1], досягнутий успіх призвів не лише до підвищення середньої тривалості життя в глобальній популяції, але й до зростання частоти ССЗ як фактора впливу на громадське здоров'я [2].

Хоча в лікуванні гострих форм серцевих захворювань, зокрема інфаркту міокарда [3–6], що здебільшого спричиняються атеротромбозом у коронарних судинах, досягнуто певних успіхів, перебіг хронічних форм ССЗ, як-от серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії (АГ), залишається несприятливим, особливо серед пацієнтів із високим ризиком [7]. Це зумовлює необхідність подальших досліджень для вивчення нових факторів ризику та удосконалення методів лікування ССЗ [8–10].

Окрім участі в гомеостазі кальцію та фосфатів, вітамін D відіграє важливу роль також у патогенезі ССЗ. Це пояснюється його участю в транскрипційній регуляції експресії близько 3% геному людини. Низка обсерваційних досліджень виявила значний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і підвищеним ризиком розвитку ССЗ, зокрема жорсткості артерій, АГ, атеросклерозу та гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). Механізми, що регулюються вітаміном D, включають вплив на ендотеліальну функцію, роботу кардіоміоцитів, кальцифікацію клапанів і судин [11–13].

Саме спостереження за зв'язком рівня 25(OH)D у крові з високим артеріальним тиском (АТ) фактично було відправною точкою для вивчення участі вітаміну D в патогенезі ССЗ [14, 15]. Розвиток АГ значною

мірою асоційований з ендотеліальною дисфункцією. В експериментальних дослідженнях підтверджено роль вітаміну D в регуляції функції ендотелію через його вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему [16]. Вітамін D пригнічує її активність, знижуючи вазоконстрикцію та рівень альдостерону. Окрім цього, вітамін D сприяє підвищенню рівня оксиду азоту, що покращує розслаблення судин [17]. Інші механізми патогенетичного впливу вітаміну D на регуляцію АТ включають протизапальний ефект через зниження концентрації прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- $\alpha$ ) [18], поліпшення функції судинної стінки, а також участь у підтриманні кальцієвого гомеостазу шляхом регуляції рівнів кальцію та магнію, що сприяє зменшенню тону-су судинної стінки [19, 20].

Сьогодні АГ залишається серйозним викликом для системи охорони здоров'я, виступаючи одним з основних факторів ризику розвитку інфаркту міокарда, серцевої та ниркової недостатності, інсульту. У більшості випадків етіологія АГ невідома, що призводить до того, що пацієнти мають труднощі з повноцінним контролем АТ, попри те, що приймають кілька антигіпертензивних препаратів. Близько 20% пацієнтів мають резистентну гіпертензію [21].

**Мета дослідження:** аналіз ефективності комплексної антигіпертензивної терапії з додаванням препарату вітаміну D<sub>3</sub> у хворих на неускладнену АГ на тлі дефіциту або недостатності вітаміну D.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося на базі терапевтичного відділення університетської клініки, яка є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медици-

ни № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Це дослідження є проспективним.

Усього обстежено 205 пацієнтів із неускладненою нерезистентною АГ II стадії 1–2-го ступеня, а також 25 практично здорових осіб, рандомізованих за віком і статтю, які сформували контрольну групу для визначення нормативних референтних значень. Середній вік хворих становив  $56,7 \pm 9,4$  року.

Критеріями включення в дослідження були: вік пацієнтів не більше 74 років; підтверджений діагноз АГ II стадії (ESC 2024); швидкість клубочкової фільтрації не нижче  $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ; збережена систолічна функція лівого шлуночка (ЛШ); інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Для визначення рівня вітаміну D використовували електрохімілюмінесцентний імуноаналіз, за допомогою якого оцінювали концентрацію  $25(\text{OH})\text{D}$  в сироватці крові. Розподіл пацієнтів на групи за рівнем вітаміну D здійснювали відповідно до настанови Комітету ендокринологів (Endocrine Practice Guidelines Committee) [22, 23].

Залежно від вмісту вітаміну D в сироватці крові пацієнтів розподілили таким чином: у 61 (29,8%) хворого виявлено дефіцит вітаміну D; у 42 (20,4%) – недостатність; у 102 (49,8%) – нормальний рівень. Для досягнення поставленої мети відібрано 70 пацієнтів із недостатністю та дефіцитом вітаміну D, яких методом конвертів було розподілено на 2 досліджувані групи: основну групу (ОГ) та групу порівняння (ГП), по 35 осіб у кожній.

Пацієнти ОГ отримували комбіновану антигіпертензивну терапію, що включала препарати з групи блокаторів рецепторів ангіотензину-II (валсартан у добовій дозі 80–160 мг), антагоністів кальцієвих каналів (амлодипін – 5–10 мг/добу) або діуретиків (гідрохлортиазид – 12,5 мг/добу). Додатково до антигіпертензивної терапії пацієнтам призначали вітамін  $\text{D}_3$  в добовій дозі 4000–6000 МО залежно від концентрації  $25(\text{OH})\text{D}$  в сироватці крові. Хворі в ГП отримували аналогічну антигіпертензивну терапію, але без додавання вітаміну  $\text{D}_3$ .

Оцінку ефективності запропонованої схеми лікування проводили через 6 місяців після первинного обстеження шляхом повторного визначення показників добового моніторингу АТ (ДМАТ), структурно-функціонального стану міокарда та діастолічної функції ЛШ.

ДМАТ здійснювали за допомогою монітора АВРМ-04 компанії Meditech (Угорщина). Вимірювання АТ проводили на «неробочій» руці пацієнта; у разі виявлення асиметрії вимірювань між правою та лівою рукою понад 10 мм рт. ст. – на руці з вищим показником АТ. Манжету фіксували на передпліччі на 2 см вище ліктьового

згину. Вимірювання АТ проводили кожні 15 хвилин у денний (з 6:00 до 23:00) та кожні 30 хвилин у нічний період (з 23:00 до 6:00), що забезпечувало всебічний аналіз коливань АТ як в активну, так і пасивну фазу доби.

Офісний АТ вимірювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії (ESH).

Оцінку структурно-функціонального стану міокарда та діастолічної функції ЛШ проводили за допомогою трансторакальної ехокардіографії з використанням тканинного доплера на апараті Aloka-Hitachi S60 шляхом визначення основних показників відповідно до стандартизованої методики [24].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою статистичних програм Microsoft Office Excel 2013 та IBM SPSS Statistics v.22.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз змін рівня офісного АТ засвідчив позитивний вплив додавання вітаміну D до комбінованої антигіпертензивної терапії (табл. 1). Через 6 місяців лікування цільових рівнів офісного АТ досягнули 33 (94,3%) хворих ОГ порівняно з 27 (77,1%) у ГП ( $p < 0,05$ ). У досліджуваних ОГ показники офісного систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) і пульсового АТ (ПАТ) знизилися відповідно на 13,9, 13,2 і 13,8% ( $p < 0,05$ ). Водночас у ГП також спостерігалася позитивна динаміка щодо зниження АТ, хоч і менш виразна: зниження САТ на 11,0%, ДАТ – на 6,4%, ПАТ – на 13,8% ( $p < 0,05$ ).

Аналогічну картину спостерігали під час аналізу показників ДМАТ на тлі лікування в обох групах пацієнтів. В ОГ зафіксовано зниження середньодобового систолічного (САТсд) і діастолічного тиску (ДАТсд) на 11,7 та 10,7% відповідно ( $p < 0,01$ ) порівняно з менш значущою динамікою в ГП – на 5,6 та 7,2% відповідно ( $p < 0,05$ ). Подібні закономірності спостерігалися при окремому аналізі денного та нічного періодів доби (табл. 2).

Під час аналізу показників, що відображають «навантаження» тиском на органи-мішені, спостерігалася позитивна динаміка зменшення пошкоджувальної дії АТ в пацієнтів ОГ. Зокрема, індекс часу гіпертензії (ІЧГ) САТ удень (САТд) і САТ уночі (САТн) знизився на 42,1 і 45,1% відповідно ( $p < 0,05$ ) порівняно з 33,8 та 31,3% у ГП ( $p < 0,05$ ). ІЧГ ДАТ удень (ДАТд) і ДАТ уночі (ДАТн) в ОГ знизився на 39,0 і 34,1% відповідно ( $p < 0,01$ ). У ГП позитивна динаміка була менш вираженою: ІЧГ ДАТд знизився на 22,8%, а ІЧГ ДАТн – лише на 15,5% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

Параметри системної гемодинаміки у хворих ОГ та ГП на тлі комбінованого лікування,  $\text{М} \pm \sigma$

Показники	ОГ (n = 35)		ГП (n = 35)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Офісний САТ, мм рт. ст.	$152,4 \pm 6,1$	$131,2 \pm 4,2^{**}$	$153,8 \pm 7,4$	$136,8 \pm 4,6^*$
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	$93,8 \pm 4,9$	$81,4 \pm 4,2^{**}$	$94,7 \pm 5,1$	$88,6 \pm 5,8^*$
Офісний ПАТ, мм рт. ст.	$59,5 \pm 5,2$	$51,3 \pm 4,9^*$	$60,8 \pm 5,9$	$52,4 \pm 7,3^*$

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , достовірність різниці між групами до та після лікування; \*\* –  $p < 0,05$ , достовірність різниці між групами після лікування; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ПАТ – пульсовий артеріальний тиск.

Параметри ДМАТ у хворих ОГ та ГП на тлі комбінованого лікування, Ме (25–75%)

Показники	ОГ (n = 35)		ГП (n = 35)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
САТсд, мм рт. ст.	141,5 (134,1–145,6)	124,9 (120,7–128,5)**	142,1 (137,8–146,6)	134,2 (128,7–137,5)*
ДАТсд, мм рт. ст.	83,4 (80,8–86,3)	74,5 (72,6–76,0)**	84,3 (73,2–88,0)	78,2 (69,9–84,2)*
САТд, мм рт. ст.	142,1 (135,4–146,3)	127,1 (124,1–136,7)**	146,5 (131,3–151,4)	130,3 (125,2–139,8)*
ДАТд, мм рт. ст.	78,9 (72,4–86,8)	70,2 (67,2–80,6)**	86,9 (73,5–89,6)	79,5 (68,3–86,1)*
САТн, мм рт. ст.	136,8 (129,8–144,2)	118,9 (111,2–126,6)**	137,7 (124,5–147,3)	135,1 (123,4–142,8)
ДАТн, мм рт. ст.	70,1 (62,5–77,3)	64,9 (59,9–73,2)**	79,9 (66,8–84,9)	71,9 (65,7–78,6)*
ІЧГ САТд, %	51,6 (46,9–72,7)	29,9 (17,2–42,1)**	52,6 (46,3–71,8)	34,8 (23,6–58,4)*
ІЧГ ДАТд, %	32,3 (26,1–44,8)	19,7 (12,8–28,6)**	32,5 (22,3–39,5)	25,1 (18,4–41,8)*
ІЧГ САТн, %	58,8 (33,9–76,4)	32,3 (20,2–37,7)**	61,7 (42,2–73,8)	42,4 (28,7–63,1)*
ІЧГ ДАТн, %	28,5 (19,6–43,7)	18,8 (12,5–29,1)**	27,1 (20,6–44,8)	22,9 (17,6–32,8)*

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , достовірність різниці між групами до та після лікування; # –  $p < 0,05$ , достовірність різниці між групами після лікування; САТсд – систолічний артеріальний тиск середньодобовий; ДАТсд – діастолічний артеріальний тиск середньодобовий; САТд – систолічний артеріальний тиск денний; САТн – систолічний артеріальний тиск нічний; ІЧГ САТд – індекс часу гіпертензії за систолічним артеріальним тиском у денний період; ІЧГ ДАТд – індекс часу гіпертензії за діастолічним артеріальним тиском у денний період; ІЧГ САТн – індекс часу гіпертензії за систолічним артеріальним тиском у нічний період; ІЧГ ДАТн – індекс часу гіпертензії за діастолічним артеріальним тиском у нічний період.

Таблиця 3

Розподіл хворих ОГ та ГП за циркадним профілем АТ на тлі комбінованого лікування, n (%)

Показник	ОГ (n = 35)		ГП (n = 35)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
“Dippers”, абс. (%)	11 (31,4)	22 (62,8)**	12 (34,3)	16 (45,7)*
“Non-dippers”, абс. (%)	15 (42,8)	10 (28,5)**	14 (40,0)	12 (34,3)*
“Over-dippers”, абс. (%)	2 (5,8)	2 (5,8)	3 (8,6)	4 (11,4)
“Night-peakers”, абс. (%)	7 (20,0)	1 (2,9)**	6 (17,1)	3 (8,6)*

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , достовірність різниці між групами до та після лікування; # –  $p < 0,05$ , достовірність різниці між групами після лікування.

До початку терапії пацієнти обох груп не мали достовірних відмінностей за циркадним профілем АТ (табл. 3). З прогностичного погляду, важливим є те, що комбінована антигіпертензивна терапія з додаванням вітаміну D позитивно впливає на добовий профіль АТ. Так, в ОГ вдвічі збільшилася кількість осіб із найсприятливішим профілем АТ “Dippers” на тлі достовірного зменшення (на 85,7%) кількості пацієнтів із найбільш несприятливим профілем “Night-peakers” ( $p < 0,05$ ). У ГП частка “Dippers” зросла лише на 25%, а кількість “Night-peakers” зменшилася на 50% ( $p < 0,05$ ). Отримані результати дозволяють припустити, що більш виражена корекція добового профілю АТ у хворих ОГ може асоціюватися зі зниженням ризику серцево-судинних і церебральних катастроф [21].

З метою визначення залежності ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії від ступеня зниження рівня вітаміну D проведено аналіз показників у пацієнтів ОГ. На початку лікування 54% хворих мали дефіцит вітаміну D, а 46% – його недостатність. Після проведення комбінованої терапії з додаванням вітаміну D оптимального рівня цього вітаміну досягли 91% пацієнтів, і лише в 9% фіксувалася його недостатність.

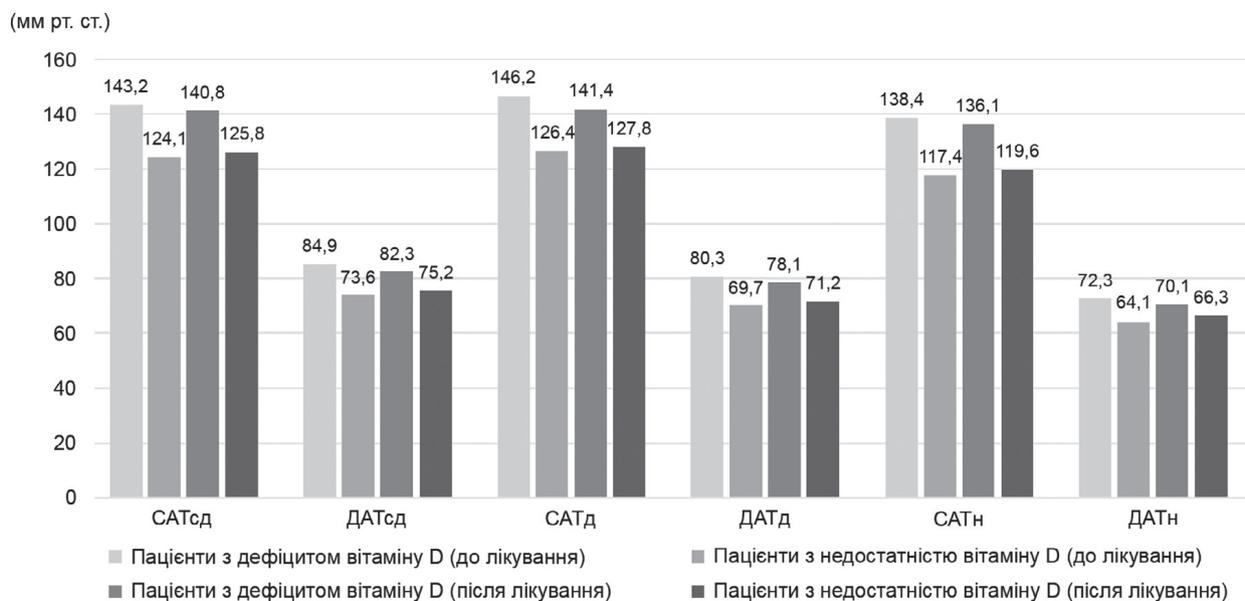
У досліджуваних із дефіцитом вітаміну D САТсд знизився на 13,3%, тоді як у хворих із його недостатністю – на 10,7% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). ДАТсд у хворих

із дефіцитом вітаміну D знизився на 13,4% порівняно з менш значущою динамікою в пацієнтів із недостатністю цього вітаміну – на 8,6% ( $p < 0,05$ ). Аналогічні закономірності спостерігалися і при вимірюванні АТ окремо в денний та нічний періоди доби.

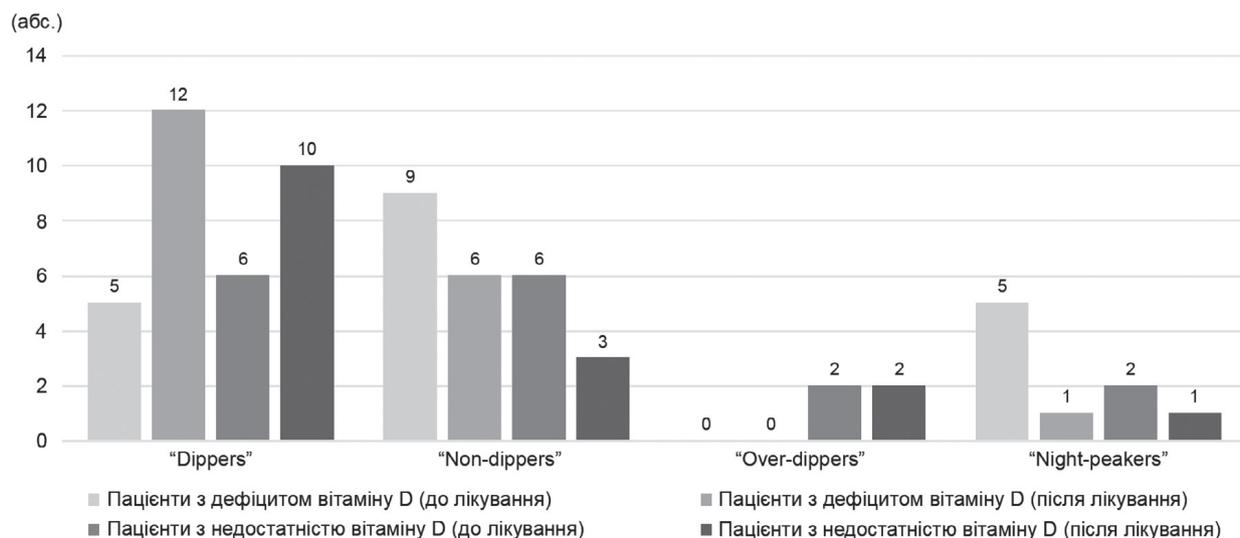
Аналіз циркадного профілю АТ у пацієнтів ОГ (рис. 2) продемонстрував, що нормалізація рівня вітаміну D у хворих із його вираженим дефіцитом на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії супроводжувалася найбільш позитивною зміною профілю АТ. Частка пацієнтів із найсприятливішим профілем АТ “Dippers” зросла у 2,4 раза, а кількість осіб із профілем “Night-peakers” зменшилася на 80% ( $p < 0,05$ ). Водночас у пацієнтів із недостатністю вітаміну D позитивна динаміка була менш вираженою: кількість “Dippers” збільшилася на 66,7%, а “Night-peakers” зменшилася на 50% ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати свідчать, що у хворих на АГ в поєднанні з дефіцитом або недостатністю вітаміну D ефективність антигіпертензивної терапії залежить від ступеня зниження рівня вітаміну D. Зокрема, корекція дефіциту вітаміну D, на відміну від усунення його недостатності, асоціюється з більш вираженим антигіпертензивним ефектом.

У нашому попередньому дослідженні [25] було встановлено, що у хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D частіше виявляються тяжка ГЛШ, дилатація лі-



**Рис. 1. Параметри ДМАТ у хворих ОГ до та після лікування залежно від ступеня зниження рівня вітаміну D**



**Рис. 2. Розподіл хворих ОГ за циркадним профілем АТ на тлі лікування залежно від ступеня зниження рівня вітаміну D**

вих камер серця, тоді як нормальна геометрія ЛШ спостерігається в 4 рази рідше порівняно з пацієнтами, які мають нормальний рівень вітаміну D.

На тлі комбінованої терапії спостерігалася позитивна динаміка щодо геометрії та частоти виявлення ГЛШ (табл. 4). Зокрема, у хворих ОГ частота виявлення тяжкої ГЛШ зменшилася на 52%, тоді як у ГП – на 31,8% ( $p < 0,05$ ), що відбувалося внаслідок зростання кількості хворих із помірним ступенем ГЛШ. Отримані результати свідчать про те, що додавання вітаміну D підсилює не лише антигіпертензивний, але й антигіпертрофічний ефект терапії. Комбіноване лікування також позитивно вплинуло і на геометрію ЛШ. Якщо до лікування в ОГ переважала ексцентрична ГЛШ з дилатацією, то після терапії її частота зменшилася на 35,7%, а у ГП – на 23,1% ( $p < 0,05$ ). Частка пацієнтів із концентричною гіпертрофією та дилатацією ЛШ зменшилася як в ОГ, так і в ГП без достовірної різниці на 30 та 33,3% відповідно ( $p > 0,05$ ).

Зміни параметрів геометрії та частоти ГЛШ позитивно впливають на динаміку структурно-функціональних параметрів ЛШ. Аналіз динаміки цих показників вказує на їх конкордатність з ефективністю комбінованої антигіпертензивної терапії (табл. 5). У пацієнтів ОГ спостерігалася зниження індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) на 13,3%, тоді як у ГП – на 10,2% ( $p < 0,05$ ). Додавання вітаміну D до антигіпертензивної терапії сприяло достовірно значущому, порівняно з ГП, регресу ступеня дилатації ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм, нормалізований на площу поверхні тіла (КДО/ППТ), зменшився на 11,2%, ( $p < 0,01$ ). Також спостерігалася зменшення товщини його стінок – міжшлуночкової перегородки (МШП) – на 9,2% та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) – на 7,7% ( $p < 0,01$ ). Таким чином, у хворих на АГ, які додатково отримували вітамін D, регрес ГЛШ відбувався більш гармонійно – як через утоншення стінок, так і внаслідок зменшення дилата-

Таблиця 4

**Розподіл хворих за ступенем ГЛШ та типом ремоделювання ЛШ на тлі комбінованого лікування, n (%)**

Параметри	ОГ (n = 35)		ГП (n = 35)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Легка ГЛШ, абс. (%)	3 (8,6)	4 (11,4)	4 (11,4)	4 (11,4)
Помірна ГЛШ, абс. (%)	5 (14,3)	16 (45,7)**	6 (17,1)	13 (37,2)*
Тяжка ГЛШ, абс. (%)	25 (71,3)	12 (34,3)**	22 (62,9)	15 (42,8)*
Нормальна геометрія ЛШ, абс. (%)	2 (5,8)	3 (8,6)	3 (8,6)	3 (8,6)
Ексцентрична ГЛШ з дилатацією, абс. (%)	14 (42,4)	9 (28,1)**	13 (40,6)	10 (31,3)*
Ексцентрична ГЛШ без дилатації, абс. (%)	4 (12,1)	8 (25,0)*	4 (12,5)	7 (21,8)*
Концентрична ГЛШ з дилатацією, абс. (%)	10 (30,3)	7 (21,9)*	9 (28,1)	6 (18,8)*
Концентрична ГЛШ без дилатації, абс. (%)	5 (15,2)	8 (25,0)*	6 (18,8)	9 (28,1)*

Примітки: \* – p < 0,05, достовірність різниці між групами до та після лікування; # – p < 0,05, достовірність різниці між групами після лікування; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка.

Таблиця 5

**Показники структурно-функціонального стану серця у хворих на АГ на тлі комбінованого лікування, Me (25–75%)**

Параметри	ОГ (n = 35)		ГП (n = 35)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЮЛП, мл/м <sup>2</sup>	40,2 (31,9–45,1)	31,3 (23,4–37,6)**	39,6 (32,1–45,8)	34,7 (29,7–47,9)*
МШП, мм	12,0 (11,1–13,0)	10,9 (9,4–11,4)**	12,1 (11,2–13,1)	11,3 (9,8–12,0)*
ЗСЛШ, мм	10,4 (9,2–11,1)	9,6 (9,0–10,7)**	10,3 (9,3–11,1)	10,0 (9,4–11,0)
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	141,7 (123,6–159,2)	122,8 (102,4–148,5)**	142,9 (126,4–161,7)	128,3 (109,8–151,6)*
КДО/ППТ, мл/м <sup>2</sup>	69,9 (57,4–77,6)	62,1 (52,8–73,1)**	69,6 (61,7–79,4)	66,2 (59,3–77,8)*

Примітки: \* – p < 0,05, достовірність різниці між групами до та після лікування; # – p < 0,05, достовірність різниці між групами після лікування; ЮЛП – індекс об'єму лівого передсердя; МШП – міжшлуночкова перегородка; ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; КДО/ППТ – кінцево-діастолічний об'єм, нормалізований на площу поверхні тіла.

Таблиця 6

**Показники ДДЛШ у хворих на АГ на тлі лікування, Me (25–75%)**

Параметри	ОГ (n = 35)		ГП (n = 35)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Е ЛШ, см/сек	66,2 (52,4–76,3)	75,6 (62,7–82,8)**	67,2 (55,1–78,3)	70,4 (59,8–81,6)*
А ЛШ, см/с	81,6 (63,7–94,2)	73,4 (60,5–84,8)**	76,2 (63,8–93,1)	74,9 (64,8–87,6)
Е/А ЛШ	0,9 (0,7–1,1)	1,1 (0,8–1,2)**	0,9 (0,7–1,1)	1,0 (0,7–1,2)*
Е/е' med	7,8 (5,7–8,8)	7,1 (5,2–7,6)**	7,6 (6,1–8,9)	7,3 (6,1–8,7)*
Е/е' lat	7,2 (5,4–8,5)	6,5 (5,2–7,6)**	7,1 (5,8–8,7)	6,7 (5,3–7,7)*
Е/Е'	7,3 (6,3–8,2)	6,7 (5,7–7,4)**	7,4 (6,4–8,8)	6,9 (6,1–8,1)*
ТК, м/с	2,7 (2,4–3,1)	2,3 (2,1–2,7)**	2,6 (2,3–3,1)	2,5 (2,3–3,0)*

Примітки: \* – p < 0,05, достовірність різниці між групами до та після лікування; # – p < 0,05, достовірність різниці між групами після лікування.

ції камери ЛШ. Крім того, спостерігалось більш виражене зменшення ступеня розширення лівого передсердя (22,1 проти 12,4% у ГП, p < 0,05).

У наших попередніх дослідженнях [25] встановлено, що у хворих на АГ з дефіцитом вітаміну D в 1,3 раза частіше виявляється діастолічна дисфункція ЛШ (ДДЛШ), у структурі якої переважає тип порушення релаксації ЛШ.

Аналіз параметрів доплерокардіографії, що характеризують діастолічну функцію ЛШ (ДФЛШ), засвідчив достовірно кращу динаміку показників у пацієнтів ОГ на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії (табл. 6). Зокрема, на тлі лікування відзначалося підвищення співвідношення Е/А на 22,2% (p < 0,01), що

свідчить про покращення ДФЛШ. Зменшення швидкості регургітації на трикуспідальному клапані (ТК) на 14,8% (p < 0,01) може свідчити про зменшення явищ легеневої гіпертензії. При використанні тканинної доплерокардіографії, що є більш точним методом для оцінки ДФЛШ, спостерігалися достовірно позитивні зміни показників функції релаксації ЛШ в пацієнтів ОГ. Це підтверджується зниженням значень Е/е' med, Е/е' lat та Е/Е' на 9,0, 9,7 та 8,2%, відповідно (p < 0,01).

Таким чином, зменшення частоти виявлення ДДЛШ супроводжувалося змінами її структури, зокрема зниженням частки хворих із порушенням релаксації ЛШ, псевдонормальним і рестриктивним типами ДДЛШ.

Згідно з експериментальними даними, значна кількість масштабних обсерваційних досліджень, в яких вивчався зв'язок між рівнем вітаміну D та значеннями АТ й частою виникнення АГ, підтверджують гіпотезу про захисну роль вітаміну D в розвитку АГ. У Національному огляді здоров'я та харчування (Third National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) повідомлено про зворотну залежність між рівнем вітаміну D і значеннями АТ, незалежно від віку, статі, етнічного походження та фізичної активності [26]. Однак, після врахування індексу маси тіла та рівня паратгормону, виявлено помітне ослаблення цієї кореляції, що свідчить про те, що паратгормон може опосередковувати більшу частину зв'язку між 25(ОН) і АТ [27]. Можливим обмеженням дослідження є те, що АТ і рівень 25(ОН)D вимірювалися лише в один момент часу. Метааналізи подальших проспективних обсерваційних досліджень продемонстрували ослаблення вікового збільшення значень АТ, особливо САТ, у людей із нормальним рівнем вітаміну D, а також зниження ризику АГ на 12% при кожному прирості концентрації вітаміну D на 10 нг/мл. Однак одночасно було висловлено припущення про більш значущу роль паратгормону, а не вітаміну D, у регуляції АТ, що спричинило невизначеність у відповіді на питання, пов'язане з АГ [28].

Дослідження останніх років також демонструють неоднозначні результати. Крос-секційний аналіз Jiang et al. [29] продемонстрував, що збільшення рівня 25(ОН)D на 25 нмоль/л асоціюється зі зниженням САТ на 1,73 мм рт. ст., ДАТ – на 0,91 мм рт. ст. та зменшенням поширеності АГ на 19% (відношення шансів 0,81; 95% довірчий інтервал [0,74–0,90]). Однак ці асоціації відсутні в проспективному аналізі. Результати менделівської рандомізації для однієї та двох вибірок не виявили причинно-наслідкового зв'язку між рівнем вітаміну D в сироватці крові та ризиком підвищеного АТ або ризиком розвитку АГ в загальній популяції.

Fucile et al. [30] зазначають, що в популяції з високим серцево-судинним ризиком рівні вітаміну D і паратгормону не пов'язані з рівнем АТ та ураженням органів-мішеней. Вторинний гіперпаратиреоз, що виникає внаслідок дефіциту вітаміну D, асоціюється з каротидним атеросклерозом незалежно від інших серцево-судинних факторів ризику.

На відміну від попередніх авторів, Bakkar et al. [31] виявили високу поширеність низького рівня вітаміну D (25(ОН)D < 20 нг/мл) серед сирійського населення (78,3%), при цьому група з найнижчим рівнем 25(ОН)D мала вищу поширеність АГ. Valer-Martinez et al. [32] ви-

явили, що вищі рівні вітаміну D обернено та незалежно пов'язані з ризиком розвитку АГ, а вітамін D може мати протективний ефект і запобігати розвитку АГ.

Провівши комплексну оцінку отриманих результатів та аналіз літератури, можна дійти висновку щодо позитивного впливу комбінованої антигіпертензивної терапії з додаванням вітаміну D, особливо у хворих із його дефіцитом. Це проявляється у вигляді зміни профілю АТ на більш сприятливий, зменшення кількості пацієнтів із найбільш несприятливим профілем “Night-peakers”, що прогностично позитивно впливає на зниження ризику розвитку серцево-судинних і церебральних катастроф, зменшення частоти виявлення тяжкої ГЛШ, що свідчить не лише про антигіпертензивний, а й антигіпертрофічний ефект додавання вітаміну D. Поліпшення ДФЛШ в учасників цього дослідження узгоджується з результатами наукової роботи Nolte et al. [33], в якій продемонстровано, що нижчі рівні 25(ОН)D пов'язані зі зниженою функціональною здатністю в пацієнтів із ДДЛШ та є важливим прогностичним фактором підвищеної частоти госпіталізацій із ССЗ.

## ВИСНОВКИ

1. Для хворих на АГ характерна висока частота виявлення дефіциту та недостатності вітаміну D в сироватці крові – у кожного 3-го та 5-го пацієнта відповідно.
2. Додавання препарату вітаміну D<sub>3</sub> до комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих із його зниженим рівнем є безпечним і може сприяти підвищенню ефективності лікування: цільового рівня АТ вдалося досягти в 94% пацієнтів порівняно з 77% без додаткового призначення вітаміну D.
3. У хворих на АГ комбіноване антигіпертензивне лікування з додаванням вітаміну D і відновленням його оптимального рівня сприяє поліпшенню циркадного профілю АТ – збільшення кількості пацієнтів із профілем “Dippers” удвічі та зменшення “Night-peakers” та “Non-dippers” на 85,7 та 33,3% відповідно.
4. У пацієнтів з АГ комбінована терапія з додаванням препарату вітаміну D<sub>3</sub> порівняно з лікуванням без нього, супроводжується позакістковими ефектами: більш вираженим регресом ГЛШ, зменшенням кількості випадків концентричної та ексцентричної гіпертрофії з дилатацією ЛШ та поліпшенням діастолічної функції ЛШ.
5. Ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на АГ детермінується ступенем зниження рівня вітаміну D – корекція його дефіциту, порівняно з недостатністю, асоціюється з більш вираженим антигіпертензивним та антигіпертрофічним ефектом.

## Відомості про авторів

**Кондратиук Віталій Євгенович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 387-29-02. *E-mail:* kondratiuk\_v@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4891-2338

**Тарасюк Аліна Павлівна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (073) 324-52-92. *E-mail:* alina.tarasyuk@icloud.com

ORCID: 0000-0003-0079-232X

**Бичков Олег Анатолійович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (096) 294-13-59. *E-mail:* oleg\_bichkov@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-6820-1736

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

ORCID: 0000-0001-9597-1165

## Information about the authors

**Kondratiuk Vitalii E.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 387-29-02. E-mail: kondratiuk\_v@ukr.net  
ORCID: 0000-0002-4891-2338

**Tarasiuk Alina P.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (073) 324-52-92. E-mail: alina.tarasyuk@icloud.com  
ORCID: 0000-0003-0079-232X

**Bychkov Oleh A.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (096) 294-13-59. E-mail: oleg\_bichkov@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-6820-1736

**Seliuk Olha V.** – Military medical academy of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34. E-mail: seliuk89@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-9597-1165

## ПОСИЛАННЯ

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: A systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):76-89. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
- Costa F, Montalto C, Branca M, Hong SJ, Watanabe H, Franzone A, et al. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: A meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2023;44(11):954-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehac076.
- Chichareon P, Modolo R, Collet C, Tenekecioglu E, Vink MA, Oh PC, et al. Efficacy and safety of stents in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(21):2572-84. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.038.
- De Luca G, Smits P, Hofma SH, Di Lorenzo E, Vlachojannis GJ, Van't Hof AWJ, et al. Everolimus eluting stent vs first generation drug-eluting stent in primary angioplasty: A pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2017;244:121-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.022.
- Bujak K, Vidal-Cales P, Gabani R, Rinaldi R, Gomez-Lara J, Ortega-Paz L, et al. Relationship between stent length and very long-term target lesion failure following percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction in the drug-eluting stents era: Insights from the examination-extend study. *Am Heart J.* 2023;264:72-82. doi: 10.1016/j.ahj.2023.05.021.
- Silverio A, Cancro FP, Di Maio M, Bellino M, Esposito L, Centore M, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of adverse events after myocardial infarction in patients with and without diabetes. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(3):382-92. doi: 10.1007/s11239-022-02701-w.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
- Farina FM, Serio S, Hall IF, Zani S, Cassanmagnago GA, Climent M, et al. The epigenetic enzyme DOT1L orchestrates vascular smooth muscle cell-monocyte crosstalk and protects against atherosclerosis via the NF- $\kappa$ B pathway. *Eur Heart J.* 2022;43(43):4562-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehac097.
- US Preventive Services Task Force; Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2018;320(3):272-80. doi: 10.1001/jama.2018.8359.
- Hammami MM, Yusuf A. Differential effects of vitamin D2 and D3 supplements on 25-hydroxyvitamin D level are dose, sex, and time dependent: A randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):12. doi: 10.1186/s12902-017-0163-9.
- Latic N, Erben RG. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
- Hiemstra T, Lim K, Thadhani R, Manson JE. Vitamin D and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:4033-50. doi: 10.1210/je.2019-00194.
- Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, Brambilla M, Camera M, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: Current evidence and future perspectives. *Nutrients.* 2021;13(10):3603. doi: 10.3390/nu13103603.
- Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: An updated narrative review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2896. doi: 10.3390/ijms22062896.
- Cui C, Xu P, Li G, Qiao Y, Han W, Geng C, et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol.* 2019;26:101295. doi: 10.1016/j.redox.2019.101295.
- De la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr.* 2021;40(5):2946-57. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025.
- Roffe-Vazquez DN, Huerta-Delgado AS, Castillo EC, Villarreal-Calderón JR, Gonzalez-Gil AM, Enriquez C, et al. Correlation of Vitamin D with inflammatory cytokines, atherosclerotic parameters, and lifestyle factors in the setting of heart failure: A 12-month follow-up study. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5811. doi: 10.3390/ijms20225811.
- Soh V, Tan SJX, Sehgal R, Shirke MM, Ashry A, Harky A. The Relationship between vitamin D status and cardiovascular diseases. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(7):100836. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100836.
- Milazzo V, Cosentino N, Trombara F, Marenzi G. Vitamin D and cardiovascular diseases. *Adv Food Nutr Res.* 2024;109:68-91. doi: 10.1016/bs.afnr.2023.12.005.
- Kitada K. Hypertension research 2024 update and perspectives: Basic research. *Hypertens Res.* 2024;47(12):3304-09. doi: 10.1038/s41440-024-01878-2.
- Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Ukrainian consensus on diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults. *Nutr.* 2024;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: A Central and Eastern European expert consensus statement. *Nutr.* 2022;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
- Tarasiuk A, Kondratiuk V, Bychkov O, Sova S, Seliuk M, Seliuk O. Left Ventricular Geometry Indicators in Patients with arterial hypertension with vitamin D deficiency. *Fam Med Eur Pract.* 2024;4(4):88-94. doi: 10.30841/2786-720X.4.2024.320818.
- Scrugg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey. *Am J Hypertens.* 2007;20(7):713-9. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017.
- He JL, Scrugg RK. Vitamin D, parathyroid hormone, and blood pressure in the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Hypertens.* 2011;24(8):911-7. doi: 10.1038/ajh.2011.73.
- Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(3):205-21. doi: 10.1007/s10654-013-9790-2.
- Jiang L, Sun YQ, Denos M, Brumpton BM, Chen Y, Malmo V, et al. Serum vitamin D, blood pressure and hypertension risk in the HUNT study using observational and Mendelian randomization approaches. *Sci Rep.* 2024;14(1):14312. doi: 10.1038/s41598-024-64649-6.
- Fucile I, Mancusi C, Visco V, De Luca C, Ambrosino P, Bianco A, et al. Serum parathormone, vitamin D and cardiovascular risk factors and markers: A pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2024;34(10):2298-304. doi: 10.1016/j.numecd.2024.05.019.
- Bakkar NAA, Bakr AY, Alhuseini AH, Alourfi ZH. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D status and hypertension in Syrian population: Retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond).* 2024;86(6):3222-26. doi: 10.1097/MS9.0000000000001989.
- Valer-Martinez A, Bes-Rastrollo M, Martinez-Orea J, Martinez-Gonzalez MA, Sayon-Jara C. Vitamin D and the risk of developing hypertension in the sun project: A prospective cohort study. *Nutrients.* 2024;16(14):2351. doi: 10.3390/nu16142351.
- Nolte K, Herrmann-Lingen C, Platschek L, Holzendorf V, Pilz S, Tomaschitz A, et al. Vitamin D deficiency in patients with diastolic dysfunction or heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2019;5(2):262-70. doi: 10.1002/ehf2.12413.

Стаття надійшла до редакції 18.03.2025. – Дата першого рішення 25.03.2025. – Стаття подана до друку 30.04.2025

# Концептуальна модель комунікацій щодо формування здорового способу життя у молоді в Україні

О. С. Щербінська, О. В. Жданова

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

**Мета дослідження:** представлення авторської концептуальної моделі комунікацій щодо формування здорового способу життя у молоді в Україні.

**Матеріали та методи.** Під час дослідження було використано такі методи: бібліосемантичний, структурно-логічного аналізу, описового моделювання. Методологічною основою наукової роботи став системний підхід.

**Результати.** У статті наведено концептуальну модель комунікацій щодо формування здорового способу життя у молоді в Україні. Під час її розроблення були використані такі компоненти: міжнародні стратегії щодо здорового способу життя (ЗСЖ) підлітків та молоді; стан здоров'я молодого покоління в Україні; нормативне забезпечення у сфері формування здорового способу життя (ФЗСЖ) в Україні; результати соціологічного опитування студентської молоді щодо мотивації до ЗСЖ; математична модель факторів, що впливають на ФЗСЖ; роль лікаря загальної практики – сімейного лікаря на рівні первинної медичної допомоги у ФЗСЖ.

Модель включає системний, міжсекторальний підхід до ФЗСЖ за участі державних владних структур, закладів освіти, закладів охорони здоров'я, сімейної інституції, громади та недержавних організацій.

Ключовою ідеєю концептуальної моделі комунікацій є поетапне розв'язання пріоритетного завдання – ФЗСЖ серед молоді в Україні – на основі визначення конкретних завдань усіх зацікавлених сторін і створення ефективного механізму комунікацій на державному рівні шляхом законодавчого унормування, адміністрування послуг із ФЗСЖ у співпраці з громадою. Центральним елементом моделі комунікацій є здоров'я підлітків і молоді. Концепція комунікацій стосовно ФЗСЖ враховує глобальні стратегії щодо подолання проблем здоров'я підлітків та молоді. Сьогодні наукова спільнота розвинених країн і Всесвітня організація охорони здоров'я дійшли згоди, що питання ФЗСЖ виходить за межі служби охорони здоров'я або надання послуг зі ЗСЖ, адже здоров'я є ключовим ресурсом для громадського, соціального й економічного розвитку країни, важливим індикатором якості життя та конкурентоспроможності людини в політичних, економічних, суспільних, культурних, поведінкових і біологічних умовах.

**Висновки.** Концептуальна модель комунікацій щодо формування здорового способу життя у молоді в Україні дозволяє розв'язувати основні проблеми ФЗСЖ молоді в Україні шляхом міжсекторального системного підходу до формування та збереження ЗСЖ з послідовністю впливу на стан здоров'я молоді – від народження через формування навичок здорової поведінки та уникнення факторів ризику виникнення захворювань.

**Ключові слова:** концептуальна модель, підлітки, молодь, показники здоров'я, формування здорового способу життя, лікар загальної практики – сімейної медицини, публічне адміністрування, правові засади, економічні засади, соціальні засади.

## Conceptual model of communications on the formation of a healthy lifestyle of youth in Ukraine

O. S. Shcherbinska, O. V. Zhdanova

**The objective:** to present of the author's conceptual model of communications on the formation of a healthy lifestyle of youth in Ukraine.

**Materials and methods.** The following methods were used during the study: bibliographic-semantic, structural-logical analysis, descriptive modeling. The methodological basis of the study was a systematic approach.

**Results.** The article presents the conceptual model of communications on the formation of a healthy lifestyle of youth in Ukraine. During its development the following components were used: international strategies for a healthy lifestyle (HLS) for adolescents and youth; the state of youth health in Ukraine; regulatory support for the formation of a healthy lifestyle (FHLS) in Ukraine; results of a sociological survey of student youth on the motivation for HLS; a mathematical model of factors that influence the FHLS; a role of a general practitioner-family doctor at the level of primary health care in the FHLS.

The model provides a systemic, intersectoral approach to the FHLS with the participation of state authorities, educational and health care institutions, family institutions, communities and non-governmental organizations.

The key idea of the conceptual model of communications is a consistent solution to the priority problem – the FHLS in Ukraine – based on the definition of specific tasks for each of the stakeholders and development of the effective communication at the state level through legislative regulation, the administration of HLS services in cooperation with the community. The concept of communications on FHLS takes into account global strategies for overcoming the health problems of adolescents and youth. Today, the scientific community of developed countries and the World Health Organization have agreed that the issue of HLS goes beyond the health service or the provision of HLS services, because health is a key resource for the public, social and economic development of the country, an important indicator of the quality of life and competitiveness of a person in political, economic, social, cultural, behavioral and biological conditions.

**Conclusions.** The proposed conceptual model of communications on the formation of a healthy lifestyle allows to solve the main problems of FHLS of youth in Ukraine. It is based on an intersectoral systemic approach to the formation and preservation of HLS, which can potentially affect the health of youth – from birth, through the formation of healthy behavior skills and minimizing risk factors for the development of diseases.

**Keywords:** conceptual model, adolescents, youth, health indicators, the formation of a healthy lifestyle, general practitioner – family medicine doctor, public administration, legal foundations, economic foundations, social foundations.

Якщо ідеологічні засади формування здорового способу життя (ФЗСЖ) включають пріоритет здоров'я у світоглядній системі цінностей людини, сприйняття здоров'я не лише як відсутності захворювань, а як стану повного благополуччя [1], цілісне розуміння здоров'я як феномена, що невід'ємно поєднує його фізичну, психічну, соціальну і духовну сфери, перерозподіл відповідальності за контроль здорового способу життя (ЗСЖ) між державою, суспільством і самою людиною, то організаційна модель ФЗСЖ має бути міжсекторальною, забезпечувати послідовний вплив на стан здоров'я молоді від народження шляхом формування навичок здорової поведінки та запобігання факторам ризику розвитку захворювань. Лише за таких умов людина зможе з певною відповідальністю контролювати власне життя, нести відповідальність за свої дії, рішення та їхні наслідки.

**Мета дослідження:** представлення авторської концептуальної моделі комунікацій щодо формування здорового способу життя у молоді в Україні.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час дослідження було використано такі методи: бібліосемантичний, структурно-логічного аналізу, описового моделювання. Методологічною основою наукової роботи став системний підхід.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ключовою ідеєю концептуальної моделі комунікацій щодо формування здорового способу життя у молоді в Україні є поетапне розв'язання актуальної проблеми ФЗСЖ в Україні на основі визначення конкретних завдань для кожної зацікавленої сторони, створення ефективного механізму комунікації на державному рівні із законодавчим унормуванням та адмініструванням послуг ФЗСЖ в партнерстві з громадою.

Центральним елементом концептуальної моделі комунікацій щодо формування здорового способу життя у молоді в Україні є здоров'я підлітків і молоді.

Концепція комунікацій щодо ФЗСЖ у молоді в Україні враховує світові стратегії з подолання проблем здоров'я підлітків та молоді. Сьогодні вчені розвине-них країн та Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) мають одностайну думку, що питання ФЗСЖ стосується не лише служби охорони здоров'я або надання послуг зі ЗСЖ, а виходить за ці межі [2], оскільки здоров'я є головним ресурсом для соціального й економічного розвитку країни, визначальним фактором якості життя та конкурентоспроможності особистості в політичних, економічних, суспільних, культурних, поведінкових і біологічних умовах. ВООЗ визначає сучасний підхід «п'яти S» (5S) до ФЗСЖ [3–5]:

- Supportive policies – підтримувальна політика, що ґрунтується на принципах дотримання прав людини;

- Strategic information – стратегічна інформація, необхідна для планування та моніторингу;
- Service delivery models – моделі надання послуг, дружніх до молоді, включаючи систему шкільних послуг охорони здоров'я та систему первинної медико-санітарної допомоги;
- Sustainable resources – сталі ресурси у галузі нарощування потенціалу та планування;
- Cross-Sectors approach – міжсекторальний підхід до заходів з охорони здоров'я підлітків [5].

Інвестування в здоров'я підлітків допомагає розірвати хибне коло поганого здоров'я та соціально-економічної незахищеності, а також слугує зміцненню здоров'я і водночас збільшенню добробуту, оскільки молоді люди є головними творцями сьогодення та майбутнього добробуту і здоров'я наших суспільств [6].

Однак застосування лише самої ідеології щодо ФЗСЖ не може бути запорукою успіху у зв'язку з тим, що людина неспроможна досягти свого задовільного стану здоров'я, якщо вона не навчена контролювати чинники його розладу. Тому заходи з ФЗСЖ мають допомогти зменшити різницю у забезпеченні рівних можливостей та ресурсів для досягнення потенціалу здоров'я. Партнерство щодо ФЗСЖ є одним із найважливіших принципів, що означає скоординовану діяльність зацікавлених сторін: уряду, місцевої влади, системи охорони здоров'я, суспільних та економічних секторів, недержавних організацій та засобів масової комунікації. До цього процесу мають бути залучені окремі індивіди, члени родини або місцевої громади. У такому ланцюгу заходів система охорони здоров'я має бути координатором програм у ФЗСЖ як представник визначення стандартів здоров'я [7].

Все це потребує удосконалення законодавства в Україні стосовно ФЗСЖ, оскільки за результатами нашого дослідження щодо нормативного забезпечення комунікативних технологій із ФЗСЖ молоді в Україні з'ясовано, що ЗСЖ молоді на рівні законодавства не є пріоритетним питанням, стандарти ЗСЖ не визначені та не унормовані, підходи є застарілими, комунікації не конкретизовані з визначенням функцій для кожного сектору соціально-економічної діяльності країни. Застарілість унормованих заходів зі ЗСЖ свідчить про відсутність системності державної політики у впровадженні принципів ЗСЖ в нашій країні. На державному рівні питання ЗСЖ має односторонній характер на прикладі затвердження Указом Президента України від 21.07.2021 р. № 300/2021 «Національної стратегії з оздоровчої рухової активності в Україні на період до 2025 року «Рухова активність – здоровий спосіб життя – здорова нація», опікуючись лише однією складовою ЗСЖ – оздоровчою рухливістю [8]. Хоча, як відомо, ЗСЖ передбачає не лише

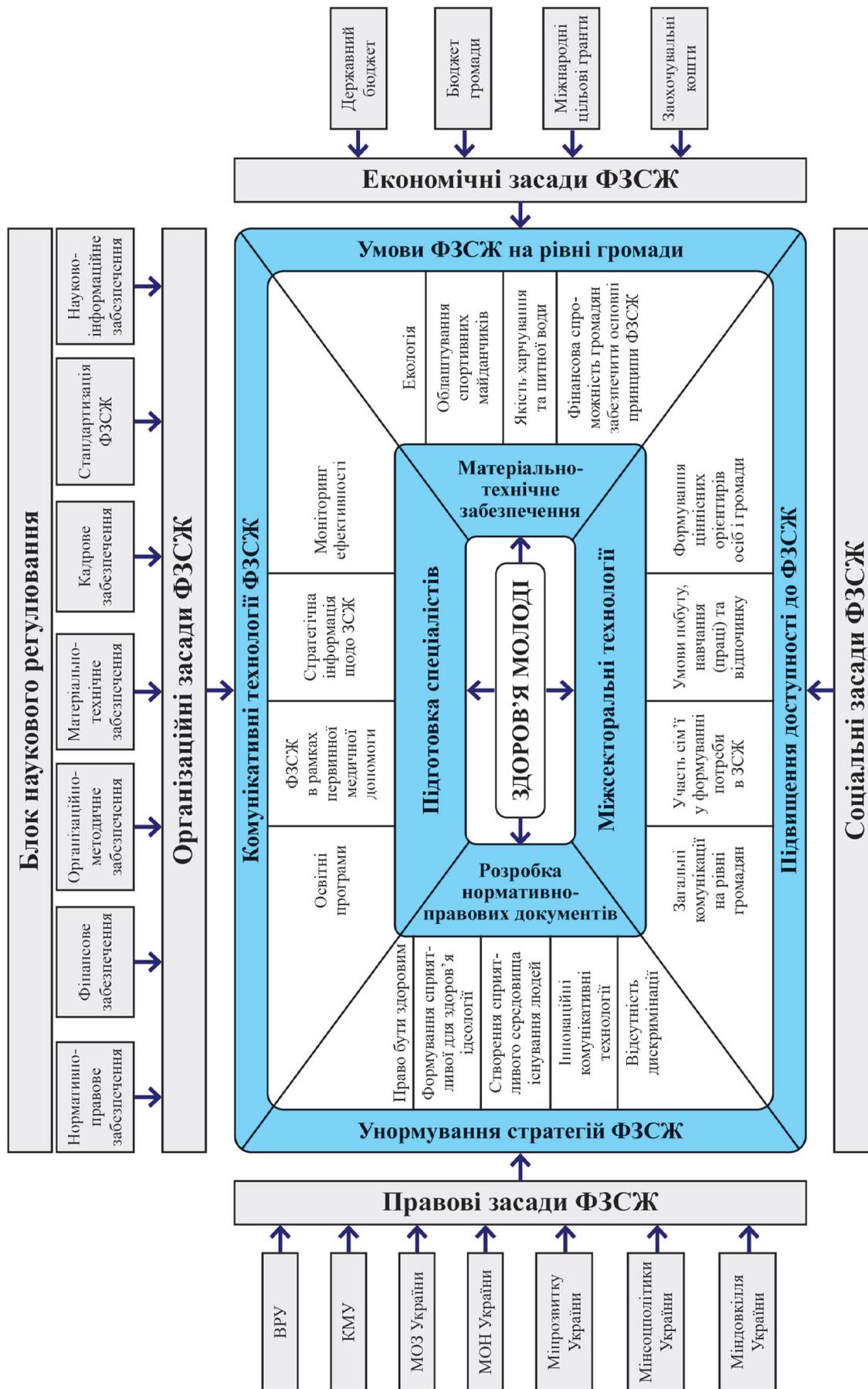


Рис. 1. Концептуальна модель комунікації щодо формування здорового способу життя у молоді в Україні

фізичну складову, а й психічну, соціальну та духовну. Окрім всього, надзвичайно важливим фактором впливу на ФЗСЖ є:

- збалансоване харчування, зокрема споживання якісної питної води, вітамінів, мікроелементів, білків, жирів і вуглеводів;
- побутові умови: житло, умови для відпочинку, рівень психічної та фізичної безпеки;
- умови праці, що забезпечують фізичну й психологічну безпеку, а також стимули та умови для професійного розвитку;
- профілактика шкідливих звичок: паління, вживання алкоголю, наркотичних та інших психоактивних речовин;
- безпечна ставева поведінка як можливий чинник розладу не лише репродуктивного, а й соматичного здоров'я, має стати невід'ємною частиною культури поведінки кожної людини [9].

Тому розроблена нами концептуальна модель комунікацій щодо формування здорового способу життя у молоді в Україні (рис. 1), де використані міжнародні стратегії успішності у розв'язанні проблем здоров'я молоді, характеризується системністю, актуальною і своєчасною відповіддю на ту чи іншу проблему, державною підтримкою та активною участю громади.

Блок «Правові засади ФЗСЖ» передбачає унормування стратегій щодо ФЗСЖ, що включають формування оптимальної для здоров'я ідеології, реалізацію права бути здоровим, створення сприятливого середовища існування людей, упровадження інноваційних комунікаційних технологій, запобігання будь-якій дискримінації в суспільстві. Процес унормування передбачає розробку законодавчих та нормативних актів за участі Верховної Ради України (ВРУ), Кабінету Міністрів України (КМУ), Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Міністерства освіти і науки (МОН) України, Міністерства захисту довкілля та природних ресурсів України (Міндовкілля), Міністерства розвитку громад та територій України (Мінрозвитку).

Як свідчить міжнародний досвід, стратегії ФЗСЖ мають бути науково обґрунтованими на національному, регіональному та глобальному рівнях [7]. У розробленій концептуальній моделі передбачено «Блок наукового регулювання організаційних засад ФЗСЖ», який охоплює нормативно-правове, фінансове, організаційно-методичне, матеріально-технічне, кадрове та науково-інформаційне забезпечення розробки стандартів ЗСЖ на рівні кожного структурного підрозділу зацікавлених міністерств, з чітко визначеними функціональними обов'язками спеціалістів, відповідальних за питання ФЗСЖ.

Однією з організаційних технологій наукового блоку концепції є розробка навчальних програм із питань ЗСЖ, зокрема для підготовки батьків, спеціалістів дошкільних, шкільних і вищих навчальних закладів, лікарів загальної практики – сімейних лікарів (ЛЗП-СЛ) на рівні первинної медичної допомоги, а також представників зацікавлених громадських організацій. За результатами проведеного соціологічного дослідження мотивації студентської молоді до формування особистого ЗСЖ, пріоритетними джерелами інформації для них є поради членів сім'ї та навчальні освітні програми [10].

Наступною вагомою організаційною технологією у концепції є комплекс заходів із ФЗСЖ на рівні первинної медичної допомоги, які має забезпечувати ЛЗП-СЛ як лікар першого контакту від народження дитини у сім'ї. Саме фаховий підхід до ФЗСЖ ЛЗП-СЛ в рамках виконання своїх безпосередніх функцій щодо надання консультативної допомоги, спрямованої на усунення або зменшення звичок і поведінки, що становлять ризик для здоров'я (тютюнопаління, вживання алкоголю, інших психоактивних речовин, нездорове харчування, недостатня фізична активність тощо) та формування навичок ЗСЖ, закріплених в галузевому наказі МОЗ України від 19.03.2018 р. № 504 «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги» [11, 12]. Саме поведінка вважається основною детермінантою здоров'я, всі ж інші детермінанти є похідними неправильної щодо здоров'я поведінки, проте чинять також надто негативний вплив на ФЗСЖ. Підтвердженням цьому є стан здоров'я молоді в Україні.

Основні проблеми здоров'я молоді в Україні пов'язані з насиллям, травмами, розладами психічного здоров'я, уживанням психоактивних і шкідливих речовин, порушенням збалансованості харчування, гіподинамією, інфекціями, що передаються статевим шляхом, ранніми пологами та небажаною вагітністю. Так, жертвами насилля стали 37,9% підлітків, отримали фізичну травму – 39,4% підлітків; періодичні розлади психічного здоров'я легкого ступеня мають 74,5% підлітків [13]. Досвід тютюнопаління мали 20,1% підлітків (24% хлопців та 16% дівчат), який із віком зростає (з 4,3% серед 10-річних до 38,8% серед 17-річних), марихуану вживають 9,4% хлопців та 6,1% дівчат, уживають алкоголь понад половина підлітків і молодих людей (58%) [13]. Лише 23,7% підлітків щодня займаються фізично активною діяльністю не менше ніж годину на день, повна відсутність фізично активної діяльності спостерігається у 6% підлітків; частка Інтернет-користувачів серед людей віком 15–29 років в Україні сягає 97%, що пов'язано не лише з гіподинамією, а й різноманітними ризиковими чинниками спілкування в соціальних мережах [13].

За результатами дослідження, питома вага молодих осіб із нормальними показниками маси тіла збільшується з віком (від 66,3% серед 11-річних до 75,3% серед 17-річних). Проте 24,1% дівчат віком 11 років мали недостатню масу тіла, і кожна п'ята у віці 13, 15 і 17 років також має такі відхилення. Найвища поширеність надмірної ваги спостерігалася серед 11–13-річних підлітків, причому ці тенденції більш характерні для юнаків усіх вікових категорій як результат незбалансованого харчування [3].

Результати профілактичних оглядів дітей віком 0–17 років як технології раннього виявлення відхилень від норми та їхньої своєчасної корекції з метою запобігання виникненню певних видів захворювань, які здебільшого залежать від способу життя дитини, показали, що патологічні стани виявлено у значній кількості дітей – 12% (50,4% – хлопчики, 49,6% – дівчатка). У 0,2% підлітків (9551 особи) виявлено порушення органів слуху; у 5,0% (243 647 осіб) – органів зору; у 1,3% (64 316 осіб) – дефекти мови; у 1,5% (76 022 осіб) – сколіоз; у 3,2% (192 420 осіб) – порушення постави [14].

Найбільш численну групу з виявленими відхиленнями стану здоров'я становлять діти дошкільного віку (77 303 випадки); діти, які почали навчання з 6 років (37 692 особи) та з 7 років (22 014 осіб) [14]. Негативною тенденцією є те, що без належної корекції з віком у дітей виявлені показники значно погіршуються: порушення зору збільшується в 5,9 раза серед учнів 2–8 класів (134 736 випадків порівняно з 22 796 дітьми дошкільного віку), випадки сколіозу – у 14,3 раза (у дітей 2–8 класів – 41 004, у дітей дошкільного віку – 2869 випадків) [14]. Отримані дані свідчать про вкрай недосконалу діяльність зацікавлених сторін у ФЗСЖ.

Проблемним в Україні залишається і формування репродуктивного здоров'я. Нерідко спостерігаються незахищені статеві контакти. Лише 69,3% молоді використовували презерватив як засіб контрацепції та захисту від інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), під час першого сексуального контакту [13]. Водночас захворюваність на ІПСШ підлітків віком 15–17 років в Україні за період 2018–2023 рр. має позитивну динаміку щодо її зниження, зокрема на сифіліс – 76,6% (2018 р. – 2,86 на 100 тис. дівчат віком 15–17 років, 2023 р. – 0,67); на гонококову інфекцію – 68,2% (2018 р. – 2,67, 2023 р. – 0,85); на хламідіоз – 89,3% (2018 р. – 9,36, 2023 р. – 1,0); на трихомоніаз – 85,5% (2018 р. – 59,97, 2023 р. – 8,7); на уреоплазмоз – 90,4% (2018 р. – 21,01, 2023 р. – 2,01). За період 2018–2023 рр. кількість абортів на 1000 дівчат віком 15–17 років зменшилася на 48,9% (2018 р. – 1,35, 2023 р. – 0,69), про-

те 411 підлітків-дівчат вдалися до такого небезпечного методу розв'язання проблеми несвоєчасної вагітності; ранні пологи у дівчат дитячого віку також свідчать про відсутність інформації щодо методів запобігання небажаній вагітності [15–17]. Показник ранніх пологів за період 2018–2023 рр. свідчить про позитивну динаміку: у дівчат віком до 14 років він знизився на 25% (2018 р. – 0,12 на 1000 дівчат віком до 14 років, 2023 р. – 0,09); у підлітків – на 50,1% (2018 р. – 6,82 на 1000 дівчат віком 15–17 років, 2023 р. – 3,40). А втім, кількість дівчат, що народили в ранньому віці, у 2023 р. становить: до 14 років – 98, 15–17 років – 2033 [15–21].

Сучасна система охорони здоров'я в частині забезпечення діяльності ЛЗП-СЛ передбачає публічне адміністрування як складової частини системи державного управління (рис. 2), починаючи з підписання декларації пацієнта з лікарем, який надає пацієнтам низку преференцій у напрямку персональної відповідальності за здоров'я пацієнтів, особистої зацікавленості у задоволеності пацієнтом його послугами, від чого напряму залежить його заробітна плата й розподіл часу. Публічне адміністрування має забезпечити ефективність ЛЗП-СЛ з надання послуг щодо ФЗСЖ через процес колективного прийняття та реалізації стратегічних рішень на основі узгодження та координації мети і дій усіх ключових учасників, регламентованими законами та іншими правовими актами, що спрямовані на прийняття адміністративних рішень, надання послуг; здійснення внутрішнього управління, зокрема за учас-



Рис. 2. Алгоритм адміністрування надання послуг із ФЗСЖ на рівні первинної медичної допомоги

ті громади, з урахуванням геосоціальних особливостей. Такий підхід сприяє досягненню національних цілей та інтересів шляхом діяльності суб'єктів публічної сфери (у нашому випадку – ЛЗП-СЛ) як суб'єктів органів місцевого самоврядування. Публічне адміністрування спрямоване на ефективну реалізацію прав, свобод та інтересів, гарантованих законом. Діяльність державних органів здійснюється через реалізацію функції охорони здоров'я сімей, які уклали декларацію з сімейним лікарем [11, 22, 23]. Частина відповідальності за стан здоров'я дітей та молоді покладається на громаду, зокрема батьків, а держава має делегувати певні повноваження громаді та окремій людині щодо ФЗСЖ через законодавче закріплення дій та спрямування певної частини ресурсів і функцій контролю.

Як зображено на рис. 2, основною метою формування здорового способу життя є сприяння досягненню здоров'я в широкому розумінні благополуччя і здоров'я для всіх, на всіх рівнях, у всіх сферах, з усіма детермінантами (передумовами). Для забезпечення повноцінною інформацією суб'єкта з ФЗСЖ лікар загальної практики – сімейний лікар (ЛЗП-СЛ) використовує наступні стратегії [9]: знання щодо загальних закономірностей і конкретних проблем громадського здоров'я на його дільниці; надання інформації про наявний стан і можливості покращання конкретних питань ЗСЖ; сприяння розвитку свідомості та мотивації молоді щодо ЗСЖ; формування політики здоров'я як необхідної частини діяльності з виховання ціннісних орієнтирів молоді щодо ЗСЖ; знання питань екологічної безпеки.

Форми діяльності ЛЗП-СЛ у сфері ФЗСЖ для забезпечення високого рівня здоров'я підлітків та молоді включають: формування моделі безпечної поведінки на основі життєвих навичок; формування прихильності до проведення скринінгових програм і профілактичних щеплень; рекомендації щодо раннього звернення за медичною допомогою у разі виникнення гострих захворювань; забезпечення доступу до якісної медичної допомоги; організація групових та індивідуальних консультацій; забезпечення технологіями телемедицини; забезпечення зворотного зв'язку (анкетування, опитування електронним шляхом, у соцмережах).

Підґрунтям для визначення напрямів і форм діяльності ЛЗП-СЛ у концептуальній моделі стали результати соціологічного дослідження (анкетування) щодо готовності та мотивації студентської молоді до ЗСЖ [10]. Менше половини студентів виявили готовність нести особисту відповідальність за власне здоров'я: студенти медичного факультету –  $41,0 \pm 2,5\%$ , стоматологічного –  $31,4 \pm 2,3\%$ , немедичних спеціальностей –  $39,9 \pm 2,4\%$  [10]. Основними причинами низького рівня відповідального ставлення до особистого здоров'я є такі: друзі не ведуть ЗСЖ, небажання позбутися шкідливих звичок, пріоритетність інших життєвих потреб. Це свідчить про необхідність забезпечення науково обґрунтованою інформацією щодо безпечних поведінкових звичок, адже сучасна молодь не має сталих знань про зв'язок між станом здоров'я та мотиваційними механізмами й вважає, що здоров'я сприятиме кар'єрному зростанню завдяки фізичній витривалості та привабливому зовнішньому вигляду [10]. Водночас значна частина респондентів з усіх трьох груп не виявила

бажання позбутися шкідливих звичок ( $17,4 \pm 1,4\%$  – студенти медичного факультету,  $29,3 \pm 2,3\%$  – стоматологічного,  $18,5 \pm 1,9\%$  – немедичних спеціальностей) [10], що, як відомо, негативно впливає на здоров'я.

Результати соціологічного дослідження набули більшої достовірності під час розроблення математичної моделі потреби в комунікаціях щодо ФЗСЖ [24, 25]. Вік респондентів не був пов'язаний із тим, яке місце здоров'я посідало в їхній системі цінностей (відношення шансів (ВШ) =  $0,951$ ; 95% ДІ (довірчий інтервал)  $[0,769-1,135]$ ,  $p = 0,576$ ). Також не було виявлено достовірного впливу на цей показник місця проживання [24].

При загальному аналізі можливих причин, які заважають дотримуватися ЗСЖ, було виокремлено:

- «небажання позбутися шкідливих звичок» (ВШ =  $0,281$ ; 95% ДІ  $[0,024-0,586]$ ,  $p = 0,071$ );
- «наявність тяжкого захворювання» (ВШ =  $0,309$ ; 95% ДІ  $[0,027-0,645]$ ,  $p = 0,071$ );
- «відсутність фінансових умов» (ВШ =  $0,281$ ; 95% ДІ  $[0,024-0,586]$ ,  $p = 0,071$ );
- «недотримання правил ЗСЖ членами сім'ї» (ВШ =  $0,273$ ; 95% ДІ  $[0,071-0,616]$ ,  $p = 0,120$ ) [24].

Отримані результати вказують на необхідність розвитку персональних навичок через інформаційну й освітню діяльність для досягнення мети щодо збільшення спроможності людини зробити правильний вибір, посилення контролю за власним здоров'ям, набуття навичок спрямовувати зусилля на власне здоров'я, на здорове середовище. ФЗСЖ має робити людей спроможними постійно, протягом усього життя, навчатися засобом поліпшення здоров'я, протистояти хронічним хворобам, травмам [9, 26–28].

Оскільки ЗСЖ молоді на рівні законодавства не є пріоритетним питанням, стандарти ЗСЖ не визначені та не унормовані, підходи є застарілими, комунікації не конкретизовані з визначеними функціями для кожного сектору соціально-економічної діяльності країни, є необхідність унормування стратегій з охорони здоров'я підлітків і молоді шляхом міжсекторального комунікативного підходу до ФЗСЖ з раннього віку за участі сім'ї, дошкільних та шкільних закладів, а також ЛЗП-СЛ на первинному рівні медичної допомоги. Соціальні засади ФЗСЖ визначають доступність до послуг і методів ЗСЖ за участі територіальної громади.

Економічні засади моделі визначають фінансове забезпечення умов ФЗСЖ з державного бюджету, бюджету громади, цільових грантів і заохочувальних коштів, зокрема розв'язання екологічних проблем, облаштування спортивних майданчиків, забезпечення якості харчових продуктів та питної води, спроможності громади забезпечити дотримання основних принципів ФЗСЖ.

## ВИСНОВКИ

Концептуальна модель комунікацій щодо формування здорового способу життя у молоді в Україні дає змогу розв'язувати основні проблеми ФЗСЖ молоді в Україні шляхом системного підходу, міжсекторальної взаємодії та послідовного впливу на стан здоров'я молоді – від народження через формування навичок здорової поведінки та запобігання ризикам виникнення захворювань.

## Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0002-5401-7110

**Жданова Оксана В'ячеславівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 705-10-22. E-mail: zhdanova5775@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4229-4604

## Information about the authors

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

ORCID: 0000-0002-5401-7110

**Zhdanova Oksana V.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 705-10-22. E-mail: zhdanova5775@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4229-4604

## ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Constitution of the World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; 1948. Available from: <https://www.who.int/about/governance/constitution>.
- High Council of Justice. Council of Europe [Internet]. Available from: <https://hcj.gov.ua/page/rada-yevropy>.
- Kanabar B, Piparva KG, Pandya D, Kanabar RB. The impact and challenges of the implementation of 5S methodology in healthcare settings: A systematic review. *Cureus*. 2024;16(7):e64634. doi: 10.7759/cureus.64634.
- Kruk ME, Gage AD, Arsenault C, Jordan K, Leslie HH, Roder-DeWan S, et al. High-quality health systems in the Sustainable Development Goals era: Time for a revolution. *Lancet Glob Health*. 2018;6(11):e1196-252. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30386-3.
- Akgun S. Application of 5S approach to healthcare quality. *Health Care Acad J*. 2015;2(1):1. doi: 10.5455/sad.20150201001.
- World Health Organization. Investing in children's future: European strategy for child and adolescent health, 2015–2020. [Internet]. Geneva: WHO; 2014. 38 p. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337287/64wd12r-InvestChildAdolescHealth-140440.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Zhylyka N, Shcherbinska O, Zhdanova O. International strategies for a healthy lifestyle and disease prevention in young people. *Fam Med Eur Pract*. 2024;(3):12-9. doi: 10.30841/2786-720X.3.2024.313966.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On the national strategy for recreational physical activity in Ukraine for the period up to 2025 "Physical activity – healthy lifestyle – Healthy nation" [Internet]. Order President of Ukraine № 300/2021; 2021 Jun 21. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/42/2016#n14>.
- Methods of teaching the basics of health. The concept of a healthy lifestyle [Internet]. In: Material for 3rd year students of specialty 227 Physical therapy, ergotherapy. Kherson: Kherson State University; 2020. Available from: <https://www.kspu.edu/About/Faculty/Medicine/Ab/samostVtnjbrfd.asp>.
- Slabky GF, Zhdanova OV. Responsible attitude to personal health and to the issue of forming responsibility for own health at students' youth. In: International scientific professional periodical journal "The unity of science"; Dec 2019 – Jan 2020; Czech Republic, Prague. Prague; 2020, p. 80.
- Zhuravel T, Ivanyuk I, Lekholetova M, Lyuty V, Lyakh T, Pashko N, et al. Prevention of destructive behavior of adolescents. In: Zhuravel T, Udovenko Yu, editors. Kyiv: FOP Burya O.D.; 2022. 144 p.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the procedure for the provision of primary health care [Internet]. 2018. Order No. 504. 2018 Mar 19. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0348-18#Text>.
- UNICEF. Analytical report on the results of the survey of Ukrainian adolescents in 2022/2023 "Health Behavior in School-Aged Children" (HBSC) [Internet]. Kyiv; 2024. Available from: [https://www.unicef.org/ukraine/media/51006/file/Health%20Behaviour%20in%20School-Aged%20Children%20study\\_Ua%201.pdf.pdf](https://www.unicef.org/ukraine/media/51006/file/Health%20Behaviour%20in%20School-Aged%20Children%20study_Ua%201.pdf.pdf).
- Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. Monitoring and statistics [Internet]. Kyiv: Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine; 2023. Available from: <https://phc.org.ua/monitoring-i-statistika>.
- Moiseenko R, Zhylyka N, Hoyda N, Dudina O, Golubchikov M, Oktysiuk J. The state of female reproductive health in Ukraine. *Ukr Nation Health*. 2023;(1):51-9. doi: 10.32782/2077-6594/2023.1/09.
- Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Statistical data 1991–2018 [Internet]. Kyiv: Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2021. Available from: <http://medstat.gov.ua>.
- Zabolotko VM, editor. Monitoring of maternal and child health. Maternity care and information about newborns. In: Analytical and statistical guide. Kyiv; 2022. 87 p.
- Shcherbinska OS, Zhylyka N. Organization of obstetric and gynecological services at the level of primary health care in the context of health care reform. *Coll Scientific Works Staff Shupyk NMAPE*. 2020;35:157-64.
- Zhylyka N, Slabky G, Shcherbinska O. Integration of obstetrics and gynecology services into primary health care. *Reprod Health Woman*. 2021;(4):40-7. doi: 10.30841/2708-8731.4.2021.238161.
- Zhylyka NY, Goyda NG, Shcherbinska OS. The role of a family doctor in solving the problems of family planning. *Wiad Lek*. 2022;75(5):1202-07. doi: 10.36740/WLek202205127.
- Zhylyka N, Shcherbinska O, Goida N, Golubchikov M. The impact of national strategies for preserving reproductive health on the improvement of the demographic situation in Ukraine. *Reprod Health Woman*. 2024;(4):8-15. doi: 10.30841/2708-8731.4.2024.308990.
- Binko I. Public governance and public administration: the relationship of concepts. *Bulletin of the APSWT*. 2020;(3-4):42-7. doi: 10.33287/11213.
- Kyiv City State Administration. Signing a declaration with a family doctor [Internet]. Available from: [https://kyivcity.gov.ua/liikarni\\_ta\\_medytsyna/poryadok\\_obrannya\\_simeynikh\\_likariv\\_ta\\_pidpisan\\_nya\\_deklaratsiy/](https://kyivcity.gov.ua/liikarni_ta_medytsyna/poryadok_obrannya_simeynikh_likariv_ta_pidpisan_nya_deklaratsiy/).
- Zhdanova OV. Medical and sociological research on the readiness of student youth to form a personal healthy lifestyle and determine the factors influencing motivational mechanisms. *Reprod Health Woman*. 2025;(3):53-58. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.329492
- Slabky CS, Zhdanova OV. On the issue of forming a responsible attitude to personal health among students. *The Uniti Sci*. 2020:142-4.
- Orheieva SV. Pedagogical conditions for the formation of students' readiness of future air traffic controllers for personal health protection in professional activities. In: *Bull National Aviation Uni. Series: Pedagogy*. Issue 1(8). Kyiv: National Aviation University; 2016, p. 95-100.
- Orheieva SV, Khachatryan W, Lozenko NM. Responsibility for one's own health as a dominant aspect of students' health care. In: *Bull National Aviation Uni*. Issue 1(10). Kyiv: National Aviation University; 2017, p. 102-07.
- Spivak M. State health maintenance policy: World experience and Ukraine [Internet]. Kyiv: National Academy of Internal Affairs; 2016. 536 p.

Стаття надійшла до редакції 14.03.2025. – Дата першого рішення 19.03.2025. – Стаття подана до друку 24.04.2025

# Нормативно-правове забезпечення реалізації державної політики в охороні здоров'я населення України

*Н. Г. Гойда, Р. О. Моїсеєнко, Н. Я. Жилка, М. В. Голубчиков, Ж. С. Октисюк*

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

Актуальними завданнями сьогодення стають пізнання та дослідження особливостей міжнародного й регіонального права на охорону здоров'я з наступною їх адаптацією і відображенням у вітчизняних нормативно-правових документах. Наведений у статті аналіз наукових публікацій, нормативно-правових актів законодавства національних систем охорони здоров'я, міжнародних угод та інших документів, які стосуються становлення і розвитку права на здоров'я, свідчить, що в усі періоди існування людства здійснювалися спроби зробити суспільство відповідальним за стан охорони здоров'я.

Особливе значення для регламентації права на охорону здоров'я має нормативно-правова база Організації Об'єднаних Націй, Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної організації праці, Ради Європи, Європейського Союзу та інших організацій, діяльність яких присвячена правам людини.

На сьогодні правове регулювання системи охорони здоров'я в Україні здійснюється Конституцією України, Основами законодавства України про охорону здоров'я, законами України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», «Про захист населення від інфекційних хвороб», «Про запобігання захворюванню на синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та соціальний захист населення», «Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз», «Про психіатричну допомогу», «Про лікарські засоби» та іншими законодавчими актами, затвердженими відповідно до них. Передумовою для прийняття відповідних нормативно-правових документів стала розробка концептуальних засад у двох послідовних в історичному аспекті документів:

1. Національна стратегія реформування системи охорони здоров'я України на період 2015–2020 рр.
2. Стратегія розвитку системи охорони здоров'я до 2030 р.

Стратегія розвитку системи охорони здоров'я до 2030 р. спрямована на вдосконалення та розвиток системи охорони здоров'я населення, зокрема гарантування доступності та раціонального використання в державі ефективних і безпечних лікарських засобів належної якості, а також забезпечення доступу населення України до якісних послуг охорони здоров'я.

**Ключові слова:** *нормативно-правові документи, міжнародні організації, політика в охороні здоров'я, система охорони здоров'я, історичні етапи.*

## Regulatory and legal support for the implementation of state policy in the health care of the population of Ukraine

*N. G. Goida, R. O. Moiseenko, N. Ya. Zhylyka, M. V. Golubchikov, Zh. S. Ohtysiuk*

Today the current legislative tasks are to learn and study the features of international and regional health law with their subsequent adaptation and reflection in domestic regulatory documents.

Analysis of scientific publications, regulatory legal acts in national health systems, international agreements and other documents related to the formation and development of the right to health is presented in the article. It shows that in all periods of the mankind existence, the attempts have been made to put the whole society in responsibility for the state of health care.

The regulatory framework of the United Nations, the World Health Organization, the International Labor Organization, the Council of Europe, the European Union and other organizations whose activities are devoted to human rights are of particular importance for the regulation of the right to health care.

Today, the legal regulation of the healthcare system in Ukraine is ruled by the Constitution of Ukraine, the Fundamentals of Ukrainian Legislation on Healthcare, the Laws of Ukraine “On Ensuring Sanitary and Epidemic Well-being of the Population”, “On Protection of the Population from Infectious Diseases”, “On Prevention of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and Social Protection of the Population”, “On Combating Tuberculosis”, “On Psychiatric Care”, “On Medicinal Products” and other legislative acts adopted in accordance with them. The prerequisite for the adoption of the relevant regulatory documents was the development of conceptual principles in two historically consecutive documents:

1. National Strategy for Reforming the Healthcare System of Ukraine for the Period 2015–2020;
2. Strategy for the Development of the Healthcare System until 2030.

The Strategy for the Development of the Healthcare System until 2030 aims to improve and develop the healthcare system, particularly by ensuring the availability and rational use of effective and safe medicines of appropriate quality, as well as by ensuring access for the population of Ukraine to quality healthcare.

**Keywords:** *regulatory documents, international organizations, healthcare policy, healthcare system, historical stages.*

Україна обрала євроінтеграційний напрямок свого подальшого розвитку, що зумовлює актуальність завдань, пов'язаних із вивченням і дослідженням специфіки міжнародного й регіонального права у сфері охорони здоров'я з подальшою їх адаптацією та відображенням у національних нормативно-правових актах. Проблематика регулювання та гарантування прав людини, зокрема права на охорону здоров'я, стабільно залишається у фокусі політичних, правових, філософських, етичних і суспільних дискусій. Список прав людини, закріплений у міжнародних правових актах, сформувався історично через розвиток певних стандартів, що нині переважно інтегровані в національні законодавчі системи різних держав.

У процесі розвитку національної нормативно-правової бази у сфері медицини, особливо в контексті її приведення у відповідність до міжнародних стандартів, питання еволюції права на здоров'я та його захисту набуває особливої значущості.

Вивчення наукових джерел, національних нормативно-правових актів у сфері охорони здоров'я та міжнародних пактів щодо права на здоров'я демонструє, що ідея колективної відповідальності суспільства за стан охорони здоров'я існувала на всіх етапах розвитку людства. Історичний аналіз свідчить, що спроби підвищити рівень відповідальності суспільства і держави за громадське здоров'я здійснювалися вже давно, проте першопочаткові значущі результати проявилися лише в ХХ ст., коли в багатьох країнах почали ухвалювати перші закони у сфері охорони здоров'я. Детальне дослідження еволюції права на охорону здоров'я свідчить, що процес формування міжнародних нормативно-правових актів у сфері прав людини є яскравим прикладом цього розвитку.

Вагомий внесок у встановлення права на охорону здоров'я на національному рівні зробила нормативно-правова база таких міжнародних організацій, як Організація Об'єднаних Націй (ООН), Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Міжнародна організація праці (МОП), Рада Європи, Європейський Союз (ЄС) та інші інституції, діяльність яких спрямована на захист прав людини, зокрема у сфері охорони здоров'я [1–4]. Насамперед йдеться про такі міжнародні документи, як Статут ВООЗ, Загальна декларація прав людини, Міжнародний пакт про економічні, соціальні й культурні права, Конвенція ООН про права дитини, Декларація соціального прогресу та розвитку, Конвенція про ліквідацію всіх форм дискримінації щодо жінок, Конвенція про захист прав трудових мігрантів і членів їхніх сімей, Міжнародна конвенція про ліквідацію расової дискримінації, Хартія основних прав ЄС, Конвенція МОП № 169 про корінні народи та народи, що ведуть племінний спосіб життя, Європейська соціальна хартія та ін. Визнання здоров'я як одного з основних соціально-економічних і культурних прав людини розглядається як важливий етап у розвитку міжнародного права, особливо після прийняття Декларації про створення ВООЗ як спеціалізованої установи ООН відповідно до статті 57 Статуту ООН [5].

Створення ВООЗ стало значним досягненням у процесі формування міжнародного права у сфері охорони здоров'я. У Статуті ВООЗ визначено підходи до

трактування права на здоров'я та принципи, яких мають дотримуватися держави-члени. Документ наголошує, що право на здоров'я є невід'ємним від загальних прав людини незалежно від расових, політичних, соціальних чи економічних відмінностей. Нерівність розвитку країн у цій сфері та відсутність належного контролю за інфекційними захворюваннями становлять загрозу не тільки для прав людини, а й для безпеки держав. За забезпечення ефективної роботи установ і організацій з охорони здоров'я несуть відповідальність уряди країн. Положення, визначені у Статуті ВООЗ, стали основою для подальшого розвитку європейського законодавства у сфері охорони здоров'я. У Загальній декларації прав людини [6] зазначено, що обов'язок гарантувати права людини на здоров'я покладається на системи охорони здоров'я, що стало новим етапом у юридичній імплементації цього права.

Охорона здоров'я тісно пов'язана із загальними правами людини, адже на її забезпечення суттєво впливають соціальні, економічні, культурні, політичні та інші чинники. Права на охорону здоров'я вразливих верств населення, як-от жінок, дітей, біженців, ув'язнених, осіб із розумовими відхиленнями, людей з інвалідністю, іноземних працівників і представників національних меншин, знайшли своє закріплення у ряді міжнародних актів: Конвенції ООН про права дитини (1989), Конвенції про ліквідацію всіх форм дискримінації щодо жінок (1979) та Міжнародній конвенції про ліквідацію расової дискримінації (1965) [7–9]. Це право також закріплено в інших актах ООН, серед яких Декларація соціального прогресу та розвитку (1969), Міжнародна конвенція про захист прав усіх трудових мігрантів та членів їхніх сімей (1990), Мінімальні стандартні правила поводження з ув'язненими (1955) та різні конвенції Міжнародної організації праці.

Попри визнання права на охорону здоров'я як одного з основоположних прав людини на міжнародному рівні, на практиці його реалізація стикається з численними викликами. По-перше, спостерігається суттєва нерівність у доступі до медичних послуг між різними регіонами та країнами, що обумовлено економічними, соціальними та політичними чинниками. По-друге, існують труднощі в забезпеченні якості медичних послуг відповідно до встановлених міжнародних стандартів, особливо у країнах з обмеженими ресурсами.

Важливим аспектом є й те, що, попри наявність розгалуженої міжнародно-правової бази, питання моніторингу та контролю за дотриманням права на здоров'я залишається недостатньо врегульованим. У багатьох випадках країни мають декларативні зобов'язання без належних механізмів їх обов'язкового виконання. У контексті України, на тлі євроінтеграційних процесів, проблема забезпечення права на охорону здоров'я набуває особливого значення. Необхідно не лише формально адаптувати національне законодавство до європейських стандартів, а й розробити ефективні механізми реалізації цього права на практиці, враховуючи соціально-економічні особливості держави. Важливо приділяти увагу вразливим групам населення, забезпечуючи рівний доступ до медичної допомоги незалежно від місця проживання, доходу чи інших соціальних факторів. Таким

чином, право на охорону здоров'я потребує не лише нормативного закріплення, а й реальної імплементації через належну державну політику, ефективні інституційні механізми та систематичний моніторинг їх виконання.

Право людини на здоров'я відображене і в інших міжнародних правових документах, які містять важливі рекомендації для країн щодо його забезпечення:

– у Конвенції про ліквідацію всіх форм дискримінації щодо жінок (1979) встановлено «право жінок на охорону здоров'я, передбачаючи, що держави повинні вживати заходів для усунення дискримінації в цій сфері та забезпечувати рівний доступ чоловіків і жінок до медичних послуг, включно з питанням планування сім'ї, підтримкою вагітних, породіль і матерів під час грудного вигодовування» [7];

– у Конвенції про права дитини (1989) зафіксовано, що «кожна дитина має невід'ємне право на життя, яке має забезпечуватися за допомогою найефективніших медичних і діагностичних заходів (стаття 24)» [8];

– у підсумковому документі «Декларація і програма дій Всесвітнього конгресу з суспільного розвитку у Копенгагені (1995)» векторним питанням стосовно права на здоров'я стало забезпечення повної доступності медичного обслуговування, боротьби зі СНІДом й іншими небезпечними хворобами, репродуктивної поведінки, поліпшення навколишнього середовища, медичної допомоги вразливим верствам населення [10];

– у резолюції основоположної Четвертої всесвітньої жіночої конференції (Пекін, 1995) визначені цілі щодо забезпечення рівного ставлення до жінок та чоловіків під час надання медичної допомоги задля поліпшення репродуктивного здоров'я [11]. П'ять стратегічних цілей у сфері жіночого здоров'я, досягнення яких спрямовано на його поліпшення: «доступність упродовж усього життя необхідної та якісної медичної допомоги; розвиток профілактичних програм з поліпшення здоров'я жінок; розвиток ініціатив з поліпшення репродуктивного і сексуального здоров'я, у боротьбі з хворобами, які передаються статевим шляхом; розвиток досліджень у сфері жіночого здоров'я і просвітницька робота; збільшення ресурсів на вирішення проблем жіночого здоров'я» [11].

Програмний документ Саміту тисячоліття (2000) визначив серед глобальних пріоритетів завдання щодо викорінення крайньої бідності та голоду, забезпечення загальної початкової освіти, сприяння гендерній рівності, зниження дитячої смертності, покращення здоров'я матерів, боротьби з вірусом імунодефіциту людини / синдромом набутого імунодефіциту (ВІЛ / СНІДом), малярією та іншими серйозними інфекційними захворюваннями, а також досягнення сталого розвитку довкліля і створення глобального партнерства заради досягнення «Цілей Тисячоліття» [12]. У процесі ратифікації міжнародних угод держави створюють національні нормативно-правові акти з чіткими показниками для оцінювання дотримання прав людини з урахуванням того, що право на охорону здоров'я визнане одним із ключових соціальних прав людини. Варто наголосити, що міжнародна спільнота визнає право на охорону здоров'я як невід'ємне право кожної людини.

Основою для більшості нормативних положень стало закріплення у преамбулі Статуту ВООЗ права

кожної людини на «найвищий досяжний рівень фізичного та психічного здоров'я», що набуло міжнародного значення та стало загальним стандартом. Надалі міжнародні, регіональні й національні акти у сфері прав людини розвивалися й удосконалювалися з метою забезпечення права на здоров'я в багатьох країнах.

Аналіз нормативно-правової бази охорони здоров'я в Україні показує необхідність комплексного законодавчого врегулювання цієї сфери. З огляду на значну кількість нормативних актів, що регулюють сферу охорони здоров'я, ряд дослідників, зокрема І. Сенюта, З. Гладун, О. Клименко та Р. Майданник, висловили пропозицію щодо їх класифікації [13–15].

Вони пропонують ієрархічну класифікацію, відповідно до якої українські нормативно-правові акти поділяють на п'ять основних груп:

- 1) Конституція України (насамперед ст. 49, яка «гарантує право на охорону здоров'я, медичну допомогу і медичне страхування»; статті, що «гарантують інші права людини»; статті, що «визначають повноваження органів державної влади») [13–15];
- 2) галузеві кодекси, які містять загальні норми стосовно медичної сфери (Цивільний, Кримінальний кодекси, Кодекс законів про працю, Кодекс про адміністративні правопорушення, процесуальні кодекси тощо) [13–15];
- 3) Основи законодавства України про охорону здоров'я як базовий і всеохопний закон у сфері охорони здоров'я [13–15];
- 4) спеціальні закони, що регулюють окремі сфери медичної діяльності (психічна допомога, донорство, окремі інфекційні захворювання тощо) [13–15];
- 5) правові акти центральних і місцевих органів державної влади (укази та розпорядження Президента України, постанови і розпорядження Кабінету Міністрів України (КМУ), накази Міністерства охорони здоров'я України, нормативні документи інших органів влади) [13–15].

Офіційним джерелом для класифікації законодавства України у сфері охорони здоров'я є Класифікатор галузей законодавства, затверджений Міністерством юстиції України [16]. В умовах активних інтеграційних процесів у Європі та світі у сфері прав на охорону здоров'я, а також, враховуючи участь України у цих процесах, деякі вчені пропонують поділ законодавства на дві категорії:

- 1) законодавство, що базується на міжнародно-правових нормах;
- 2) стандарти та певні окремі норми національного законодавства.

Угода про асоціацію з ЄС чинить значний вплив на еволюцію національного законодавства України, включно зі сферою охорони здоров'я, через його адаптацію до європейських стандартів. Основні напрями положень Угоди про асоціацію, що стосуються охорони здоров'я, такі:

- 1) питання інтелектуальної власності та громадське здоров'я;
- 2) лібералізація торгівлі та питання громадського здоров'я;
- 3) питання співробітництва у сфері громадського здоров'я;
- 4) регуляторна адаптація.

Основна суть співробітництва у сфері громадсько-го здоров'я полягає у зміцненні української системи охорони здоров'я та її потенціалу шляхом проведення реформ, розвитку первинної медико-санітарної допомоги, навчання персоналу, контролю інфекційних захворювань та інших заходів [17]. Посібники ВООЗ, як-от «Аналіз національних стратегій у галузі охорони здоров'я» та «Моніторинг складових елементів системи охорони здоров'я», надають державам рекомендації щодо пріоритетного впровадження права населення на охорону здоров'я через розвиток шести основних складових системи охорони здоров'я.

Окремі українські закони спеціально регулюють функціонування системи охорони здоров'я:

- 1) Закон України (ЗУ) «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [18];
- 2) ЗУ «Про захист населення від інфекційних хвороб» [19];
- 3) ЗУ «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» [20];
- 4) ЗУ «Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз» [21];
- 5) ЗУ «Про психіатричну допомогу» [22];
- 6) ЗУ «Про заборону репродуктивного клонування людини» [23];
- 7) ЗУ «Про заходи протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та зловживанню ними» [24];
- 8) ЗУ «Про імплантацію електрокардіостимуляторів» [25];
- 9) ЗУ «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» [26];
- 10) ЗУ «Про лікарські засоби» [27];
- 11) ЗУ «Про донорство крові та її компонентів» [28];
- 12) ЗУ «Про протидію поширенню хвороб, зумовлених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та правовий і соціальний захист людей, які живуть з ВІЛ» [29];
- 13) ЗУ «Про захист персональних даних» [30];
- 14) ЗУ «Про інформацію» [31];
- 15) ЗУ «Про затвердження Загальнодержавної програми розвитку первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини на період до 2011 року» [32].

На сьогодні вітчизняна система охорони здоров'я забезпечує впровадження цільових заходів стосовно дотримання права українців на охорону здоров'я шляхом державного регулювання та фінансування. На початку періоду демократичних перетворень у нашій державі стала доволі помітною тенденція до різкого зниження ролі та значення державного управління у сфері охорони здоров'я громадян. Зокрема, реорганізація комунальних закладів охорони здоров'я в комунальні неприбуткові підприємства, добровільне страхування громадян на випадок захворювання або працівників підприємства на випадок травми чи окремих захворювань, потребує, на нашу думку, реформування управлінських структур охорони здоров'я [33–41]. Однак однією з умов реформування як самої системи охорони здоров'я та набуття більш значної керівної ролі держави в охороні здоров'я в плановому порядку адміністра-

тивно-правовими, економічними, соціально-психологічними важелями, щоб не доводилося, наприклад, «гасити спалахи» інфекційних і неінфекційних хвороб.

Для покращення якості медичних послуг населенню 7 грудня 2000 року Указом Президента України була затверджена Концепція розвитку системи охорони здоров'я в Україні [42]. Водночас цей документ забезпечує «реалізацію положень Конституції та законів України щодо забезпечення доступної кваліфікованої медичної допомоги кожному громадянину України, запровадження нових ефективних механізмів фінансування та управління у сфері охорони здоров'я, створення умов для формування здорового способу життя» [42].

Соціальна значущість охорони здоров'я підтверджується активною законодавчою та виконавчою діяльністю щодо вдосконалення порядку функціонування системи охорони здоров'я, зокрема через прийняття низки комплексних законодавчих актів [43], що одночасно позитивно впливає на забезпечення права на охорону здоров'я.

Попри велику кількість законодавчих актів у сфері охорони здоров'я, існують численні правові колізії та проблеми, що вимагають подальшого удосконалення нормативно-правової бази [44–48]. Ураховуючи новітні суспільні тенденції, Основи законодавства України про охорону здоров'я потребують оновлення, зокрема щодо розробки єдиної довгострокової державної програми реформування галузі [50]:

- «створення правових, економічних та управлінських механізмів реалізації конституційних прав громадян України на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування»;
- «забезпечення гарантованого рівня надання безплатної кваліфікованої медичної допомоги у визначеному законодавством обсязі»;
- «формування керованого ринку платних медичних послуг, сприяння діяльності закладів охорони здоров'я всіх форм власності, створення умов для задоволення потреб населення в медичних послугах»;
- «запровадження системи соціально-економічного стимулювання здорового способу життя, обмеження реклами алкоголю, тютюну й інших шкідливих для здоров'я речовин тощо» [50].

Прийняття нормативно-правових актів за основними напрямами реформування сприятиме покращенню стану охорони здоров'я населення і зміцненню загального рівня здоров'я. Потреба в реформуванні національної системи охорони здоров'я зумовила прийняття таких стратегічних документів:

- Національна Стратегія реформування системи охорони здоров'я України на період 2015–2020 рр. [49].
- Стратегія розвитку системи охорони здоров'я на період до 2030 р. [50].

У Стратегії реформування системи охорони здоров'я України на 2015–2020 рр. передбачено Національний план дій, затверджений відповідними указами Президента та рішеннями Уряду, який спрямований на втілення реформ та активне залучення громадянського суспільства. У межах цього документа були визначені обгрун-

товані пріоритетні заходи. Стратегія стала основою для оцінювання та перегляду наявних програм, регуляторних механізмів, а також для розробки нових законодавчих ініціатив і планів, зокрема стратегічного плану розвитку людських ресурсів, генерального плану розвитку закладів охорони здоров'я, а також програм із розвитку паліативної допомоги на рівні первинної ланки охорони здоров'я.

До фундаментальних положень Стратегії, що мають застосовуватися у всіх секторах системи охорони здоров'я на кожному етапі реформування, належать:

**1. Орієнтованість на людей,** що передбачає:

- пріоритетність урахування потреб людей – як пацієнтів, так і працівників сфери охорони здоров'я;
- акцент на якість, безпеку послуг та їхню здатність адаптуватися до постійних змін і нових викликів;
- визнання системи охорони здоров'я як комплексу соціальних інституцій, ефективність яких залежить від налагодження взаємовідносин між усіма учасниками системи – управліннями, постачальниками, споживачами послуг і науковцями. Стабільний розвиток системи можливий лише за умов довіри, діалогу та взаємної поваги.

**2. Орієнтованість на результат,** що означає:

- орієнтацію на результативність надання допомоги та профілактичних програм, забезпечення фінансової захищеності пацієнтів, ефективне використання ресурсів з урахуванням побажань користувачів послуг;
- необхідність створення системи регулярного оцінювання діяльності за досягнутими результатами для постійного вдосконалення процесів;
- залучення приватних надавачів послуг лише за умови доведеної ефективності або економічної доцільності такої співпраці, що потребує створення достовірної бази даних про якість медичних послуг – нині важливої прогалини для України.

**3. Орієнтованість на втілення,** яка полягає в тому, що розробка ідеї є лише частиною процесу; її практична реалізація має супроводжуватися системною підготовкою, чітким визначенням відповідальних осіб, часових рамок і механізмів підзвітності. Нові моделі фінансування системи охорони здоров'я мають не лише бути ефективними, а й мінімізувати фінансові ризики, пов'язані зі станом здоров'я населення, а також забезпечувати доступ громадян до якісних медичних послуг.

У процесі реалізації Стратегії 2015–2020 рр. у системі охорони здоров'я України відбулися суттєві зміни: прийнято Закон про фінансові гарантії медичного обслуговування, запроваджено Програму медичних гарантій, створено ключові інституції – Національну службу здоров'я, Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я та ін. Принцип «гроші слідують за пацієнтом» став основою змін у фінансуванні системи охорони здоров'я, починаючи з первинної медичної допомоги, далі – стаціонарної допомоги й підґрунтям покращення доступу до основних лікарських засобів. Реформа системи громадського здоров'я зосереджена на посиленні інституцій громадського здоров'я, систем епіднадзора та біобезпеки. Нова модель закупівель послуг у системі охорони здоров'я стала моментом втілення ефекту прозорості практики закупівель та їх використання.

Стратегія розвитку системи охорони здоров'я України до 2030 р., затверджена Урядом, орієнтована на

удосконалення доступу до якісних медичних послуг і ефективного використання лікарських засобів [50]. Цей документ базується на провідних національних документах та міжнародному досвіді, включно зі стратегічним керівництвом ВООЗ, ЄС, а також найкращими практиками країн ЄС, Великої Британії, США та інших.

Положення Стратегії розвитку системи охорони здоров'я на період до 2030 р. також враховують низку напрацьованих раніше стратегічних документів Уряду та Міністерства охорони здоров'я. Зокрема, при розробці Стратегії було проаналізовано та враховано такі документи, як:

- Стратегія економічної безпеки;
- Національна економічна стратегія;
- Стратегія людського розвитку;
- Національна стратегія у сфері прав людини;
- Державна стратегія регіонального розвитку;
- Стратегія зі створення безбар'єрного простору.

Зазначений документ враховував й інші концептуальні документи:

- Державна стратегія реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 р., затверджена постановою КМУ від 5 грудня 2018 р. № 1022 [51];
- Концепція розвитку системи громадського здоров'я, затверджена розпорядженням КМУ від 30 листопада 2016 р. № 1002-р;
- Концепція реформи фінансування системи охорони здоров'я, затверджена розпорядженням КМУ від 30 листопада 2016 р. № 1013-р;
- Концепція розвитку електронної охорони здоров'я, схвалена розпорядженням КМУ від 28 грудня 2020 р. № 1671-р;
- Указ Президента України № 369/2021 Про рішення Ради національної безпеки й оборони України від 30 липня 2021 року «Про стан національної системи охорони здоров'я та невідкладні заходи щодо забезпечення громадян України медичною допомогою» [52].

Платформами розробки документа слугували також певні міжнародні керівні документи, зокрема:

- Угода про Асоціацію між Україною та ЄС;
- Цілі сталого розвитку;
- Управління здоров'ям у XXI ст. (Європейське регіональне бюро ВООЗ);
- Зобов'язання України перед Міжнародним валютним фондом;
- Зобов'язання за Меморандумом про взаєморозуміння між Україною та ЄС;
- Фармацевтична стратегія Європи;
- Міжнародні медико-санітарні правила тощо.

Попри значну кількість міжнародних документів і програм, присвячених забезпеченню права людини на охорону здоров'я, реальний стан справ у світі та в Україні свідчить про численні проблеми. Зокрема, імплементація міжнародних стандартів часто є формальною та не супроводжується реальними змінами у доступності та якості медичних послуг.

Системні виклики, зокрема нерівність у фінансуванні медичних установ, відсутність достатнього кадрового забезпечення та нерозвиненість первинної

ланки охорони здоров'я, свідчать про необхідність комплексного перегляду підходів до охорони здоров'я. В Україні реформи системи охорони здоров'я хоч і орієнтовані на європейські принципи, проте часто зустрічають спротив через недостатню підготовленість інфраструктури та кадрового потенціалу.

Крім того, недостатнє фінансування програм громадського здоров'я, у тому числі профілактичних заходів, боротьби з інфекційними захворюваннями та охорони психічного здоров'я, залишається серйозною загрозою для стійкості системи охорони здоров'я загалом. У цьому контексті постає потреба у формуванні нової парадигми реалізації права на охорону здоров'я, яка б базувалась не лише на гарантіях у законодавстві, а й на реальному забезпеченні рівного доступу кожного громадянина до якісної та безпечної медичної допомоги.

Отже, важливо переходити від декларативного проголошення права на охорону здоров'я до його реальної практичної реалізації шляхом послідовного реформування системи охорони здоров'я, упровадження ефективних механізмів контролю та залучення громадянського суспільства до моніторингу й оцінювання результативності реформ. Виконання зазначених нормативно-правових актів сприяло позитивним зрушенням у сфері охорони здоров'я в Україні, однак потреба в подальших змінах і доповненнях залишається актуальною для досягнення головної мети – поліпшення здоров'я населення. Тому на сьогодні є актуальною необхідність змін і доповнень до чинних нормативно-правових документів у сфері охорони здоров'я з метою досягнення кінцевої мети – поліпшення здоров'я населення України.

### Відомості про авторів

**Гойда Ніна Григорівна** – Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail:* [n\\_gojda@ukr.net](mailto:n_gojda@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6625-0078

**Моїсєнко Раїса Олександрівна** – Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail:* [v-moiseenko@ukr.net](mailto:v-moiseenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6727-8742

**Жилка Надія Яківна** – Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail:* [zhylka.nadya@gmail.com](mailto:zhylka.nadya@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0732-1141

**Голубчиков Михайло Васильович** – Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail:* [golubchicovmv@gmail.com](mailto:golubchicovmv@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5537-1173

**Октісюк Жанна Сергіївна** – Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail:* [zhannaoktysiuk@gmail.com](mailto:zhannaoktysiuk@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3604-9183

### Information about the authors

**Goida Nina G.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* [n\\_gojda@ukr.net](mailto:n_gojda@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6625-0078

**Moiseenko Raisa O.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* [v-moiseenko@ukr.net](mailto:v-moiseenko@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6727-8742

**Zhylka Nadiya Ya.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. *E-mail:* [zhylka.nadya@gmail.com](mailto:zhylka.nadya@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0732-1141

**Golubchikov Mykhailo V.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* [golubchicovmv@gmail.com](mailto:golubchicovmv@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5537-1173

**Oktysiuk Zhanna S.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* [zhannaoktysiuk@gmail.com](mailto:zhannaoktysiuk@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3604-9183

### ПОСИЛАННЯ

1. United Nations. Official document system [Internet]. Available from: <https://www.un.org/en/our-work/documents>.
2. World Health Organization. Data collection. [Internet] Available from: <https://www.who.int/data/#collection>.
3. Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine Oviedo Convention and its Protocols [Internet]. 1999. Ratification of the Convention ETS No. 164; 1999 Dec 01. Available from: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/oviedo-convention>.
4. European Union. Principles and values [Internet]. Available from: <https://european-union.europa.eu/principles-countries-history/principles-and-values.en>.
5. United Nations. Chapter IX – International Economic and Social Co-operation. Article 57 [Internet]. 2022. Available from: <https://legal.un.org/repertory/art57.shtml>.
6. United Nations. Universal Declaration of Human Rights [Internet]. Paris; 1948. Available from: <https://www.un.org/en/about-us/universal-declaration-of-human-rights>.
7. United Nations. Convention on the elimination of all forms of discrimination against women [Internet]. New York; 1979. Available from: <https://www.un.org/womenwatch/daw/cedaw/>.
8. United Nations. Convention on the rights of the child [Internet]. New York; 1989. Available from: <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/convention-rights-child>.
9. United Nations. International convention on the elimination of all forms of racial discrimination [Internet]. New York; 1965. Available from: <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/international-convention-elimination-all-forms-racial>.
10. United Nations. Department of economic and social affairs, social inclusion. Copenhagen declaration on social development [Internet]. Copenhagen; 1995. Available from: <https://social.desa.un.org/issues/poverty-eradication/copenhagen-declaration-on-social-development>.
11. United Nations. UN entity for gender equality and the empowerment of women. In: Fourth World Conference on Women [Internet]. Beijing, China; 1995. Available from: <https://www.un.org/womenwatch/daw/beijing/fwcwn.html>.
12. United Nations. Millennium Summit [Internet]. New York; 2000. Available from: <https://www.un.org/en/conferences/environment/newyork2000>.
13. Hladun Z. Administrative and legal regulation of relations in the sphere of health protection with the legislation of Ukraine. Bull National Acad Legal Sci Ukr. 2014;76(1):103-11.
14. Seniuta I. Medical law: The right of the people to health care: Monograph. Lviv; 2007. 223 p.
15. Maidanyk R. Legislation of Ukraine in the field of health protection: system and systematization. Med Law. 2013;12(2):63-74.

16. Ministry of Justice of Ukraine. For approval of the classification of the law sector of Ukraine [Internet]. 2004. Order No 43/5; 2004 June 02. Available from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v43\\_5323-04#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v43_5323-04#Text).
17. Verkhovna Rada of Ukraine. Association agreement between Ukraine, of the one part, and the European Union, the European Atomic Energy Community and their Member States, of the other part. [Internet]. 2023. Law of Ukraine No 984-011; 2023 Nov 30. Available from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984\\_011?lang=en#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_011?lang=en#Text).
18. Verkhovna Rada of Ukraine. Fundamentals of Ukrainian legislation on health care [Internet]. 2025. Law of Ukraine No 2801-XII; 2025 Jan 05. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>.
19. Verkhovna Rada of Ukraine. On protection of population against infectious diseases [Internet]. 2003. Law of Ukraine No 1645-III; 2025 March 06. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1645-14#Text>.
20. Verkhovna Rada of Ukraine. On ensuring sanitary and epidemic safety of the population [Internet]. 1994. Law of Ukraine No 4004-XII; 1994 Feb 24. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4004-12#Text>.
21. Verkhovna Rada of Ukraine. On amendments "On combating tuberculosis diseases" and other legislative acts of Ukraine. [Internet]. 2022. Law of Ukraine No 4565-VI; 2022 Sep 06. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4565-17#Text>.
22. Verkhovna Rada of Ukraine. On psychiatric aid [Internet]. 2003. Law of Ukraine No 1489-III; 2023 Dec 12. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1489-14#Text>.
23. Verkhovna Rada of Ukraine. On prohibition of reproductive human cloning. [Internet]. 2004. Law of Ukraine No 2231-IV; 2004 Dec 14. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2231-15#Text>.
24. Verkhovna Rada of Ukraine. On counteraction measures against illegal circulation of drugs, psychotropic substances and precursors and abuse of them [Internet]. 2023. Law of Ukraine No 62/95-BP; 2023 Mar 31. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/62/95-%D0%B2%D1%80#Text>.
25. Verkhovna Rada of Ukraine. On electric cardiostimulator implantation [Internet]. 2012. Law of Ukraine No 1950-III; 2012 Dec 05. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1950-14#Text>.
26. Verkhovna Rada of Ukraine. On transplantation of organs and other human anatomic material [Internet]. 2019. Law of Ukraine No 1007-XIV; 2019 Jan 01. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1007-14#Text>.
27. Verkhovna Rada of Ukraine. On medicinal products [Internet]. 2025. Law of Ukraine No 123/96-BP; 2025 Feb 28. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>.
28. Verkhovna Rada of Ukraine. On donation of blood and its components [Internet]. 2021. Law of Ukraine No 239/95-BP; 2021 Jan 25. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/239/95-%D0%B2%D1%80#Text>.
29. Verkhovna Rada of Ukraine. On prevention of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) and social protection of population [Internet]. 2023. Law of Ukraine No 1972-XII; 2023 Oct 01. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1972-12#Text>.
30. Verkhovna Rada of Ukraine. On protection of personal data [Internet]. 2025. Law of Ukraine No 2297-VI; 2025 Jan 18. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17#Text>.
31. Verkhovna Rada of Ukraine. On information [Internet]. 2024. Law of Ukraine No 2657-XI; 2024 Nov 15. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2657-12#Text>.
32. Verkhovna Rada of Ukraine. On adopting the national program for development of first medical and sanitary aid on family medicine grounds for the period ending 2011 [Internet]. 2010. Law of Ukraine No 1841-VI; 2010 Jan 22. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1841-17#Text>.
33. Berwick DM. Politics and Health Care. *JAMA*. 2018;320(14):1437-8. doi: 10.1001/jama.2018.12566.
34. Schneider EC. Health care as an ongoing policy project. *N Engl J Med*. 2020;383(5):405-08. doi: 10.1056/NEJMp2021701.
35. DeSalvo KB, Gracia JN. Health is more than health care. *Ann Intern Med*. 2020;172(2):66-7. doi: 10.7326/M19-3895.
36. Papanicolas I, Rajan D, Karanikolos M, Panteli D, Koch K, Khalid F, et al. Policy approaches to health system performance assessment. *Bull World Health Organ*. 2024;102(7):458A. doi: 10.2471/BLT.24.292104.
37. Papanicolas I, Cylus J, Alderwick H, Lorenzoni L. Policy questions as a guide for health systems' performance comparisons. *Bull World Health Organ*. 2024;102(7):550-2. doi: 10.2471/BLT.24.291635.
38. Rahman-Shepherd A, Balasubramaniam P, Gautham M, Hutchinson E, Kitutu FE, Marten R, et al. Conflicts of interest: an invisible force shaping health systems and policies. *Lancet Glob Health*. 2021;9(8):e1055-6. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00202-3.
39. Greenley R, Rajan D, Koch K, Figueras J. How health systems contribute to societal goals. *Bull World Health Organ*. 2024;102(7):544-6. doi: 10.2471/BLT.24.291809.
40. Helderman JK. The crisis as catalyst for reframing health care policies in the European Union. *Health Econ Policy Law*. 2015;10(1):45-59. doi: 10.1017/S1744133114000231.
41. Liburd LC, Hall JE, Mpofu JJ, Williams SM, Bouye K, Penman-Agular A. Addressing health equity in public health practice: Frameworks, promising strategies, and measurement considerations. *Annu Rev Public Health*. 2020;41:417-32. doi: 10.1146/annurev-publichealth-040119-094119.
42. Verkhovna Rada of Ukraine. On the Concept of Development of Healthcare of the Population of Ukraine. [Internet]. 2000. Law of Ukraine No 1313/2000; 2000 Dec 07. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/en/1313/2000?lang=uk#Text>.
43. Verkhovna Rada of Ukraine. On State Financial Guarantees of Medical Service to the Population. [Internet]. 2025. Law of Ukraine No 2168-VIII; 2025 Mar 27. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19?lang=en#Text>.
44. Martinsen DS, Schrama R. Networked Health care governance in the European Union. *J Health Polit Policy Law*. 2021;46(1):93-116. doi: 10.1215/03616878-8706627.
45. Borghi J, Ismail S, Holloway J, Kim RE, Sturmberg J, Brown G, et al. Viewing the global health system as a complex adaptive system – implications for research and practice. *F1000Res*. 2022;11:1147. doi: 10.12688/f1000research.12620.1.1.
46. Huttin CC. Policies for life sciences and healthcare in the global health framework. *Technol Health Care*. 2023;31(4):1497-504. doi: 10.3233/THC-220609.
47. Braithwaite J, Churrua K, Ellis LA, Leask E, Long JC, Sarkies M, et al. Resilient health care performance in the real world: fixing problems that never happened. *BMC Health Serv Res*. 2024;24(1):1250. doi: 10.1186/s12913-024-11639-z.
48. Morton AJB. European health care systems and the emerging influence of European Union competition policy. *J Health Polit Policy Law*. 2021;46(3):467-86. doi: 10.1215/03616878-8893557.
49. National Strategy for Reforming the Healthcare System in Ukraine for the Period 2015–2020. [Internet]. Available from: [https://healthsag.org.ua/wp-content/uploads/2014/11/Strategy\\_UKR.pdf](https://healthsag.org.ua/wp-content/uploads/2014/11/Strategy_UKR.pdf).
50. Cabinet of Ministers of Ukraine. For approval of the Strategy for the development of the health protection system for the period up to 2030 and approval of the operational plan for its implementation in 2025–2027. [Internet]. 2025. Order No 34-p; 2025 Jan 17. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-skhalennia-strategii-rozvytku-systemy-okhorony-zdorovia-na-period-do-2030-roku-ta-zatverdzenia-operatsiinoho-planu-zakhodiv-z-ii-realizatsii-u-20252027-rokakh-34-170125>.
51. Cabinet of Ministers of Ukraine. For approval of the state strategy for the implementation of the state policy on providing the population with medical resources for the period until 2025 [Internet]. 2018. Order No 1022; 2018 Dec 05. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennarskimi-zasobami-na-period-do-2025-roku>.
52. President of Ukraine. By the resolution of the National Security and Defense Council of Ukraine dated July 30, 2021 "For the state of the national health system and urgent measures to ensure the provision of medical assistance to citizens of Ukraine." [Internet]. 2021. Law of Ukraine No 369/2021; 2021 Aug 18. Available from: <https://www.president.gov.ua/documents/3692021-39713>.

*Стаття надійшла до редакції 03.04.2025. – Дата першого рішення 10.04.2025. – Стаття подана до друку 10.05.2025*

# Медико-соціальні фактори ризику розвитку перинатальних порушень у жінок при COVID-19

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

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

Точні механізми виникнення та ймовірність розвитку перинатальних порушень у жінок, які перенесли COVID-19 під час вагітності, досі остаточно не визначені. Зокрема залишається нез'ясованим зв'язок цих порушень із медико-соціальним статусом пацієнток.

**Мета дослідження:** визначення медико-соціальних факторів ризику розвитку перинатальних порушень у жінок із перенесеним COVID-19 під час вагітності.

**Матеріали та методи.** Учасниць дослідження було розподілено на дві групи: основну групу (ОГ) – 200 жінок, госпіталізованих із підтвердженим COVID-19 під час вагітності; контрольну групу (КГ) – 50 пацієнток, які не хворіли на COVID-19 або інші гострі респіраторні вірусні інфекції під час вагітності. ОГ поділили на дві підгрупи: ОГ-1 – 50 жінок із несприятливими перинатальними наслідками (перинатальна смертність, дистрес та/або затримка росту плода, передчасні пологи, тяжка асфіксія новонародженого); ОГ-2 – 150 пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності. Проаналізовано показники соціально-економічного стану жінок, наявність шкідливих звичок, особливості способу життя, вплив стресових чинників. Рівень тривоги та депресії визначали за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS).

**Результати.** Серед соціально-економічних факторів, що впливали на перебіг вагітності, були: проживання в містах (44,0 у підгрупі ОГ-1 проти 30,7% у підгрупі ОГ-2,  $p < 0,05$ ), наявність вищої освіти (44,0 проти 30,7%,  $p < 0,05$ ), незареєстрований шлюб (30,0 проти 16,7%,  $p < 0,05$ ), дохід на одного члена родини менше ніж 5000 грн/міс. (46,0 проти 22,7%,  $p < 0,05$ ). Серед соціально-побутових характеристик привертають увагу: вища частота вживання алкогольних напоїв (10,0 проти 3,3%,  $p < 0,05$ ), малорухливий спосіб життя (44,0 проти 26,0%,  $p < 0,05$ ), підвищений рівень стресу (70,0 проти 43,3%,  $p < 0,05$ ), у тому числі на роботі (22,0 проти 11,3%,  $p < 0,05$ ) та одночасно вдома і на роботі (16,0 проти 7,3%,  $p < 0,05$ ). У пацієнток зафіксовано значно вищий рівень тривоги (90,0 проти 74,3%,  $p < 0,05$ ), зокрема у третини діагностували клінічно значущу тривогу (30,0 проти 11,3%,  $p < 0,05$ ), та депресії (28,0 проти 7,3%,  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Перинатальні порушення в жінок, які перенесли COVID-19 під час вагітності, пов'язані з низкою медико-соціальних факторів. Ведення вагітності в таких жінок потребує аналізу медико-соціального статусу, оцінки психологічного стану та своєчасного застосування методів психоемоційної корекції для запобігання негативним перинатальним наслідкам.

**Ключові слова:** COVID-19, вагітність, перинатальні порушення, соціально-економічний статус, шкідливі звички, стрес, тривога, депресія.

## Medical and social risk factors of perinatal disorders in women with COVID-19

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

The exact mechanisms and possibility of perinatal disorders in women after COVID-19 have not been definitively determined. In particular, the connection of such disorders with medical and social status is not known.

**The objective:** to determine the medical and social risk factors for perinatal disorders in women who had COVID-19 during pregnancy.

**Materials and methods.** The participants of the study were divided into two groups: the main group (MG) consisted of 200 women who were hospitalized with COVID-19 during pregnancy, the control group – 50 patients who did not have COVID-19 or other acute respiratory viral infections during pregnancy. The main group is divided into 2 subgroups: MG-1 – 50 women with adverse perinatal outcomes (perinatal mortality, fetal distress and/or fetal growth retardation, premature birth, fetal severe birth asphyxia), subgroup MG-2 – 150 patients with a physiological course of pregnancy. Indicators of social and economic status, harmful habits, lifestyle parameters, and stress were analyzed. The presence and level of anxiety and depression were determined using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

**Results.** Among the indicators of social and economic status with a negative impact on pregnancy outcomes were: living in the cities (44.0% in subgroup MG-1 vs 30.7% in subgroup MG-2,  $p < 0.05$ ), higher education (44.0% vs 30.7%,  $p < 0.05$ ), unregistered marriage (30.0% vs 16.7%,  $p < 0.05$ ), income per family member less than 5,000 UAH/month (46.0% vs 22.7%,  $p < 0.05$ ). When analyzing social and domestic characteristics, attention is drawn to the high frequency of alcohol consumption (10.0% vs 3.3%,  $p < 0.05$ ), sedentary lifestyle (44.0% vs 26.0%,  $p < 0.05$ ) and an increased stress level (70.0% vs 43.3%,  $p < 0.05$ ), in particular at work (22.0% vs 11.3%,  $p < 0.05$ ) and the combination of stress at home and at work (16.0% vs 7.3%,  $p < 0.05$ ). The patients were characterized by the extremely high level of anxiety (90.0% vs 74.3%,  $p < 0.05$ ), with a third of patients were diagnosed with clinically significant anxiety (30.0% vs 11.3%,  $p < 0.05$ ), and higher depression level (28.0% vs 7.3%,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Perinatal disorders in patients who have had COVID-19 during pregnancy are associated with certain changes in medical and social status. Pregnancy management in these women requires analysis of medical and social factors, psychological assessment, timely application of psycho-emotional correction techniques to prevent negative perinatal consequences.

**Keywords:** COVID-19, pregnancy, perinatal disorders, social and economic status, harmful habits, stress, anxiety, depression.

Порівняно з попередніми епідеміями, як-от тяжким гострим респіраторним синдромом і респіраторним синдромом Близького Сходу, пандемія COVID-19 чинила значно більший глобальний вплив і тривала довше [1]. До того ж, попри зниження рівня поширеності інфекції (порівняно з початком 2020 року), нові варіанти вірусу продовжують циркулювати у світі [2].

SARS-CoV-2 уражує всі вікові групи, включно з дорослими, підлітками й дітьми, і є особливо небезпечним для вагітних і новонароджених [3–5]. У процесі розвитку пандемії первинні штами вірусу еволюціонували та мутували від вихідного штаму, утворюючи варіанти Альфа, Бета, Гамма, Дельта, Омикрон, ХВВ та FLiRT, що відрізняються перебігом і наслідками, які вони можуть спричинити в період вагітності [6, 7].

У ранню фазу пандемії коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) вагітні стикалися з невизначеними материнськими та перинатальними ризиками, пов'язаними з інфекцією SARS-CoV-2 [4, 8]. Установлено, що вагітність є незалежним фактором ризику несприятливих наслідків у жінок, інфікованих COVID-19, особливо за наявності супутніх коморбідних захворювань, як-от цукровий діабет або прееклампсія [9]. Специфічні зміни в серцево-легеневій системі, які відбуваються під час вагітності, можуть частково пояснити підвищену вразливість вагітних порівняно із загальною популяцією жінок [10, 11].

За даними метааналізу [12], ризик передчасних пологів, материнської смертності, госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та смерті новонароджених підвищується у групі з інфекцією COVID-19 на відміну від групи без цієї інфекції. Метарегресійний аналіз було проведено з урахуванням економічного рівня країн. Утрата вагітності та інфікування новонароджених SARS-CoV-2 були частішими у регіонах із нижчим рівнем доходу. Можлива вертикальна передача від матері до плода, однак безпосередні й віддалені наслідки цього явища для новонароджених залишаються нез'ясованими.

Попри завершення пандемії у 2023 році, остаточні висновки щодо перинатальних наслідків COVID-19 відсутні. Наявна кількість даних є недостатньою, тому необхідні подальші дослідження та спостереження для оцінки віддаленого впливу COVID-19 на перебіг вагітності та життєво важливі параметри новонароджених [13]. Необхідно також визначити незалежні фактори ризику розвитку ускладнень.

Медико-соціальні фактори, зокрема соціально-економічні та побутові умови, спосіб життя, стресові навантаження, впливають як на психічний, так і загальносоматичний стан жінки, можуть ускладнювати або бути передумовою патогенетичного механізму розвитку захворювання. Психосоціальні потреби вагітних, включно з потребою в захисті здоров'я, мають бути у пріоритеті системи охорони здоров'я під час пандемій [14]. Перинатальна служба, як і вся система охорони здоров'я, стикнулася з низкою проблем під час

пандемії [15–17], що негативно позначилося на психологічному стані майбутніх матерів.

Соціально-економічний статус (СЕС) – це сукупність економічних і соціальних факторів, які визначають положення особи або групи осіб у суспільстві [18]. Хоча СЕС є складною категорією, що охоплює багато аспектів, його зазвичай оцінюють за рівнем доходу, професією, освітою або їх сукупністю [19]. СЕС вважається одним із найважливіших факторів, що визначають відмінності у стані здоров'я, яким можна запобігти, у тягарі хвороб або можливостях досягнути оптимального рівня здоров'я, з якими зазвичай стикаються соціально незахищені верстви населення [20]. Нижчий СЕС асоціюється з низкою несприятливих наслідків для здоров'я, зокрема серцево-судинними захворюваннями, діабетом, онкологічними захворюваннями, ускладненнями вагітності та несприятливими її результатами [21]. Існує багато теорій щодо того, як відмінності в СЕС впливають на людину («біологія соціальних негараздів») та її реакцію на хворобу й медичне лікування [22].

Деякі дослідження демонструють, що в жінок із високим рівнем доходу ймовірність розвитку ускладнень вагітності, зокрема гестаційної гіпертензії, прееклампсії, еклампсії, гестаційного діабету, передчасного розриву плодових оболонок і відшарування плаценти, внутрішньоутробної смерті плода є суттєво нижчою [21].

Водночас заходи громадської охорони здоров'я, спрямовані на стримування пандемії COVID-19, мали серйозні наслідки для соціально-економічної безпеки та нерівності щодо здоров'я, що найбільше впливало на вразливі верстви населення. Деякі автори встановили, що рівень фінансової незахищеності різко зріс у період пандемії [23]. Крім того, дослідження продемонструвало, що існує значущий зв'язок між фінансовою незахищеністю і показниками материнського здоров'я та благополуччя: матері, які відчувають фінансову незахищеність, частіше повідомляють про незадовільний загальний стан здоров'я та клінічно важливі симптоми депресії та тривоги, що асоціюється з «лонг-COVID-19». Результати цього дослідження підкреслюють, що наслідки фінансової незахищеності, з якими зіткнулися матері та їхні сім'ї протягом усієї пандемії, були серйозними, широкомасштабними й торкнулися найбільш вразливих верств населення.

Механізми впливу COVID-19 та ймовірність перинатальних порушень у вагітних остаточно не встановлені. Особливо недостатньо даних щодо зв'язку з медико-соціальними факторами.

**Мета дослідження:** визначення медико-соціальних факторів ризику розвитку перинатальних порушень у жінок із COVID-19 під час вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час дослідження було обстежено 250 вагітних, яких розподілили на групи: основну групу (ОГ) – 200 жінок, госпіталізованих із COVID-19 під час вагітності.

ті, та контрольну групу (КГ) – 50 жінок, які заперечували наявність гострих респіраторних вірусних захворювань під час вагітності, зокрема COVID-19. ОГ була поділена на дві підгрупи: ОГ-1 – 50 жінок із несприятливими перинатальними наслідками (перинатальна смертність, дистрес та/або затримка росту плода, передчасні пологи, тяжка асфіксія новонародженого), ОГ-2 – 150 жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

СЕС оцінювали за 5 параметрами: місце проживання (місто/село), вид зайнятості, рівень освіти, сімейний стан, рівень доходу на одного члена родини. Додатково враховували соціально-побутові фактори: наявність шкідливих звичок, порушення режиму дня та праці, гіподинамія, вплив стресових факторів.

Оцінку наявності та рівня тривожних і депресивних розладів проводили за допомогою госпітальної шкали тривоги й депресії (HADS).

Статистичну обробку первинних даних здійснювали за допомогою стандартного пакета Microsoft Office Excel 2010 та програмного комплексу STATISTICA 6.0.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників соціального статусу (табл. 1) не виявив достовірних відмінностей між групами вагітних із COVID-19 та КГ за місцем проживання: пере-

важна більшість учасниць обох груп були мешканками сіл. За показником зайнятості виявлено, що в ОГ більшу частку становили приватні підприємці (27,0 проти 12,0% у КГ,  $p < 0,05$ ), а меншу – ті, хто тимчасово не працює (10,0 проти 20,0%,  $p < 0,05$ ). За рівнем освіти встановлено вдвічі більшу частку пацієнток із вищою освітою в ОГ (29,0 проти 14,0% у КГ,  $p < 0,05$ ). Хоча більшість жінок обох груп перебували в зареєстрованому шлюбі, в ОГ ця частка була достовірно меншою. За рівнем доходу на одного члена родини відмінностей між групами не виявлено.

Більш виражені відмінності за показниками соціального статусу спостерігалися між підгрупами ОГ-1 та ОГ-2. У підгрупі ОГ-1 частка мешканок міст була в 1,5 раза вищою порівняно з підгрупою ОГ-2 (44,0 проти 30,7%,  $p < 0,05$ ). У розподілі за зайнятістю в підгрупі ОГ-1 відзначено достовірно меншу частку службовиць. За рівнем освіти в цій підгрупі кількість жінок із вищою освітою була вдвічі більшою, як і частка учасниць, які перебували в незареєстрованому шлюбі.

Примітно, що майже половина пацієнток підгрупи ОГ-1 належала до малозабезпечених верств населення з доходом на одного члена родини менше ніж 5000 грн/міс. (46,0 проти 22,7% у КГ,  $p < 0,05$ ), а 18,0% – перебували за межею бідності з доходом  $< 2000$  грн/міс.

Таблиця 1

Показники соціального статусу обстежених вагітних

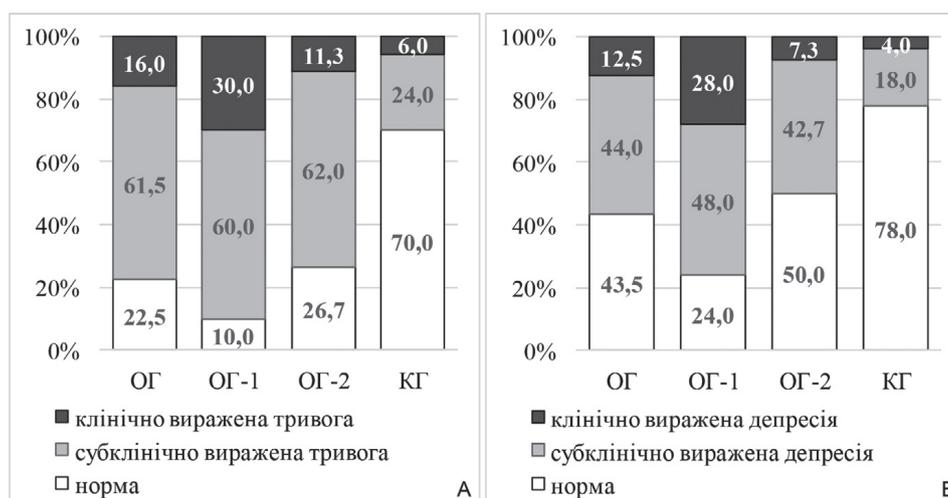
Показник	ОГ (n = 200)		Підгрупа ОГ-1 (n = 50)		Підгрупа ОГ-2 (n = 150)		КГ (n = 50)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<b>Проживання:</b>								
– місто	68	34	22	44,0 <sup>#</sup>	46	30,7	13	26
– село	132	66	28	56,0 <sup>#</sup>	104	69,3	37	74
<b>Зайнятість:</b>								
– студентка	14	7,0	6	12,0	8	5,3	6	12,0
– службовиця	49	24,5	6	12,0 <sup>#</sup>	43	28,7 <sup>*</sup>	8	16,0
– приватна підприємця	54	27,0 <sup>*</sup>	15	30,0 <sup>*</sup>	39	26,0 <sup>*</sup>	6	12,0
– робітниця	27	13,5	5	10,0	22	14,7	8	16,0
– домогосподарка	36	18,0	11	22,0	25	16,7	12	24,0
– тимчасово не працює	20	10,0 <sup>*</sup>	7	14,0	13	8,7 <sup>*</sup>	10	20,0
<b>Освіта:</b>								
– середня	61	30,5	16	32,0	45	30,0	16	32,0
– середня спеціальна / незакінчена вища	81	40,5 <sup>*</sup>	12	24,0 <sup>**</sup>	69	46,0	27	54,0
– вища	58	29,0 <sup>*</sup>	22	44,0 <sup>**</sup>	36	24,0	7	14,0
<b>Сімейний стан:</b>								
– у зареєстрованому шлюбі	128	64,0 <sup>*</sup>	22	44,0 <sup>**</sup>	106	70,7	39	78,0
– у незареєстрованому шлюбі	40	20,0	15	30,0 <sup>**</sup>	25	16,7	8	16,0
– вдова	9	4,5	4	8,0 <sup>*</sup>	5	3,3	1	2,0
– самотня	23	11,5	9	18,0 <sup>*</sup>	14	9,3	2	4,0
<b>Дохід на одного члена родини, грн/міс.:</b>								
– менше ніж 2000	22	11,0	9	18,0 <sup>#</sup>	13	8,7	4	8,0
– 2000–5000	35	17,5	14	28,0 <sup>**</sup>	21	14,0	5	10,0
– 5000–10 000	53	26,5	13	26,0	40	26,7	11	22,0
– 10 000–20 000	72	36,0	11	22,0 <sup>**</sup>	61	40,7	22	44,0
– понад 20 000	18	9,0	3	6,0 <sup>*</sup>	15	10,0	8	16,0

Примітки: \* – різниця достовірна відносно КГ ( $p < 0,05$ ); # – різниця достовірна відносно підгрупи ОГ-2 ( $p < 0,05$ ).

Соціально-побутова характеристика обстежених вагітних

Показник	ОГ (n = 200)		Підгрупа ОГ-1 (n = 50)		Підгрупа ОГ-2 (n = 150)		КГ (n = 50)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Шкідливі звички, зокрема:	22	11,0*	8	16,0*	14	9,3*	1	2,0
– вживання алкоголю	10	5,0	5	10,0**	5	3,3	1	2,0
– тютюнопаління	18	9,0*	7	14,0*	11	7,3	1	2,0
Порушення режиму дня та праці	54	27,0*	18	36,0*	36	24,0	8	16,0
Гіподинамія	61	30,5*	22	44,0**	39	26,0	9	18,0
Стресові чинники:	100	50,0*	35	70,0**	65	43,3*	15	30,0
– у сім'ї	53	26,5*	17	34,0*	36	24,0*	6	12,0
– на роботі	28	14,0	11	22,0#	17	11,3	7	14,0
– у сім'ї та на роботі	19	9,5	8	16,0**	11	7,3	2	5,0

Примітки: \* – різниця достовірна відносно КГ (p < 0,05); # – різниця достовірна відносно підгрупи ОГ-2 (p < 0,05).



**Розподіл обстежених жінок за рівнем тривоги (А) та депресії (Б) за шкалою HADS**

Аналіз соціально-побутових факторів ризику (табл. 2) засвідчив, що жінки, які перенесли COVID-19 під час вагітності, частіше мали шкідливі звички (11,0 в ОГ проти 2,0% у КГ, p < 0,05), зокрема тютюнопаління (9,0 в ОГ проти 2,0% у КГ, p < 0,05). Для цієї групи також був характерним нездоровий спосіб життя (недотримання режиму дня, недостатня фізична активність) та вплив стресових чинників (50,0 в ОГ проти 30,0% у КГ, p < 0,05), особливо в сімейному середовищі.

Серед жінок, які перенесли COVID-19 під час вагітності та мали перинатальні порушення, частота всіх розглянутих несприятливих соціально-побутових чинників була достовірно вищою порівняно з відповідними показниками КГ. Зокрема, спостерігалася підвищена частота вживання алкогольних напоїв порівняно з жінками підгрупи ОГ-2 (10,0 проти 3,3%, p < 0,05), малорухливого способу життя (44,0 в ОГ проти 26,0% в ОГ-2, p < 0,05) та загального рівня стресу (70,0 в ОГ проти 43,3% в ОГ-2, p < 0,05), зокрема пов'язаного з роботою (22,0 в ОГ проти 11,3% в ОГ-2, p < 0,05), а також поєднання стресів удома і на роботі (16,0 в ОГ проти 7,3% в ОГ-2, p < 0,05).

Окрім побутового та професійного стресу, вагітні та жінки, які нещодавно народили, під час пандемії

COVID-19 піддавалися впливу як загального стресу, так і стресових факторів, пов'язаних із пандемією [24].

З огляду на виявлений у дослідженні високий рівень стресогенних навантажень у вагітних, які перенесли COVID-19, а також відомий зв'язок порушень психічного стану з тяжким перебігом COVID-19 та перинатальними розладами, було доцільним оцінити рівень тривоги та депресії в обстежених пацієнток за шкалою HADS. Згідно з отриманими результатами (рисунок А), більшість жінок із перенесеним COVID-19 мали ознаки тривожності (84,0 проти 30,0% у КГ, p < 0,05; 90,0 в ОГ-1 проти 74,3% в ОГ-2, p < 0,05), зокрема клінічно виражену тривогу відмічали у 30,0 жінок групи ОГ порівняно з 11,3% у КГ (p < 0,05).

Схожі дані отримано і при оцінці рівня депресії (рисунок Б). Стан жінок ОГ оцінювався як депресивний (56,5 проти 22,0% КГ, p < 0,05). При цьому в підгрупі ОГ-1 жінки з депресією становили переважну більшість (76,0 проти 50,0% у підгрупі ОГ-2, p < 0,05). Примітно, що в підгрупі ОГ-1 клінічно виражену депресію діагностували в 4 рази частіше, ніж у підгрупі ОГ-2 (28,0 проти 7,3% відповідно, p < 0,05).

Отримані результати свідчать про можливий зв'язок між показниками СЕС, наявністю шкідливих

звичок, нездоровим способом життя, впливом стресу, наявністю тривоги й депресії та перинатальними наслідками в жінок, які перенесли COVID-19.

Ряд дослідників також вивчали зв'язок між соціально-економічними факторами індивідуального рівня й широким спектром несприятливих наслідків вагітності та стану новонароджених, використовуючи дані когорти народжених у рамках проекту IMPROVED, проведеного у Швеції, Нідерландах та Ірландії в доковідний період (2013–2017 рр.) [25]. Кориговані результати свідчать про те, що в жінок з освітою нижче третього рівня ймовірність гестаційної гіпертензії була підвищеною (відношення шансів (ВШ) 1,74; 95% довірчий інтервал (ДІ) [1,23–2,46]); у пацієток із середнім рівнем доходу ймовірність екстреного кесаревого розтину була нижчою (ВШ 0,59; 95% ДІ [0,42–0,84]). Вплив двох і більше соціально-економічних факторів ризику асоціювався з підвищеним ризиком передчасних пологів (ВШ 1,75; 95% ДІ [1,06–2,89]).

У дослідженні, проведеному у США, було проаналізовано 8118 пологів за 2009–2014 роки [26]. З них 1654 (20%) класифікували як із низьким СЕС, 5856 (72%) – із середнім і 608 (8%) – із високим. Група з низьким СЕС характеризувалася молодшим віком, вищим індексом маси тіла жінки, частішим вживанням тютюну, більшою часткою темношкірих і латиноамериканських жінок, а також меншою кількістю осіб із приватним медичним страхуванням. Низький СЕС був пов'язаний зі значно підвищеним ризиком прееклампсії, а високий СЕС негативно асоціювався з гестаційним цукровим діабетом.

Інше дослідження, проведене у США, продемонструвало, що високий суб'єктивний соціальний статус виявляв захисний ефект щодо депресивних симптомів за умови низького рівня занепокоєння щодо COVID-19 [24]. При високому рівні занепокоєння, пов'язаному з COVID-19, суб'єктивний СЕС не чинив впливу. Вищий рівень занепокоєння щодо здоров'я, пов'язаного з COVID-19, асоціювався з більшою кількістю симптомів тривоги, а вищий СЕС не пом'якшував симптоми тривоги за жодного рівня занепокоєння. Хоча вищий рівень СЕС захищає від погіршення психічного здоров'я, у контексті пандемії COVID-19 цей захист може бути недостатнім від тривоги чи депресії в разі значного занепокоєння щодо впливу COVID-19 на здоров'я.

Натомість дослідники з Англії виявили деякі докази того, що в період пандемії COVID-19 частота передчасних пологів і кесаревого розтину залежала від етнічного походження матері, а не від її СЕС [27].

Нещодавнє дослідження, проведене в Китаї, продемонструвало, що поширеність пренатальної депресії (14,5%) і тривоги (26,7%) у пандемічній когорті була нижчою, ніж у допандемічній (18,6 і 36,3% відповідно) [28]. При цьому не було виявлено суттєвих відмінностей у поширеності несприятливих наслідків пологів між цими двома когортами. Однак пренатальна депресія була пов'язана з меншим гестаційним віком лише в пандемічній когорті (ВШ 1,09; 95% ДІ [1,00–1,19],  $p = 0,042$ ).

## ВИСНОВКИ

Перинатальні порушення в пацієток, які перенесли COVID-19 під час вагітності, асоціюються з певними змінами медико-соціального статусу.

Серед показників СЕС, що впливають на перебіг і наслідки вагітності, можна виокремити такі: проживання в містах (44,0 в ОГ-1 проти 30,7% у жінок без ускладнень вагітності ОГ-2,  $p < 0,05$ ), наявність/відсутність вищої освіти (44,0 проти 30,7%,  $p < 0,05$ ), незареєстрований шлюб (30,0 проти 16,7%,  $p < 0,05$ ), а також дохід на одного члена родини менше ніж 5000 грн/міс. (46,0 проти 22,7%,  $p < 0,05$ ).

Аналіз соціально-побутових характеристик засвідчив вищу частоту вживання алкогольних напоїв (10,0 в ОГ-1 проти 3,3% в ОГ-2,  $p < 0,05$ ), малорухливого способу життя (44,0 проти 26,0%,  $p < 0,05$ ), а також впливу стресових факторів – як загальних (70,0 проти 43,3%,  $p < 0,05$ ), так і пов'язаних із роботою (22,0 проти 11,3%,  $p < 0,05$ ), або їх поєднання вдома та на робочому місці (16,0 проти 7,3%,  $p < 0,05$ ).

Пацієнтки, які перенесли COVID-19 під час вагітності та мали перинатальні порушення, характеризуються значно вищим рівнем тривоги (90,0 в ОГ-1 проти 74,3% в ОГ-2,  $p < 0,05$ ) та депресії. При цьому в третини з них діагностується клінічно значуща тривога (30,0 проти 11,3%,  $p < 0,05$ ) та депресія (28,0 проти 7,3%,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, ведення вагітності в пацієток, які перенесли COVID-19 під час вагітності, потребує аналізу медико-соціальних факторів і психологічних змін, а також своєчасного застосування методів психоемоційної корекції з метою запобігання негативним перинатальним наслідкам.

## Відомості про авторів

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

**Жданович Олексій Ігорович** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.  
*E-mail: alexgdanovich@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-6031-8852

**Савчук Руслан Миколайович** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0009-0007-7702-8772

**Коломійченко Тетяна Василівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: tanyakolom@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-1131-3611

**Семенченко Олена Іванівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0009-0009-0709-4541

## Information about the authors

**Kaminskiy Viacheslav V.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: office@nuozu.edu.ua*  
ORCID: 0000-0002-5369-5817

**Zhdanovych Oleksii I.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: alexgdanovich@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-6031-8852

**Savchuk Ruslan M.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv  
ORCID: 0009-0007-7702-8772

**Kolomiichenko Tetiana V.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: tanyakolom@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-1131-3611

**Semenchenko Olena I.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv  
ORCID: 0009-0009-0709-4541

## ПОСИЛАННЯ

1. Watson R, Hayter M. The COVID-19 epidemic of manuscripts. *J Adv Nurs.* 2020;76(10):2454-5. doi: 10.1111/jan.14437.
2. Kimball S. WHO says COVID remains a global emergency but pandemic could near its end in 2023 [Internet]. CNBS. 2023. Available from: <https://www.cnbc.com/2023/01/30/who-says-covid-remains-a-global-emergency-but-pandemic-could-near-its-end-in-2023.html>.
3. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, et al. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: An overview of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(2):596. doi: 10.3390/ijerph18020596.
4. Kaminskiy V, Tkachenko R, Kaminskiy A, Zhdanovych O, Vorobei L, Kolomiichenko T, et al. Therapeutic opportunities for improving the course of coronavirus disease and reducing the frequency of gestational complications. *Reprod Endocrinol.* 2021;(62):8-13. doi: 10.18370/2309-4117.2021.62.8-133.
5. Zhdanovych OI, Vorobei LI, Kolomiichenko TV, Kaminskiy AV, Laksha OT. Perinatal aspects of early neonatal period disorders in children with COVID-19 transmitted by the mother during pregnancy. *Modern Pediatr Ukr.* 2022;126(6):42-8. doi: 10.15574/SP.2022.126.4.
6. Kaminskiy V, Vorobei L, Zhdanovych O, Kornienko S, Kolomiichenko T, Fastovets O. Clinical and genetic determinants of severe course of COVID-19 in pregnant women. *Reprod Endocrinol.* 2022;(65):38-43. doi: 10.18370/2309-4117.2022.65.38-43.
7. Vorobei LI, Fastovets OP. Features of the influence of the evolution of coronavirus infection on the course of pregnancy. *Sci Dig Assoc Obstet Gynaecol Ukr.* 2024;54(2):5-8. doi: 10.35278/2664-0767.2(54).2024.321576.
8. Altman MR, Gavin AR, Eagen-Torko MK, Kantrowitz-Gordon I, Khosa RM, Mohammed SA. Where the System Failed: The COVID-19 pandemic's impact on pregnancy and birth care. *Glob Qual Nurs Res.* 2021;8:23333936211006397. doi: 10.1177/23333936211006397.
9. Xu K, Sun W, Yang S, Liu T, Hou N. The impact of COVID-19 infections on pregnancy outcomes in women. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):562. doi: 10.1186/s12884-024-06767-7.
10. Grgic G, Cerovac A, Hudic I, Lagana AS, Favilli A, Garzon S, et al. Clinical manifestation and obstetric outcomes in pregnant women with SARS-CoV-2 infection at delivery: A retrospective cohort analysis. *J Pers Med.* 2022;12(9):1480. doi: 10.3390/jpm12091480.
11. Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, D'Angelo E, Galliani C, Matarrelli B, et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(6):100468. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100468.
12. Simbar M, Nazarpour S, Sheidaei A. Evaluation of pregnancy outcomes in mothers with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2023;43(1):2162867. doi: 10.1080/01443615.2022.2162867.
13. Charuta A, Smuniewska M, Wozniak Z, Paziewska A. Effect of COVID-19 on pregnancy and neonate's vital parameters: A systematic review. *J Pregnancy.* 2023;2023:3015072. doi: 10.1155/2023/3015072.
14. Bahari NI, Sutan R, Abdullah MZ. The determinants of maternal perception of antenatal care services during the COVID-19 pandemic critical phase: A systematic review. *PLoS ONE.* 2024;19(2):e0297563. doi: 10.1371/journal.pone.0297563.
15. Kaminskiy V, Zhdanovych O, Savchuk R, Kolomiichenko T. Assessment of the perinatal care effectiveness during the COVID-19 pandemic at the regional level. *Fam Med Eur Pract.* 2024;(2):13-20. doi: 10.30841/2786-720X.2.2024.307506.
16. Kaminskiy W, Zhdanovych OI, Savchuk RM, Kolomiichenko TV. Determinants of perinatal medical care at the ambulatory level in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Reprod Health Woman.* 2024;(3):10-7. doi: 10.30841/2708-8731.3.2024.306389.
17. Zhdanovych OI, Savchuk RM. Assessment of the volume of perinatal care during the COVID-19 pandemic in a separate region. *Sci Dig Assoc Obstet Gynecol Ukr.* 2024;54(2):22-8. doi: 10.35278/2664-0767.2(54).2024.321596.
18. Conger RD, Donnellan MB. An interactionist perspective on the socioeconomic context of human development. *Annu Rev Psychol.* 2007;58:175-99. doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085551.
19. Helm D, Laussmann D, Eis D. Assessment of environmental and socio-economic stress. *Cent Eur J Public Health.* 2010;18(1):3-7. doi: 10.21101/cejph.a3554.
20. Penman-Aguilar A, Taliq M, Huang D, Moonesinghe R, Bouye K, Beckles G. Measurement of health disparities, health inequities, and social determinants of health to support the advancement of health equity. *J Public Health Manag Pract.* 2016;22(1):33-42. doi: 10.1097/PHH.0000000000000373.
21. Nicholls-Dempsey L, Badeghiesh A, Baghlaf H, Dahan MH. How does high socioeconomic status affect maternal and neonatal pregnancy outcomes? A population-based study among American women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2023;20:100248. doi: 10.1016/j.eurox.2023.100248.
22. Boyce WT, Sokolowski MB, Robinson GE. Toward a new biology of social adversity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(2):17143-8. doi: 10.1073/pnas.1121264109.
23. Reece S, Dickerson J, Kelly B, McEachan RRC, Pickett KE. The long-term impact of the COVID-19 pandemic on financial insecurity in vulnerable families: Findings from the Born in Bradford COVID-19 longitudinal study. *PLoS One.* 2023;18(11):e0295064. doi: 10.1371/journal.pone.0295064.
24. Liu CH, Koire A, Erdei C, Mittal L. Subjective social status, COVID-19 health worries, and mental health symptoms in perinatal women. *SSM Popul Health.* 2022;18:101116. doi: 10.1016/j.ssmph.2022.101116.
25. Maher GM, Ward LJ, Hernandez L, Kublickas M, Duvekot JJ, McCarthy FP, et al. Association between socioeconomic status with pregnancy and neonatal outcomes: An international multicenter cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(11):1459-68. doi: 10.1111/aogs.14659.
26. Pawar DK, Sarker M, Caughey AB, Valent AM. Influence of neighborhood socioeconomic status on adverse outcomes in pregnancy. *Matern Child Health J.* 2023;27(8):1401-6. doi: 10.1007/s10995-023-03701-9.
27. Gurol-Urganci I, Waite L, Webster K, Jardine J, Carroll F, Dunn G, et al. Obstetric interventions and pregnancy outcomes during the COVID-19 pandemic in England: A nationwide cohort study. *PLoS Med.* 2022;19(1):e1003884. doi: 10.1371/journal.pmed.1003884.
28. Zhao T, Jhangri GS, Dobson KS, Li JY, Premji SS, Tao F, et al. The impact of prenatal mental health on birth outcomes before and during the COVID-19 pandemic in Anhui, China. *PLoS One.* 2024;19(8):e0308327. doi: 10.1371/journal.pone.0308327.

Стаття надійшла до редакції 28.03.2025. – Дата першого рішення 03.04.2025. – Стаття подана до друку 05.05.2025

# Модель прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця

О. Є. Гріднев, І. В. Антонова

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з гострих проблем охорони здоров'я на глобальному рівні. На сьогодні ХОЗЛ посідає третє місце через смертність у світі, причому 24% пацієнтів помирають протягом 5 років після встановлення діагнозу.

**Мета дослідження:** покращити діагностику, підвищити ефективність прогнозування перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС) шляхом розробки нової моделі оцінювання прогнозу перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою ІХС.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 133 пацієнти ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України». Серед них було 102 чоловіків (76,70%) та 31 жінка (23,30%) із встановленим діагнозом ХОЗЛ і супутньою ІХС. Для діагностики ХОЗЛ використовували критерії GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020), а ступінь тяжкості оцінювали за шкалами САТ та mMRC. Генетичні дослідження виконували для визначення поліморфізмів гена *EPHX1* (*Tyr113His*). Статистична обробка даних включала багатфакторний аналіз із використанням моделі логістичної регресії за критичного рівня  $p = 0,05$ .

**Результати.** Згідно з результатами досліджень відзначено, що перебіг із частими загостреннями ХОЗЛ у пацієнтів з ІХС достовірно асоціюється із тривалістю захворювання ХОЗЛ (відношення шансів (ВШ) = 1,120,  $p = 0,035$ ), наявністю в анамнезі гострих порушень мозкового кровообігу (ВШ = 21,729,  $p = 0,032$ ), а також поліморфізмами гена *EPHX1* (ТС: ВШ = 2,220,  $p = 0,048$ ; СС: ВШ = 9,038,  $p = 0,001$ ). Установлено, що вищий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності у крові асоціюється зі збільшенням ризику загострень (ВШ = 4,992,  $p = 0,023$ ). Розроблена модель прогнозування продемонструвала високу прогностичну точність (AUC = 0,756; 95,0% довірчий інтервал [0,671–0,842],  $p < 0,001$ ), чутливість – 74,1%, специфічність – 67,6% (AUC – Area Under the Curve).

**Висновки.** Виявлено значущі клінічні, функціональні та генетичні предиктори частих загострень ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою ІХС. Розроблена прогностична модель може бути використана для ідентифікації груп ризику та індивідуалізації підходів до лікування. Отримані результати наголошують на важливості генетичних досліджень у пацієнтів із ХОЗЛ і ІХС, а також на необхідності подальших досліджень для підтвердження ефективності запропонованої моделі.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, прогноз, генетика, *EPHX1*, rs1051740.

## A model for predicting the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with concomitant ischemic heart disease

O. Ye. Gridnyev, I. V. Antonova

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains one of the most current health issues worldwide. Today, COPD is the third leading cause of death in the world, with 24% of patients dying within 5 years of diagnosis.

**The objective:** to improve the diagnosis, increase the effectiveness of predicting the course of COPD in patients with concomitant coronary heart disease (CHD) by developing a new model for assessing the prognosis of COPD in patients with concomitant CHD.

**Materials and methods.** The study included 133 patients of the GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of NAMS of Ukraine". Among the participants, there were 102 men (76.70%), and 31 women (23.30%). All of them were diagnosed COPD and concomitant CHD. The GOLD criteria (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020) were used to diagnose COPD, and the severity was assessed by the CAT and mMRC scales. Genetic studies were conducted to identify polymorphisms in the *EPHX1* gene (*Tyr113His*). Statistical data analysis included multifactorial modeling using logistic regression with the critical p-level 0.05.

**Results.** According to the results of the study, it was found that the COPD course with frequent exacerbations in patients with CHD is significantly associated with the duration of COPD (odds ratio (OR) = 1.120,  $p = 0.035$ ), the presence of a history of acute cerebrovascular accident (OR = 21.729,  $p = 0.032$ ), as well as polymorphisms of the *EPHX1* gene (TC: OR = 2.220,  $p = 0.048$ ; CC: OR = 9.038,  $p = 0.001$ ). Higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in the blood were associated with an increased risk of exacerbations (OR = 4.992,  $p = 0.023$ ). The developed prediction model demonstrated high prognostic accuracy (AUC = 0.756; 95.0% confidence interval [0.671–0.842],  $p = 0.001$ ), sensitivity – 74.1%, specificity – 67.6% (AUC – Area Under the Curve).

**Conclusions.** Significant clinical, functional, and genetic predictors of frequent exacerbations of COPD in patients with concomitant CHD were identified. The developed prognostic model can be used to identify risk groups and individualize treatment approaches. The obtained results emphasize the importance of genetic studies in patients with COPD and CHD, as well as the need for further research to confirm the effectiveness of the proposed model.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, prognosis, genetics, *EPHX1*, rs1051740.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з гострих проблем охорони здоров'я на глобальному рівні. На сьогодні ХОЗЛ зайняло вже третє місце через смертність у світі, причому 24% пацієнтів помирають протягом 5 років після встановлення діагнозу [1].

За епідеміологічними даними частота розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у разі ХОЗЛ коливається та часом досягає 60% [2], що може бути пов'язано з наявністю спільних факторів ризику, як-от куріння, літній вік, малорухливий спосіб життя. Метааналіз обсерваційних досліджень підтверджує дворазове збільшення ймовірності наявності будь-якого серцево-судинного захворювання в осіб із ХОЗЛ порівняно з пацієнтами без нього (відношення шансів (ВШ) = 2,46; 95% довірчий інтервал (ДІ) [2,02–3,00]), натомість як ВШ за ІХС коливається у діапазоні [2–5] [3]. Часто відбувається взаємообтяження патологічних процесів, притаманних ХОЗЛ і ІХС, що сприяє збільшенню ризиків розвитку негативних наслідків, підвищенню частки пацієнтів, які потребують госпіталізації, та зростання ймовірності смерті [4, 5]. Механізм взаємовпливу до кінця не вивчений, але системне запалення [6–8], окиснювальний стрес [7, 9, 10], гіпоксемія та гіпоксія [11, 12] є основними передбачуваними факторами його розвитку, з яких системне запалення підтримується найбільшою кількістю доказів [6, 7, 10, 13–16].

Провідним фактором ризику розвитку ХОЗЛ є куріння тютюну, до складу диму якого входять газоподібні компоненти та тверді частки [17–23]. Однак лише у близько чверті хронічних курців розвивається клінічна картина захворювання [24–26].

Очевидно, ХОЗЛ є результатом складних взаємодій між екологічними та генетичними факторами. Генетична схильність до важкого або легкого перебігу ХОЗЛ може залежати від поліморфізмів генів, які відповідають за активність ферментів, що забезпечують дезінтоксикаційну функцію. Одним із таких ферментів є мікросомальна епоксидгідролаза (*EPHX1*) [27].

Загострення ХОЗЛ має безпосереднє віддзеркалення у показниках захворюваності та спричиняє величезні витрати на охорону здоров'я. Навіть після завершення загострення респіраторні, фізичні, соціальні та емоційні порушення можуть зберігатися протягом тривалого часу. У пацієнтів із частими загостреннями відзначається швидко зростаюче порушення функції легень і зниження фізичної працездатності, що призводить до інвалідизації [28].

Вчені з Міннесоти (Ken M. Kunisaki et al., 2018) шляхом вторинного когортного аналізу даних дослідження SUMMIT (Study to Understand Mortality and Morbidity), в якому брало участь близько 16 тис. людей, встановили взаємозв'язок загострення ХОЗЛ, особливо упродовж перших 30 днів після загострення, і серцево-судинних катастроф, як-от інфаркт міокарда, інсульт, гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) та напади нестабільної стенокардії [29].

Механізми, завдяки яким коморбідне ХОЗЛ підвищує ризики розвитку серцево-судинної патології, досі не вивчено. Можна припускати, що висока концентрація біомаркерів системного запалення, які виявляються в пацієнтів із ХОЗЛ, а при загостреннях ви-

растають до вищих концентрацій та повертаються до початкового рівня досить повільно, впливають на перебіг серцево-судинних захворювань, у тому числі й ІХС [30].

Враховуючи, що провідними причинами смерті у світі є ІХС, COVID-19, інсульт та ХОЗЛ (Всесвітня організація охорони здоров'я, 2024 [31]), пацієнти та медики мають проявляти більше пильності щодо ранніх прогнозів перебігу ХОЗЛ і його загострень, особливо у групі пацієнтів із поєднаною патологією ХОЗЛ та ІХС.

З огляду на вищезазначене, нагальною є потреба у створенні інструментів, які дозволять ефективно прогнозувати перебіг ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою ІХС. Це дасть змогу виявляти групи ризику, своєчасно коригувати терапію, знижувати частоту загострень і госпіталізацій, а також покращувати якість життя таких пацієнтів. Інноваційний підхід до розробки математичних моделей прогнозування, який ґрунтується на аналізі патофізіологічних механізмів, біомаркерів системного запалення та клінічних показників, забезпечить новий рівень персоналізованої медицини в цій сфері.

**Мета дослідження:** покращити діагностику, підвищити ефективність прогнозування перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою ІХС шляхом розробки нової моделі оцінювання прогнозу перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із супутньою ІХС.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 133 пацієнти ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», які страждають на ХОЗЛ із супутньою ІХС, серед них була 31 (23,30%) жінка та 102 (76,70%) чоловіки.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з рекомендаціями глобальної ініціативи для хронічного обструктивного захворювання легень (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2020). Пацієнтів відносили до груп А, В, С або D на основі оцінювання об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) (GOLD I – пацієнти з ОФВ<sub>1</sub> ≥ 80% від належного; GOLD II – 50–80% від належного; GOLD III – 30–50% від належного; GOLD IV – ≤ 30% від належного), для оцінювання задишки та симптомів використовували модифіковану шкалу Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) (значення показника mMRC 0–1 відповідає групам А і С, mMRC ≥ 2 – групам В та D), тест для оцінювання ХОЗЛ (COPD Assessment Test – CAT) (CAT < 10 – групи А і С, CAT ≥ 10 – групи В та D), а також визначали частоту загострень або госпіталізацій.

Часті загострення визначалися як два або більше епізодів посилення симптомів ХОЗЛ протягом календарного року. Кожен епізод має бути відокремлений періодом понад 4 тиж. після завершення лікування попереднього загострення або 6 тиж. від початку попереднього, якщо лікування не проводилося (GOLD, 2020).

Критеріями діагностики ІХС були інфаркт міокарда в анамнезі, позитивні результати навантажувальних тестів і наявність атеросклеротичного ураження коронарних артерій, що спостерігалось під час ангіографії. Також серед критеріїв включення була відсутність серцевої недостатності вище II ступеня за класифікацією NYHA (New York Heart Association Functional Classification).

Враховували також супутні гіпертонічну хворобу, цукровий діабет, хронічну хворобу нирок, визначали індекс маси тіла.

Усіх пацієнтів із ХОЗЛ і супутнім ІХС було розподілено на дві групи: в першу увійшли особи з нечастими, а в другу – з частими загостреннями ХОЗЛ.

Для молекулярно-генетичних досліджень кров відбирали з ліктьової вени, використовуючи мінімальну перетяжку джгуттом, у вакуутайнерах VACUTEST із КЗ EDTA. Забір проводили вранці натщесерце. Поліморфізм *Tyr113His* гена *ERHX1* (rs1051740) визначали після екстракції та очищення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) з цільної крові за допомогою набору реагентів «ДНК-сорб-В» (AmpliSens) відповідно до інструкції виробника. Отриману ДНК зберігали за температури  $-20^{\circ}\text{C}$  не більше 3 міс. до проведення ампліфікації. Ампліфікацію та генотипування виконували з використанням набору реагентів виробництва «Синтол» згідно з інструкцією. Генотипування поліморфізму *Tyr113His* гена *ERHX1* здійснювали за допомогою програмного забезпечення системи детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі CFX96 Touch (Bio-Rad, США), використовуючи аналіз порогового циклу (розділ Quantification) або дискримінацію алелей (розділ Allelic discrimination).

За допомогою біохімічних досліджень визначали концентрації у крові тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), низької щільності (ХС ЛПНЩ), дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ).

Для оцінювання толерантності до фізичного навантаження проводили тест із 6-хвилинної ходьби.

Сатурацію кисню у крові ( $\text{SpO}_2$ ) оцінювали за допомогою стандартної пульсоксиметрії.

Дослідження функції зовнішнього дихання включало проведення спірометрії (вимірювання об'єму форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), ОФВ<sub>1</sub>, модифікованого індексу Тіффно (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ), максимальних об'ємних швидкостей на 25% видиху (МОШ25), на 50% видиху (МОШ50), на 75% видиху (МОШ75) із використанням спірографа "SpiroCom" (Professional).

Характер розподілу кількісних ознак оцінювали з використанням критеріїв Колмогорова – Смірнова та Ліллієфорса (*Kolmogorov–Smirnov & Lilliefors test for normality*) та Шапіро – Уїлка (*Shapiro–Wilk's test of normality*). Було визначено суттєві відмінності від нормального характеру розподілу, тому в розрахунках використовували методи непараметричної статистики. Так, для характеристики центральної тенденції та варіабельності кількісних змінних (безперервних чи інтервальних) визначали медіану (Me) і значення нижнього (*Lower quartile – QL*) та верхнього (*Upper quartile – UQ*) кuartилів. Під «тенденцією» розуміли розраховане значення достовірності  $p$  на рівні  $0,05 < p \leq 0,10$ . Результат надавали у вигляді Me [LQ; UQ]. Вірогідність відмінностей кількісних показників у двох непов'язаних групах визначали за допомогою U-тесту Манна – Уїтні (*Mann–Whitney U-test*). Вірогідність відмінностей кількісних показників у двох пов'язаних групах визначали за допомогою W-критерію знакових рангів Вілкоксона (*Wilcoxon signed-rank test*). Якісні (біноміальні, поряд-

кові, номінальні) показники описували в абсолютних і відносних (відсоткових) величинах. Результат надавали у вигляді абс. (%). Порівняння груп за якісною ознакою здійснювали за допомогою формування чотирипольних чи довільних таблиць і застосування критерію спряженості  $\chi^2$  Пірсона (*Pearson's chi-squared test*).

Для оцінювання асоціативних зв'язків досліджуваних показників із біноміальною залежною змінною виконано множинний логістичний регресійний аналіз, обчислено коефіцієнти  $\beta$ , стандартизовані коефіцієнти  $\beta$ , відношення шансів та їхні 95% ДІ. Було сформовано лінійний компонент рівняння біноміальної регресії, який має вигляд:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n, \text{ де}$$

$Y$  – кінцеве значення моделі;

$\beta_0$  – константа моделі (значення моделі без урахування предикторів);

$\beta_{1-n}$  – вплив відповідних коефіцієнтів із 1-го до  $n$ -го;

$x_{1-n}$  – значення відповідних коефіцієнтів із 1-го до  $n$ -го.

Під час регресійного аналізу змінних із включенням до математичної моделі з метою визначення найвірогідніших незалежних предикторів виникнення шуканої події використано такі методи. Метод одночасного входу (*Enter*), за якого усі тестовані змінні було одночасно включено до моделі й оцінено їхній вплив на залежну змінну та здійснено вибір показників із найбільшою значущістю. Метод покрокового (*Stepwise*) виключення Вальда (*Backward Wald*) передбачав покрокове виключення із моделі тих змінних, які не впливали на залежну змінну. Для отриманих моделей було додатково розраховано показники чутливості (*Sensitivity*) та специфічності (*Specificity*) за допомогою ROC-аналізу (*Receiver Operating Characteristic Analysis*) з розрахунком площі під кривою (*Area Under the Curve – AUC*). Кількісне значення чутливості у відсотках розраховували як відношення висновків істинно позитивних до суми істинно позитивних і хибно негативних. Величину специфічності у відсотках обчислювали як відношення висновків істинно негативних до суми істинно негативних і хибно позитивних.

Обрано порогове значення рівня  $p = 0,05$ .

Для ведення банку даних і проведення вищезазначених розрахунків було використано програмне забезпечення: ведення бази даних у пакеті програм Microsoft Excel 2013 (trial version) та статистичні розрахунки в пакеті програм IBM SPSS 25.0 (trial version) для Windows.

Дослідження проведено відповідно до положень Гельсінської декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь, не зазнавали додаткових фінансових витрат чи ризиків, не мали конфлікту інтересів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених пацієнтів у першій групі становив 62,0 [58,0; 70,0] роки, у другій – 66,0 [59,0; 72,3] років,  $p > 0,05$ . У табл. 1 подана клінічна характеристика груп, які достовірно не відрізнялися за віком, співвідношенням чоловіків і жінок.

**Клінічна характеристика пацієнтів у групах порівняння (n = 133), Me [LQ; UQ]**

Показники	Група 1 (з нечастими загостреннями ХОЗЛ), n = 75	Група 2 (з частими загостреннями ХОЗЛ), n = 58
Тривалість ХОЗЛ, років*	5,0 [3,0; 10,0]	9,0 [5,0; 11,0]
Тривалість ІХС, років	5,0 [3,0; 10,0]	5,0 [3,0; 10,0]
Кількість загострень ХОЗЛ на рік*	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [2,0; 2,3]
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)*	21 (28,0)	7 (12,1)
ГМПК в анамнезі, n (%)	1 (1,3)	4 (6,9)
Цукровий діабет, n (%)	10 (13,3)	10 (17,2)
Гіпертонічна хвороба, n (%)	73 (97,3)	56 (96,6)
GOLD, n (%)*	I	2 (2,7)
	II	57 (76,0)
	III	16 (21,3)
	IV	0 (0,0)
Показник САТ, балів*	17,0 [14,0; 21,0]	21,0 [18,0; 26,3]
Тривалість куріння, пачко-років	32,0 [21,0; 42,0]	33,5 [24,5; 43,8]

Примітка: \* – достовірність між групами статистично значуща за  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

**Клініко-анамнестичні предиктори ХОЗЛ із частими загостреннями (метод одночасного включення)**

Предиктор	ВШ	95,0% ДІ	p
Вік, років	1,021	0,964–1,082	0,471
Жіноча стать	0,604	0,245–1,489	0,274
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	0,974	0,904–1,050	0,498
Тривалість ХОЗЛ, років	1,107	1,004–1,220	0,042
ІХС немає	–	–	0,552
ІХС ФК 2	0,619	0,216–1,770	0,371
ІХС ФК 3	0,975	0,221–4,289	0,973
Тривалість ІХС, років	0,992	0,875–1,125	0,903
Інфаркт міокарда в анамнезі	0,359	0,095–1,360	0,132
ГПМК в анамнезі	5,801	0,526–63,938	0,151
Куріння в минулому	1,209	0,478–3,056	0,689
Цукровий діабет 2-го типу	1,182	0,378–3,694	0,773
Гіпертонічна хвороба	0,817	0,089–7,527	0,859
Хронічна хвороба нирок	1,451	0,426–4,942	0,552

Таблиця 3

**Предиктори ХОЗЛ із частими загостреннями – параметри функції зовнішнього дихання (метод одночасного включення)**

Предиктор	ВШ	95,0% ДІ	p
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	1,000	0,944–1,005	0,867
SpO <sub>2</sub>	1,124	0,713–1,771	0,616
ОФV <sub>1</sub> , %	0,964	0,895–1,039	0,340
ФЖЕЛ, л	0,984	0,949–1,021	0,391
МОШ25, л/с	0,972	0,939–1,006	0,111
МОШ50, л/с	1,019	0,967–1,074	0,473
МОШ75, л/с	0,998	0,968–1,029	0,887

Таблиця 4

**Предиктори ХОЗЛ із частими загостреннями – ліпідний обмін (метод одночасного включення)**

Предиктор	ВШ	95,0% ДІ	p
Загальний холестерин	0,778	0,353–1,715	0,533
ХС ЛПВЩ	4,992	1,250–19,935	<b>0,023</b>
Тригліцериди	1,015	0,615–1,676	0,953
ХС ЛПДНЩ	1,449	0,567–3,706	0,439
ХС ЛПНЩ	1,221	0,548–2,680	0,636

З клініко-анамнестичних показників обстежених пацієнтів привертає увагу прямий зв'язок тривалості та несприятливого перебігу ХОЗЛ: ВШ = 1,107; 95,0% ДІ [1,004–1,220],  $p = 0,042$  (табл. 2).

Серед оцінених параметрів функції зовнішнього дихання не було визначено статистично достовірних асоціацій із перебігом ХОЗЛ із частими загостреннями (табл. 3).

Серед параметрів метаболізму ліпідів привертає увагу статистично достовірною асоціацією рівнів ХС ЛПВЩ та перебігу ХОЗЛ із частими загостреннями. Так, кожне збільшення рівня ХС ЛПВЩ на 1,0 ммоль/л підвищує вірогідність несприятливого перебігу ХОЗЛ майже в 5 разів: ВШ = 4,992; 95,0% ДІ [1,250–19,935],  $p = 0,023$  (табл. 4).

Варто звернути увагу, що поліморфізм *ERHX1* достовірно асоційований з перебігом ХОЗЛ з частими загостреннями. Так, поліморфний варіант ТС удвічі збільшує шанс розвитку частіших загострень (ВШ = 2,220; 95,0% ДІ [1,007–4,893],  $p = 0,048$ ); а поліморфний варіант СС – у значно більшому ступені: ВШ = 9,038; 95,0% ДІ [2,567–31,830],  $p = 0,001$  (табл. 5).

Незалежними предикторами ХОЗЛ із частими загостреннями було визначено такі: тривалість ХОЗЛ (у роках), функціональний клас (ФК) ІХС, ГПМК в анамнезі, значення ОФV<sub>1</sub> (у %) та поліморфізм *ERHX1* (табл. 6).

Таблиця 5

**Предиктори ХОЗЛ із частими загостреннями – поліморфізм *ERHX1* (метод одночасного включення)**

Предиктор	ВШ	95,0% ДІ	p
ТТ <i>ERHX1</i>	–	–	<b>0,002</b>
ТС <i>ERHX1</i>	2,220	1,007–4,893	<b>0,048</b>
СС <i>ERHX1</i>	9,038	2,567–31,830	<b>0,001</b>

Таблиця 6

**Предиктори ХОЗЛ із частими загостреннями (метод зворотного виключення Вальда)**

Предиктор	ВШ	95,0% ДІ	p
Тривалість ХОЗЛ, років	1,120	1,008–1,244	<b>0,035</b>
ІХС ФК 2	4,207	0,777–22,775	0,095
ІХС ФК 3	0,758	0,215–2,677	0,667
ГПМК в анамнезі	21,729	1,297–364,057	0,032
ОФВ <sub>1</sub> , %	0,924	0,885–0,964	<b>&lt; 0,001</b>
ТТ варіант поліморфізму <i>ERHX1</i>	–	–	<b>0,002</b>
ТС варіант поліморфізму <i>ERHX1</i>	2,220	1,007–4,893	<b>0,048</b>
СС варіант поліморфізму <i>ERHX1</i>	9,038	2,567–31,830	<b>0,001</b>

Так, більша тривалість ХОЗЛ достовірно ( $p = 0,035$ ) асоційована з частими загостреннями ХОЗЛ: ВШ = 1,120; 95,0% ДІ [1,008–1,244]. При цьому на межі достовірності визначено вплив ФК 2 ІХС на збільшення частоти загострень ХОЗЛ: ВШ = 4,207; 95,0% ДІ [0,777–22,775],  $p = 0,095$ .

Важливо зазначити, що наявність анамнезу ГПМК у 21 раз збільшує вірогідність вищої частоти загострень ХОЗЛ: ВШ = 21,729; 95,0% ДІ [1,297–364,057],  $p = 0,032$ .

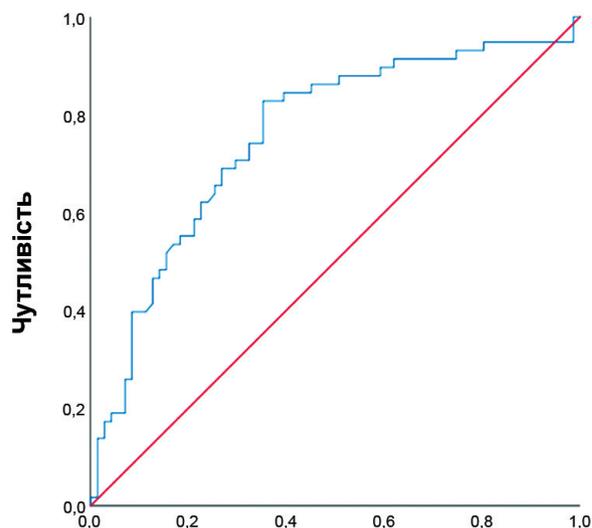
Вищі значення ОФВ<sub>1</sub> на момент огляду асоційовані зі сприятливішим перебігом ХОЗЛ: ВШ = 0,924; 95,0% ДІ [0,885–0,964],  $p < 0,001$ .

Порівняно з пацієнтами, які мають ТТ варіант поліморфізму гена *ERHX1*, у пацієнтів із варіантом ТС відзначають у 2 рази вищий шанс частіших загострень ХОЗЛ, ВШ = 2,220; 95,0% ДІ [1,007–4,893],  $p = 0,048$ , а в пацієнтів із варіантом СС – у 9 разів, ВШ = 9,038; 95,0% ДІ [2,567–31,830],  $p = 0,011$ .

За отриманими результатами було розроблено модель прогнозування перебігу ХОЗЛ із частими загостреннями в пацієнтів із супутньою ІХС: ХОЗЛ із частими загостреннями =  $2,127 + [0,113 \times \text{тривалість ХОЗЛ, роки}] + [1,437, \text{якщо ІХС ФК 2}] + [3,079, \text{якщо є анамнез ГПМК}] - [0,079 \times \text{ОФВ}_1, \%] + [1,140, \text{якщо ТС варіант } ERHX1, \text{ або } 2,569, \text{якщо СС варіант } ERHX1]$ .

Пояснення:

1. Базове значення – 2,127.
2. До базового значення додається:
  - 0,113 за кожен рік тривалості ХОЗЛ;
  - 1,437, якщо в пацієнта є ІХС ФК 2 (при іншому значенні ФК додається 0);
  - 3,079, якщо в анамнезі є ГПМК.



1 – Специфічність

Діагональні сегменти утворені стяжками

**ROC-крива розробленої моделі**

3. Від прогнозу віднімається добуток 0,079 та ОФВ<sub>1</sub>, %.  
4. Врахування генотипу пацієнта за поліморфізмом гена *ERHX1*, додається:

- 1,140, якщо ТС варіант;
- 2,569, якщо СС варіант;
- 0, якщо ТТ варіант.

Можна прогнозувати тяжкий перебіг ХОЗЛ, якщо значення, отримане в результаті підрахунків за формулою, буде  $\geq 2,16$ .

Побудовано ROC-криву розробленої моделі (рисунок). Розраховано AUC = 0,756; 95,0% ДІ [0,671–0,842],  $p < 0,001$ . Граничне значення моделі становить 2,16, за якого чутливість – 74,1%, специфічність – 67,6%.

У дослідженні отримано дані, згідно з якими перебіг ХОЗЛ із частими загостреннями в пацієнтів, які страждають на ІХС, асоціюється з певними варіантами поліморфізмів гена *ERHX1*. Це узгоджується з даними A. Tumurbaatar et al. (2020), відповідно до яких певні варіанти поліморфізму гена *ERHX1* можуть призводити до підвищення ризиків ХОЗЛ серед населення Монголії [32]. Систематичні огляди та метааналізи, проведені Q. Yang et al. (2023), дозволили дійти висновку, що алель С в *ERHX1* rs1051740 серед азійських популяцій і генотип СС серед європейської раси можуть бути факторами ризику розвитку ХОЗЛ [27].

Отримані дані підтверджують, що поліморфізм гена *ERHX1* є значним предиктором частих загострень ХОЗЛ. Пацієнти з генотипом СС мають у 9 разів вищу ймовірність частих загострень, що вказує на необхідність генетичного тестування у групах ризику. Крім того, виявлено, що високі рівні ХС ЛПВЩ асоціюються з несприятливим перебігом ХОЗЛ. У дослідженні T. Shirahata et al. (2022) в пацієнтів із ХОЗЛ було виявлено зв'язок між ХС ЛПВЩ та всіма дослідженнями м'язів тулуба, їхньою щільністю та загальними енергетичними витратами, на основі чого дослідники зробили висновки, що рівень ХС ЛПВЩ є потенційним біомар-

кером об'ємів і функції м'язів тулуба, а також спільних енерговитрат пацієнтів із ХОЗЛ [33].

Розроблена модель прогнозування перебігу ХОЗЛ на основі оцінювання клінічних, анамнестичних, функціональних і генетичних показників демонструє високий рівень прогностичної точності (AUC = 0,756), що робить її перспективною для використання у клінічній практиці. Ця модель допомагає виявляти пацієнтів із високим ризиком частих загострень ХОЗЛ, що страждають на ІХС, та своєчасно вживати превентивних заходів.

Дослідження має певні обмеження, зокрема невелику вибірку пацієнтів і проведення його в одному центрі, що може впливати на можливість узагальнення отриманих результатів. Для перевірки висновків необхідні подальші багаточентрові дослідження, які включають більш різноманітну популяцію. Перспективним напрямком є оцінювання застосовності отриманих даних

на інших групах пацієнтів, характеристики яких можуть відрізнятися від тих, що були включені в початкове дослідження.

## ВИСНОВКИ

1. Часті загострення ХОЗЛ достовірно асоціюються з тривалістю захворювання, наявністю ГПМК в анамнезі, генетичними поліморфізмами гена *EPHX1* та високими рівнями ХС ЛПВЩ.

2. Розроблена модель прогнозування перебігу ХОЗЛ дозволяє з високою точністю визначати пацієнтів із ризиком частих загострень, що сприяє підвищенню якості їх лікування та профілактики ускладнень.

3. Подальші дослідження мають включати більш різноманітну вибірку пацієнтів для вивчення впливу інших потенційних факторів ризику та верифікації розробленої прогностичної моделі.

## Відомості про авторів

**Гріднев Олексій Євгенійович** – ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків; тел.: (0573) 73-90-32. E-mail: alex.gridnyev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4716-3520

**Антонова Інна Володимирівна** – ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків; тел.: (066) 804-17-99. E-mail: Mrsinna39@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2426-8998

## Information about the authors

**Gridnyev Oleksiy Ye.** – GI “L. T. Malaya Therapy National Institute of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (0573) 73-90-32. E-mail: alex.gridnyev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4716-3520

**Antonova Inna V.** – GI “L. T. Malaya Therapy National Institute of NAMS of Ukraine”, Kharkiv; tel.: (066) 804-17-99. E-mail: Mrsinna39@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2426-8998

## ПОСИЛАННЯ

- Halpin DMG. Mortality of patients with COPD. *Expert Rev Respir Med.* 2024;18(6):381-95. doi: 10.1080/17476348.2024.2375416.
- Roversi S, Fabbri LM. Lung and heart interaction: chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. *G Ital Cardiol (Rome).* 2018;19(3):153-60. doi: 10.1714/2883.29073.
- Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):631-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6.
- Meng K, Zhang X, Liu W, Xu Z, Xie B, Dai H. Prevalence and impact of chronic obstructive pulmonary disease in ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis of 18 million patients. *COPD.* 2024;19:2333-45. doi: 10.2147/COPD.S474223.
- Mariniello DF, D'Agnano V, Cennamo D, Conte S, Quaricio G, Notizia L, et al. Comorbidities in COPD: Current and future treatment challenges. *J Clin Med.* 2024;13(3):743. doi: 10.3390/jcm13030743.
- Xu J, Zeng Q, Li S, Su Q, Fan H. Inflammation mechanism and research progress of COPD. *Front Immunol.* 2024;15:1404615. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404615.
- Muñoz MA, Ruiz-Esteban P, Doménech Del Río A, Valdivielso P, Sánchez Chaparro MÁ, et al. The effect of pulmonary rehabilitation on cardiovascular risk, oxidative stress and systemic inflammation in patients with COPD. *Respir Med.* 2024;232:107740. doi: 10.1016/j.rmed.2024.107740.
- Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis.* 2020;12(5):2791-802. doi: 10.21037/jtd.2020.03.60.
- He X, Lin X, He B, Xu H, Suo Z, Zhang H. Association between oxidative balance score and frailty in chronic obstructive pulmonary disease. *Heliyon.* 2024;10(4):e25750. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25750.
- Pokharel MD, Garcia-Flores A, Marciano D, Franco MC, Fineman JR, Aggarwal S, et al. Mitochondrial network dynamics in pulmonary disease: Bridging the gap between inflammation, oxidative stress, and bioenergetics. *Redox Biol.* 2024;70:103049. doi: 10.1016/j.redox.2024.103049.
- Xiang Y, Luo X. Extrapulmonary comorbidities associated with chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:567-78. doi: 10.2147/COPD.S447739.
- Martin R, Nora M, Anna L, Olivia P, Leif B, Gunilla W-T, et al. Altered hypoxia-induced cellular responses and inflammatory profile in lung fibroblasts from COPD patients compared to control subjects. *Respir Res.* 2024;25(1):282. doi: 10.1186/s12931-024-02907-x.
- Pignatti P, Visca D, Zappa M, Zampogna E, Saderi L, Sotgiu G, et al. Monitoring COPD patients: Systemic and bronchial eosinophilic inflammation in a 2-year follow-up. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):247. doi: 10.1186/s12890-024-03062-1.
- Song Y, Bai X-M, Ma J. The association of systemic immune-inflammation index with lung function, risk of COPD and COPD severity: A population-based study. *PLoS One.* 2024;19(6):e0303286. doi: 10.1371/journal.pone.0303286.
- Yue XA, Sheng Y, Li J. Effects of pulmonary rehabilitation on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Am J Clin Exp Immunol.* 2024;13(1):1-11. doi: 10.62347/ZHGD4216.
- Du D, Zhang G, Xu D, Liu L, Hu X, Zeng T, et al. Association between systemic inflammatory markers and chronic obstructive pulmonary disease: A population-based study. *Heliyon.* 2024;10(10):e31524. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31524.
- Wu J, Meng W, Ma Y, Zhao Z, Xiong R, Wang J, et al. Early smoking lead to worse prognosis of COPD patients: A real world study. *Respir Res.* 2024;25(1):140. doi: 10.1186/s12931-024-02760-y.
- Congleton J. Investing in COPD: biologics or smoking cessation and pulmonary rehabilitation? *Drug Ther Bull.* 2024;62(7):98. doi: 10.1136/dtb.2024.000005.
- Wang Z, Qiu Y, Ji X, Dong L. Effects of smoking cessation on individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2024;12:1433269. doi: 10.3389/fpubh.2024.1433269.
- Easter M, Bollenbecker S, Barnes JW, Krick S. Targeting aging pathways in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6924. doi: 10.3390/ijms21186924.
- Backman H. 10 pack-years of smoking: not the magic number for COPD risk and prognosis. *Eur Respir J.* 2024;64(3):2401230. doi: 10.1183/13993003.01230-2024.
- Çolak Y, Løkke A, Marott JL, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG, et al. Low smoking exposure and development

- and prognosis of COPD over four decades: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2024;64(3):2400314. doi: 10.1183/13993003.00314-2024.
23. Fekete M, Horvath A, Santa B, Abonyi-Toth Z, Tomisa G, Szollosi GJ, et al. Analysis of COPD: Distinguishing characteristics and management of smoking vs never smoking patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:2671-88. doi: 10.2147/COPD.S484664.
24. Abozid H, Patel J, Burney P, Hartl S, Breyer-Kohansal R, Mortimer K, et al. Prevalence of chronic cough, its risk factors and population attributable risk in the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: A multinational cross-sectional study. *EClin Med.* 2024;68:102423. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102423.
25. Knox-Brown B, Patel J, Potts J, Ahmed R, Aquart-Stewart A, Cherkaski HH, et al. Small airways obstruction and its risk factors in the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: A multinational cross-sectional study. *Lancet Glob Health.* 2023;11(1):e69-82. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00456-9.
26. Yang X, Chung KF, Huang K. Worldwide prevalence, risk factors and burden of chronic cough in the general population: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2023;15(4):2300-13. doi: 10.21037/jtd-22-1435.
27. Yang Q, Huang W, Yin D, Zhang L, Gao Y, Tong J, et al. EPHX1 and GSTP1 polymorphisms are associated with COPD risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Genet.* 2023;14:1128985. doi: 10.3389/fgene.2023.1128985.
28. Hurst JR, Skolnik N, Hansen GJ, Anzueto A, Donaldson GC, Dransfield MT, et al. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med.* 2020;73:1-6. doi: 10.1016/j.ejim.2019.12.014.
29. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, Crim C, et al. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J.* May 2013;41(5):1017-22. doi: 10.1183/09031936.00087312.
30. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. In: A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):51-7. doi: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
31. World Health Organization. Global health estimates: Leading causes of death [Internet]. Geneva: WHO; 2025. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
32. Tumurbaatar A, Dashtseren I, Jav S, Ganbold C. Polymorphisms for epoxide hydrolase, glutathione transferase and genetic susceptibility to COPD. *Eur Respiratory J.* 2020;56(64):3325. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.3325.
33. Shirahata T, Sato H, Yogi S, Inoue K, Niitsu M, Miyazawa H, et al. Possible association of high-density lipoprotein cholesterol levels with trunk muscle deficits and decrease in energy expenditure in patients with or at risk for COPD: A pilot study. *Respir Investig.* 2022;60(5):720-4. doi: 10.1016/j.resinv.2022.06.005.

*Стаття надійшла до редакції 14.03.2025. – Дата першого рішення 19.03.2025. – Стаття подана до друку 18.04.2025*

# Оцінка ефективності та безпеки комбінованого препарату рослинного походження у жінок із локалізованими інфекціями сечовивідних шляхів

С. В. Кушніренко, Л. М. Савицька, С. О. Ротова, Т. Б. Бевзенко

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

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) охоплюють широкий спектр клінічних та патологічних станів, що уражають різні відділи сечової системи. Існують різноманітні системи класифікації ІСШ. З метою підвищення узгодженості в клінічній практиці та формування цілісної концепції клінічних проявів ІСШ робоча група з підготовки рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU) у 2025 році запропонувала нову класифікаційну схему. У ній вже не використовуються терміни «ускладнені» та «неускладнені» ІСШ, натомість акцентується увага на відмінностях між локалізованими й системними ІСШ, які визначаються за клінічними ознаками та симптомами. Настанови EAU 2025 року рекомендують консультувати пацієнток щодо можливості використання підходу, що передбачає обмежене застосування антибіотиків для лікування та профілактики гострого й рецидивуючого циститу. Пацієнтки мають бути поінформовані про рівень доказовості різних терапевтичних підходів, включно з терапією без застосування антибіотиків як альтернативою в негеріатричних пацієнтів, зі спільним прийняттям рішень між лікарем і пацієнтом.

**Мета дослідження:** вивчення лікувального потенціалу комбінованого препарату рослинного походження як монотерапії у жінок із симптомними та асимптомними локалізованими ІСШ.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 112 жінок віком від 18 до 65 років (середній вік –  $37,4 \pm 2,1$  року), серед яких 57 пацієнток мали симптомні локалізовані ІСШ, а 55 – асимптомні. Усім пацієнткам призначали комбінований препарат рослинного походження, що містить густий екстракт суміші рідких екстрактів із:

- *Daucus carota* L., fructus (моркви дикої плодів) – 1:1;
- *Humulus lupulus* L., flos (хмелю шишок) – 1:1;
- *Origanum vulgare* L., herba (материнки трави) – 1:1 (у співвідношенні 1:1,4:1, екстрагент – етанол 96% об./об., у перерахунку на 10% вологу – 10,70 мг);
- *Mentha × piperita* L., aetheroleum (олія м'яти перцевої) – 7,46 мг;
- *Abies sibirica* L., aetheroleum (олія ялиці сибірської) – 25,50 мг.

Препарат призначався по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 7 діб. Загальна тривалість дослідження становила 1 місяць. Для оцінки терапевтичної ефективності та переносимості досліджуваного препарату застосовувалися такі методи: збір анамнезу, об'єктивне обстеження, загальний аналіз сечі. Критеріями ефективності були: усунення симптоматики нижніх сечових шляхів (для симптомної локалізованої ІСШ), відсутність маніфестації симптоматики нижніх сечових шляхів (для асимптомної локалізованої ІСШ); нормалізація показників загального аналізу сечі (для симптомної та асимптомної локалізованої ІСШ); кількість пацієнток, які не потребували призначення антибактеріальної терапії (для симптомної та асимптомної локалізованої ІСШ).

**Результати.** Виявлено високу ефективність, безпеку і добру переносимість комбінованого препарату рослинного походження при симптомних локалізованих ІСШ (гострий цистит) у 78,9% пацієнток, помірну – у 8,8%. Потреба в антибактеріальній терапії виникла лише у 12,3% жінок, в яких зберігалася симптоматика нижніх сечових шляхів після 3-ї доби лікування та спостерігалися патологічні зміни в показниках загального аналізу сечі. При асимптомних локалізованих ІСШ висока ефективність лікування відзначена у 83,6% пацієнток, помірну – у 16,4%. Жодна з пацієнток з асимптомною ІСШ не потребувала призначення антибактеріальної терапії, що підтверджує лікувально-профілактичний потенціал комбінованого препарату рослинного походження.

**Висновки.** Комбінований препарат рослинного походження, до складу якого входить густий екстракт, отриманий із суміші рідких екстрактів із *Daucus carota* L., fructus (моркви дикої плодів) (1:1); *Humulus lupulus* L., flos (хмелю шишок) (1:1); *Origanum vulgare* L., herba (материнки трави) (1:1) у співвідношенні 1:1,4:1, екстрагент – етанол 96% об./об. у перерахунку на 10% вологу – 10,70 мг; *Mentha × piperita* L., aetheroleum (олія м'яти перцевої) – 7,46 мг; *Abies sibirica* L., aetheroleum (олія ялиці сибірської) – 25,50 мг), продемонстрував високу ефективність і безпеку в лікуванні симптомних та асимптомних локалізованих ІСШ.

**Ключові слова:** локалізовані інфекції сечовивідних шляхів, гострий цистит, комбінований препарат рослинного походження, жінки.

## Evaluation of the efficacy and safety of a plant-derived combination drug in women with localized urinary tract infections

S. V. Kushnirenko, L. M. Savytska, S. O. Rotova, T. B. Bevzenko

Urinary tract infections (UTIs) encompass a wide range of clinical and pathological conditions affecting different parts of the urinary system. There are different classification systems for UTIs. In order to improve consistency in clinical practice and to develop a holistic concept of the clinical manifestations of UTIs, the European Association of Urologists (EAU) 2025 Guidelines Working

Group has proposed a new classification scheme. It does not use the terms “complicated” and “uncomplicated” UTIs. The emphasis is on the differences between localised and systemic UTIs, which are defined by clinical signs and symptoms. The 2025 EAU Guidelines recommend to consult the patients about the possibility of limited antibiotic use approach for the treatment and prevention of acute and recurrent cystitis. Patients should be fully informed about the evidence level for the different approaches, including non-antibiotic therapy as an alternative in non-geriatric patients, with shared decision-making between the physician and patient.

**The objective:** to study the therapeutic potential of a plant-derived combination drug as monotherapy in women with symptomatic and asymptomatic localised UTIs.

**Materials and methods.** The study included 112 female patients aged 18 to 65 years (average age is  $37.4 \pm 2.1$  years). Among them 57 patients had symptomatic localised UTIs and 55 patients – asymptomatic localised UTIs. All patients were prescribed a plant-derived combination drug containing a thick extract of a mixture of liquid extracts:

– *Daucus carota* L., fructus (wild fruit carrots) – 1:1;

– *Humulus lupulus* L., flos (hops cone) – 1:1;

– *Origanum vulgare* L., herba (herb mother) – 1:1 (in ratio 1:1.4:1, extractant – ethanol 96% v/v, calculated on 10% moisture – 10.70 mg);

– *Mentha × piperita* L., aetheroleum (oilium pepper mint) – 7.46 mg;

– *Abies sibirica* L., aetheroleum (Siberian egg oil) – 25.50 mg.

The drug was prescribed 1 capsule 3 times a day for 7 days. The total duration of the study was 1 month. To assess the therapeutic efficacy and tolerability of the study drug, patients were examined using the following methods: history taking, objective examination, general urine analysis. Efficacy criteria: elimination of lower urinary tract symptoms (for symptomatic localised UTI), absence of lower urinary tract symptoms (for asymptomatic localised UTI); normalization of general urine analysis parameters (for symptomatic and asymptomatic localised UTI); number of patients who did not require antibiotic therapy (for symptomatic and asymptomatic localised UTI).

**Results.** High efficacy, safety and good tolerability of the combined herbal preparation were found in symptomatic localised UTI (acute cystitis) in 78.9% of patients, moderate – in 8.8%. The need for antibacterial therapy was only in 12.3% of patients who retained lower urinary tract symptoms after the 3rd day of treatment and the presence of pathological changes in general urine analysis. In asymptomatic localised UTIs, high treatment effectiveness was in 83.6% of patients, moderate effectiveness – in 16.4%. None of the patient with asymptomatic UTI required antibacterial therapy, which confirms the therapeutic and prophylactic potential of the combined herbal preparation.

**Conclusions.** Plant-derived combination drug which contains thick extract of rare extracts from *Daucus carota* L., fructus (wild fruit carrots) (1:1); *Humulus lupulus* L., flos (hops cone) (1:1); *Origanum vulgare* L., herba (herb mother) (1:1) in ratio 1:1.4:1, extractant – ethanol 96% v/v, calculated on 10% moisture – 10.70 mg; *Mentha × piperita* L., aetheroleum (oilium pepper mint) – 7.46 mg; *Abies sibirica* L., aetheroleum (Siberian egg oil) – 25.50 mg, is an effective and safe agent in the treatment of localised UTIs (symptomatic and asymptomatic).

**Keywords:** localised urinary tract infections, cystitis, plant-derived combination drug, women.

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) охоплюють широкий спектр клінічних і патологічних станів, що уражають різні відділи сечової системи. Кожен із цих станів має характерну епідеміологію, природний перебіг та діагностичні особливості. Точне розмежування є надзвичайно важливим, оскільки воно суттєво впливає на вибір лікування та прогностичні результати захворювання. У зв'язку з цим стандартизована термінологія є критично необхідною для ефективної комунікації.

Існують різні принципи категоризації ІСШ. Найбільш поширеними є класифікації:

- Центрів із контролю та профілактики захворювань (CDC, США);
- Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA);
- Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID);
- Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA, США).

У чинних настановах зазвичай здійснюється поділ ІСШ на неускладнені та ускладнені, іноді з певними модифікаціями. Згідно з цим підходом:

- неускладнені ІСШ виникають у здорових невагітних жінок;
- усі інші випадки ІСШ класифікуються як ускладнені.

Ця класифікація є простою, але характеризується наявністю внутрішніх ризиків, оскільки може суттєво впливати на початкову тактику лікування та ведення пацієнта.

З метою підвищення узгодженості у клінічній практиці та формування цілісної концепції щодо клінічних проявів ІСШ, робоча група з підготовки рекомендацій Європейської асоціації урологів (European Association of Urology – EAU) у 2025 році запропонувала нову класифікаційну схему [1]. У цій схемі більше не використовуються терміни «ускладнені» та «неускладнені» ІСШ. Натомість акцентується увага на відмінностях між локалізованими та системними ІСШ, які визначаються за клінічними ознаками та симптомами (рисунки, табл. 1).

#### Визначення

**1. Локалізована ІСШ** (наприклад, цистит) – інфекція без жодних ознак чи симптомів системного ураження в осіб будь-якої статі.

**2. Системна ІСШ** – інфекція з наявністю ознак і симптомів системної інфекції (з локалізованими симптомами або без них), яка походить із будь-якої ділянки сечової системи, в осіб будь-якої статі.

Згідно з новим визначенням, ІСШ можуть проявлятися як локалізовані (наприклад, цистит) і як системні інфекції (наприклад, пієлонефрит, простатит тощо). Обидва типи можуть супроводжуватися факторами ризику, які підвищують імовірність ускладненого клінічного перебігу та знижують ефективність лікування. Клініцисти мають бути обізнані з такими факторами ризику та враховувати їх у своїй практиці.

Цей підхід дозволяє лікарям чітко розрізняти локалізовану ІСШ, яку зазвичай можна лікувати амбулаторно, та системну ІСШ, що може потребувати забору

Локалізована ІСШ (наприклад, цистит)	Системна ІСШ
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Цистит із типовими симптомами (наприклад, часте сечовипускання<sup>1</sup>, ургентність<sup>2</sup>, надлобковий біль<sup>3</sup>)</li> <li>– Відсутні ознаки/симптоми системної інфекції</li> <li>– Трапляється в осіб будь-якої статі<sup>4</sup></li> <li>– Можуть бути наявні фактори ризику, які слід враховувати</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ІСШ з ознаками/симптомами системної інфекції (наприклад, лихоманка<sup>5</sup>, озноб<sup>6</sup>)</li> <li>– Можуть бути наявні типові локальні симптоми, наприклад, при пієлонефриті<sup>7</sup> або простатиті<sup>8</sup></li> <li>– Можуть бути наявні фактори ризику, які слід враховувати</li> </ul>

**Класифікація ІСШ 2025 р.**

Таблиця 1

**Ознаки й симптоми локалізованої та системної ІСШ**

Локалізована ІСШ	Системна ІСШ
Дизурія (біль, печіння, поколювання)	Лихоманка або гіпотермія
Ургентні позиви до сечовипускання	Озноб, тремтіння
Часте сечовипускання	Делірій (сплутаність свідомості)
Інконтиненція	Гіпотензія (зниження артеріального тиску)
Гнійні виділення з уретри	Тахікардія (прискорене серцебиття)
Тиск або спазми в нижній частині живота	Біль/чутливість у реберно-хребтовому куті

Таблиця 2

**Фактори ризику ІСШ**

Немовлята	Імунокомпрометований стан	Чоловіча стать – Захворювання передміхурової залози
Особі літнього віку або ослаблені пацієнти	Залишковий об'єм сечі після сечовипускання	
Анатомічні або функціональні аномалії сечовивідних шляхів	Неврологічні порушення	Жіноча стать – Вагітність – Пропалс органів малого таза
	Попереднє застосування антибіотиків	
Постійні урологічні катетери	Резистентні мікроорганізми	Недавнє інструментальне втручання
Конкременти в сечовивідних шляхах	Обструкція сечових шляхів	

крові, застосування візуалізаційних методів (наприклад, ультразвукового чи пошарового обстеження), внутрішньовенного антимікробного лікування та госпіталізації.

**Фактори ризику**

Під час лікування ІСШ важливо враховувати фактори ризику, які можуть зумовлювати тяжкий перебіг захворювання або неефективність терапії. До них належать: аномалії сечовивідних шляхів, наявність урологічних катетерів, попереднє лікування антибіотиками, супутні захворювання (цукровий діабет, ниркова недостатність, неврологічні розлади). Ці фактори суттєво впливають на прогноз ІСШ. Важливо зазначити, що в оновленій класифікації чоловіча стать не вважається фактором ризику, оскільки сучасна наукова література не підтверджує такого зв'язку [1].

Огляд ключових факторів ризику, які слід враховувати у клінічній практиці, продемонстровано в табл. 2. Їх раннє виявлення та усунення сприяє оптимізації лікування пацієнтів і покращенню його результатів. Як локалізовані, так і системні ІСШ можуть супроводжуватися

факторами ризику, які підвищують імовірність ускладненого клінічного перебігу захворювання та здатні знизити ефективність лікування. Лікарі повинні враховувати ці фактори та коригувати лікування за потреби.

Хоча користь від антибіотикотерапії для пацієнтів є очевидною, надмірне та неправильне її використання призводить до зростання стійкості уропатогенних бактерій, що є серйозною загрозою для громадського здоров'я. У стаціонарах до 20–50% призначень антибіотиків є або необґрунтованими, або невідповідними [2–5]. У відповідь на цю проблему була започаткована глобальна ініціатива з впровадження програм антимікробного контролю (Antimicrobial Stewardship – AMS) у системі охорони здоров'я. Її мета – оптимізація клінічних результатів і забезпечення економічно ефективної терапії при мінімізації небажаних наслідків застосування антибіотиків, зокрема інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги (наприклад, *Clostridioides difficile*), токсичності, селекції вірулентних мікроорганізмів і появи резистентних штамів бактерій.

У настановах EAU 2025 року рекомендується: **консультуйте пацієнок щодо можливості обмеженого застосування антибіотиків для лікування та профілактики гострого й рецидивуючого циститу. Пацієнтки мають бути повністю поінформовані про рівень доказовості різних підходів.**

**Використовуйте неантибіотикотерапію як альтернативу антибіотикотерапії у негеріатричних пацієнтів. Спільне прийняття рішень між лікарем і пацієнтом є дуже важливим [1, 6–8].**

Питання використання неантибактеріальних заходів для лікування локалізованих ІСШ актуалізує потребу в подальших клінічних дослідженнях, які можуть забезпечити якісну доказову базу для майбутніх настанов і стати орієнтиром у повсякденній клінічній практиці. З цією метою доцільним і патогенетично обґрунтованим є застосування комбінованого препарату рослинного походження, до складу якого входить густий екстракт, отриманий із суміші екстрактів рідких із:

- *Daucus carota* L., fructus (моркви дикої плодів) (1:1);
- *Humulus lupulus* L., flos (хмелю шишок) (1:1);
- *Origanum vulgare* L., herba (материнки трави) (1:1) у співвідношенні 1:1,4:1, екстрагент – етанол 96% об./об., у перерахунку на 10% вологу – 10,70 мг;
- *Mentha × piperita* L., aetheroleum (олія м'яти перцевої) – 7,46 мг;
- *Abies sibirica* L., aetheroleum (олія ялиці сибірської) – 25,50 мг, згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України [9].

Цей комбінований препарат демонструє протизапальний ефект на рівні нирок і сечовивідних шляхів, може створювати захисний колоїд у сечі, посилює кровотік у нирках та печінці, чинить вплив на тонус гладкої мускулатури верхніх сечовивідних шляхів і жовчного міхура, нормалізуючи його, а також виявляє антибактеріальний, діуретичний та жовчогінний ефект. Комбінований препарат рослинного походження може підвищувати екскрецію як сечовини, так і хлоридів, а також сприяє виведенню мікролітів із сечового міхура та нирок.

Отже, доцільність та актуальність проведення дослідження, спрямованого на оцінку ефективності та безпеки комбінованого препарату рослинного походження у жінок із локалізованими ІСШ, зумовлена як зазначеними вище властивостями цього препарату, так і потребою в альтернативних методах лікування локалізованих ІСШ.

**Мета дослідження:** вивчення лікувального потенціалу комбінованого препарату рослинного походження як монотерапії у жінок із симптомними та асимптомними локалізованими ІСШ.

Завдання дослідження:

1. Оцінити ефективність і безпеку комбінованого препарату рослинного походження у жінок із симптомними локалізованими ІСШ (гострим циститом) на підставі термінів усунення симптоматики нижніх сечових шляхів, нормалізації показників загального аналізу сечі та потреби в призначенні антибактеріальної терапії.

2. Оцінити ефективність і безпеку комбінованого препарату рослинного походження у жінок з асимп-

томними локалізованими ІСШ на підставі термінів нормалізації показників загального аналізу сечі, необхідності призначення антибактеріальної терапії та відсутності маніфестації симптоматики нижніх сечових шляхів.

3. Порівняти ефективність і безпеку комбінованого препарату рослинного походження у жінок із симптомними та асимптомними локалізованими ІСШ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 112 жінок: 57 пацієнок із симптомними локалізованими ІСШ та 55 учасниць з асимптомними локалізованими ІСШ. Усі пацієнтки перебували на амбулаторному лікуванні в Київській обласній клінічній лікарні (база кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика) у період із квітня 2024 до березня 2025 року. Вік учасниць коливався від 18 до 65 років (середній вік –  $37,4 \pm 2,1$  року). Дослідження проводилося відповідно до вимог Гельсінської декларації та чинних регуляторних вимог до неінтервенційних клінічних випробувань.

Критерії включення в дослідження:

- жінки віком від 18 до 65 років із діагнозом гострий цистит та асимптомна ІСШ;
- підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Розподіл пацієнок на групи здійснювався відповідно до клінічної симптоматики на момент включення в дослідження: наявності або відсутності ургентності, поліакції та дизурії, характерних для гострого циститу.

Критеріями виключення з дослідження були:

- вік < 18 років;
- вагітність, лактація;
- наявність злоякісних новоутворень;
- імуносупресивні стани;
- системна терапія глюкокортикостероїдами, цитостатиками або імунобіологічними препаратами менше ніж за 3 місяці до госпіталізації та скринінгу;
- єдина нирка;
- хронічна хвороба нирок;
- системні ІСШ;
- сечокам'яна хвороба;
- відома підвищена чутливість до компонентів препарату;
- гастрити (за винятком гастритів із секреторною недостатністю), виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки.

Перед початком дослідження отримано дозвіл локального етичного комітету. Усі пацієнтки до і наприкінці дослідження проходили клініко-лабораторне обстеження відповідно до схеми, наведеної в табл. 3.

Усім учасницям призначався комбінований препарат рослинного походження в дозуванні 1 капсула 3 рази на добу протягом 7 діб. Загальна тривалість дослідження становила 1 місяць.

З метою оцінювання терапевтичної ефективності та переносимості досліджуваного препарату проводилося комплексне обстеження, яке включало збір анамнезу, об'єктивне обстеження та загальний аналіз сечі.

Клініко-лабораторне обстеження пацієнта

Вид дослідження	Дні дослідження			
	0	3-тя доба	7-ма доба	1 місяць
Оцінка відповідності пацієнта критеріям включення в дослідження	*			
Наявність письмової згоди пацієнта	*			
Оцінка об'єктивного статусу пацієнта	*	*	*	*
Загальний аналіз сечі	*		*	*
Документування суб'єктивних скарг хворого	*	*	*	*
Фіксація побічних ефектів		протягом лікування		
Оцінка ефективності		*	*	*
Оцінка переносимості		протягом лікування		

Реєстрація даних обстеження пацієнток проводиться за такою схемою:

#### Критерії ефективності:

- усунення симптоматики нижніх сечових шляхів (для симптомної локалізованої ІСШ) або відсутність маніфестації симптоматики нижніх сечових шляхів (для асимптомної локалізованої ІСШ);
- нормалізація показників загального аналізу сечі (для симптомної та асимптомної локалізованої ІСШ);
- відсутність потреби в призначенні антибактеріальної терапії (для симптомної та асимптомної локалізованої ІСШ).

Оцінку ефективності лікування пацієнток із симптомною локалізованою ІСШ (гострим циститом) проводили за допомогою шкали:

- **висока ефективність** – зникнення симптоматики нижніх сечових шляхів на 3-ю добу лікування; нормалізація показників загального аналізу сечі на 7-му добу лікування; відсутність необхідності призначення антибактеріальної терапії;
- **помірна ефективність** – зникнення симптоматики нижніх сечових шляхів на 3-ю добу лікування; відсутність нормалізації показників загального аналізу сечі на 7-му добу лікування; відсутність необхідності призначення антибактеріальної терапії;
- **низька ефективність** – збереження симптоматики нижніх сечових шляхів після 3-ї доби лікування; відсутність нормалізації показників загального аналізу сечі на 7-му добу лікування; необхідність призначення антибактеріальної терапії.

Оцінку ефективності лікування пацієнток з асимптомною ІСШ здійснювали за такою шкалою:

- **висока ефективність** – відсутність симптоматики нижніх сечових шляхів протягом 7-денного курсу лікування та 1-місячного періоду подальшого спостереження; нормалізація показників загального аналізу сечі на 7-му добу лікування; відсутність необхідності призначення антибактеріальної терапії;
- **помірна ефективність** – відсутність симптоматики нижніх сечових шляхів протягом 7-денного курсу лікування та 1-місячного періоду подальшого спостереження; відсутність нормалізації показників загального аналізу сечі на 7-му добу лікування; відсутність необхідності призначення антибактеріальної терапії;

- **низька ефективність** – маніфестація симптоматики нижніх сечових шляхів протягом 7-денного курсу лікування та 1-місячного періоду подальшого спостереження; відсутність нормалізації показників загального аналізу сечі на 7-му добу лікування; необхідність призначення антибактеріальної терапії.

#### Оцінка переносимості

Переносимість препарату оцінювали на основі симптомів та суб'єктивних відчуттів пацієнток та об'єктивних даних, які були отримані під час лікування. Оцінці підлягали динамічні зміни лабораторних показників, а також частота та характер побічних реакцій.

Переносимість препарату оцінювали за допомогою бальної шкали:

- **1 бал** – добре (побічні ефекти не були зафіксовані);
- **2 бали** – задовільно (мали місце незначні побічні ефекти, які не потребували відміни препарату);
- **3 бали** – незадовільно (спостерігався небажаний побічний ефект, який чинив значний негативний вплив на стан хворого і потребував відміни препарату).

Отримані дані щодо ефективності та переносимості оцінювалися за запропонованою у відповідному розділі шкалою, підлягали статистичній обробці та порівнювалися на етапах до початку, під час та після завершення лікування. Результати стали підґрунтям для формування висновків щодо ефективності та безпеки досліджуваного препарату.

Клінічні та лабораторні результати дослідження підлягали статистичній обробці з використанням методів варіаційної статистики: непараметричних статистичних методів і методики бальної оцінки. Для оцінки достовірності отриманих результатів прийнято рівень значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку призначення лікування в пацієнток із симптомною ІСШ (гострий цистит) спостерігалася наявність ургентності та полакіурії (100%), дизурії – у 80,7%. При мікроскопічному дослідженні сечі лейкоцитурія виявлена в 100% пацієнток із симптомною та асимптомною ІСШ, бактеріурія – у 100% хворих із симптомною та 78,2% з асимптомною ІСШ, еритроцитурія в дебюті захворювання – у 14% пацієнток із симптомною та в 7,3% з асимптомною ІСШ (табл. 4).

Симптоматика та показники мікроскопічного дослідження сечі до призначення лікування

Показник	ІСШ (симптомна) (n = 57), абс. число/%	ІСШ (асимптомна) (n = 55), абс. число/%
Ургентність	57/100	-
Дизурія	46/80,7	-
Полакіурія	57/100	-
Мікроскопічне дослідження сечі:		
лейкоцитурія	57/100	55/100
бактеріурія	57/100	43/78,2
еритроцитурія	8/14,0	4/7,3

Таблиця 5

Оцінка ефективності лікування

Оцінка ефективності	ІСШ (симптомна) (n = 57), абс. число/%	ІСШ (асимптомна) (n = 55), абс. число/%
Висока	45/78,9	46/83,6
Помірна	5/8,8	9/16,4
Низька	7/12,3	-

При симптомних ІСШ висока ефективність лікування із застосуванням комбінованого препарату рослинного походження зафіксована в 78,9% пацієток, помірна – у 8,8%. Потреба у призначенні антибактеріальної терапії виникла лише у 12,3% пацієток, в яких зберігалася симптоматика нижніх сечових шляхів після 3-ї доби лікування та спостерігалися патологічні зміни в показниках загального аналізу сечі (табл. 5).

При асимптомних ІСШ високу ефективність лікування зареєстровано у 83,6% пацієток, помірну – у 16,4%. У пацієток із помірною ефективністю симптоматика нижніх сечових шляхів була відсутня як протягом 7-денного курсу лікування, так і впродовж 1-місячного періоду подальшого спостереження. Показники загального аналізу сечі продемонстрували позитивну динаміку, але повністю не нормалізувалися в 9 пацієток на 7-му добу лікування. Лейкоцитурія та бактеріурія зберігалися в 16,4% пацієток.

У жодної пацієтки з асимптомною ІСШ не відбулося маніфестації симптоматики нижніх сечових шляхів протягом 7-денного курсу лікування комбінованим препаратом рослинного походження та 1-місячного періоду подальшого спостереження. Серед 55 пацієток з асимптомними ІСШ жодна не потребувала призначення антибактеріальної терапії, використовуючи лікувальний та профілактичний потенціал комбінованого препарату рослинного походження.

Для порівняння ефективності між групами застосовувався подвійний підхід. Аналіз за допомогою точного тесту Фішера для таблиць спряженості 3 × 2 виявив статистично значущу різницю в розподілі ефективності між симптомними та асимптомними ІСШ ( $p = 0,013$ ). Проте, з огляду на відсутність випадків низької ефективності терапії комбінованим препаратом рослинного походження в групі асимптомних ІСШ, додатково було застосовано метод бальної оцінки (висока ефективність – 3 бали, помірна – 2 бали, низька – 1 бал). Середній бал ефективності у групі з симптомною ІСШ становив  $2,67 \pm 0,69$ , а в групі з асимптомною ІСШ –  $2,84 \pm 0,37$ . При застосуванні непараметричного U-критерію Манна – Уїтні не виявлено статистично значущої різниці

( $p = 0,371$ ) між двома групами. Таким чином, висновки щодо переваг ефективності комбінованого препарату рослинного походження в групі пацієток з асимптомною ІСШ потребують обережної інтерпретації, оскільки розподіл категорій ефективності статистично відрізнявся, порівнюючи з бальною оцінкою.

Комбінований препарат рослинного походження, що містить густий екстракт, отриманий із суміші рідких екстрактів із *Daucus carota* L., fructus (моркви дикої плодів) (1:1); *Humulus lupulus* L., flos (хмелю шишок) (1:1); *Origanum vulgare* L., herba (материнки трави) (1:1) у співвідношенні 1:1,4:1, екстрагент – етанол 96% об./об., у перерахунку на 10% вологу – 10,70 мг; *Mentha × piperita* L., aetheroleum (олія м'яти перцевої) – 7,46 мг; *Abies sibirica* L., aetheroleum (олія ялиці сибірської) – 25,50 мг [9], є ефективним і безпечним засобом лікування симптомних та асимптомних локалізованих ІСШ.

У пацієток не зафіксовано побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, нервової, серцево-судинної та дихальної систем, а також не виявлено змін показників загального і біохімічного аналізів крові. Переносимість комбінованого препарату рослинного походження була задокументована нами як добра. Більшість пацієток також відзначили зручність його застосування.

**На сьогодні деескалація антибактеріальної терапії стала популярною та обґрунтованою не лише для лікування гострого циститу, а й рецидивуючого мікробно-запального процесу в сечовивідних шляхах [10–14].**

## ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження продемонстрували високу ефективність, безпеку і добру переносимість комбінованого препарату рослинного походження при симптомних локалізованих ІСШ (гострий цистит) у 78,9% пацієток, помірна ефективність спостерігалася у 8,8% випадків. Потреба в призначенні антибактеріальної терапії виникла лише у 12,3% пацієток, у яких зберігалася симптоматика нижніх сечових шляхів після 3-ї доби лікування, а також спостерігалися патологічні зміни в показниках загального аналізу сечі.

2. У разі асимптомних локалізованих ІСШ висока ефективність лікування була відзначена у 83,6% пацієнтів, помірна – у 16,4%. Жодна з учасниць дослідження з асимптомною ІСШ не потребувала призначення антибактеріальної терапії, використовуючи лікувальний та профілактичний потенціал комбінованого препарату рослинного походження.

3. Комбінований препарат рослинного походження, що містить густий екстракт, отриманий із суміші екстрактів рідких із *Daucus carota* L., fructus (моркви дикої плодів) (1:1); *Humulus lupulus* L., flos (хмелю шишок) (1:1); *Origanum vulgare* L., herba (материнки трави) (1:1) у співвідношенні 1:1,4:1, екстрагент – етанол 96% об./об., у перерахунку на 10% вологу – 10,70 мг; *Mentha × piperita* L.,

aetheroleum (олія м'яти перцевої) – 7,46 мг; *Abies sibirica* L., aetheroleum (олія ялиці сибірської) – 25,50 мг [9], є ефективним і безпечним засобом для лікування симптомних та асимптомних локалізованих ІСШ.

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

**Джерела фінансування.** Публікація є фрагментом ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії» (державний реєстраційний № 0119U101718).

### Відомості про авторів

**Кущніренко Стелла Вікторівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.  
E-mail: stella-alex@i.ua

ORCID: 0000-0001-5518-7210

**Савицька Любов Миколаївна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.  
E-mail: likar.l.savycka@gmail.com

ORCID: 0009-0005-8875-322X

**Ротова Світлана Олексіївна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.  
E-mail: rotova@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3324-3212

**Бевзенко Тетяна Борисівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.  
E-mail: tanya.bevzenko@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9042-6651

### Information about the authors

**Kushnirenko Stella V.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: stella-alex@i.ua

ORCID: 0000-0001-5518-7210

**Savytska Liubov M.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: likar.l.savycka@gmail.com

ORCID: 0009-0005-8875-322X

**Rotova Svitlana O.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: rotova@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3324-3212

**Bevzenko Tetiana B.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: tanya.bevzenko@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9042-6651

### ПОСИЛАННЯ

- Bonkat G, Kranz J, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Pilatz A, et al. EAU guidelines on urological infections [Internet]. Netherlands: EAU; 2025. 102 p. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections>.
- Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive services task force. *JAMA*. 2019;322(12):1195-205. doi: 10.1001/jama.2019.10060.
- Wang T, Wu G, Wang J, Cui Y, Ma J, Zhu Z, et al. Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):106018. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106018.
- Krzyżaniak N, Forbes C, Clark J, Scott AM, Mar CD, Bakhit M. Antibiotics versus no treatment for asymptomatic bacteriuria in residents of aged care facilities: A systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2022;72(721):e649. doi: 10.3399/BJGP.2022.0059.
- Antonio MEE, Cassandra BGC, Emilianno RJD, Guadalupe OLM, Lilian REA, Teresa TGM, et al. Treatment of asymptomatic bacteriuria in the first 2 months after kidney transplant: A controlled clinical trial. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(5):e13934. doi: 10.1111/tid.13934.
- Parazzini F, Ricci E, Fedele F, Chiaffarino F, Esposito G, Cipriani S. Systematic review of the effect of D-mannose with or without other drugs in the treatment of symptoms of urinary tract infections/cystitis (Review). *Biomed Rep*. 2022;17(2):69. doi: 10.3892/br.2022.1552.
- Van Wietmarschen H, van Steenberghe N, van der Werf E, Baars E. Effectiveness of herbal medicines to prevent and control symptoms of urinary tract infections and to reduce antibiotic use: A literature review. *Integr Med Res*. 2022;11(4):100892. doi: 10.1016/j.imr.2022.100892.
- Gupta V, Mastromarino P, Garg R. Effectiveness of prophylactic oral and/or vaginal probiotic supplementation in the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2024;78(5):1154-61. doi: 10.1093/cid/ciad766.
- State Register of Medicinal Products of Ukraine. Register of Medicinal Products of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine [Internet]. Kyiv; 2024. Available from: <http://www.driz.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=5E7F4C-684D6CF041C2258B18004299EF>.
- Kranz J, Lackner J, Künzel U, Wagenlehner F, Schmidt S. Original article phytotherapy in adults with recurrent uncomplicated cystitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119(20):353-60. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0104.
- Tsiakoulas E, Gravas S, Hadjichristodoulou C, Oikonomou KG, Kyritsi M, Dadouli K, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blinded study of prophylactic cranberries use in women with recurrent uncomplicated cystitis. *World J Urol*. 2024;42(1):27. doi: 10.1007/s00345-023-04741-0.
- Hayward G, Mort S, Hay AD, Moore M, Thomas NPB, Cook J, et al. d-Mannose for prevention of recurrent urinary tract infection among women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2024;184(6):619-28. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.0264.
- Mak Q, Greig J, Dasgupta P, Malde S, Raison N. Bacterial vaccines for the management of recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2024;10(5):761-9. doi: 10.1016/j.euf.2024.04.002.
- Abdullatif VA, Sur RL, Eshaghian E, Gaura KA, Goldman B, Panchatsharam PK, et al. Efficacy of probiotics as prophylaxis for urinary tract infections in premenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2021;13(10):e18843. doi: 10.7759/cureus.18843.

Стаття надійшла до редакції 10.04.2025. – Дата першого рішення 17.04.2025. – Стаття подана до друку 26.05.2025

## РЕДАКЦІЙНИЙ ПРОЦЕС

За науковий зміст рукопису відповідають автори. Журнал залишає за собою право запросити будь-які матеріали, на підставі яких була підготовлена стаття.

Всі рукописи, що надійшли до журналу «Сімейна медицина. Європейські практики» проходять перевірку:

- на плагіат;
- на відповідність загальній стандартній структурі наукових статей та вимогам щодо оформлення наукових публікацій;
- на точність цитування виданих джерел.

Журнал «Сімейна медицина. Європейські практики» застосовує наступні критерії відбору рукописів:

- новизна наданих матеріалів;
- актуальне клінічне значення;
- переконливість підтвердження висновків.

Головний редактор оцінює наукове значення та визначає терміни публікації статей.

Отримані рукописи протягом кількох днів підлягають експертизі для оцінки актуальності та важливості наукового матеріалу, чіткості викладення і релевантності для аудиторії журналу. Автори отримують повідомлення про отримання рукопису електронною поштою.

У тих випадках, коли необхідні окремі зміни, у повідомленні автору пропонується доопрацювати рукопис.

Всі рукописи розглядаються як конфіденційні документи і редактори не розкривають інформацію третім особам.

Всі рукописи рецензуються. Остаточне рішення про прийняття або відхилення статті ухвалює головний редактор або інші редактори, затверджені головним редактором. Редакція інформує автора про ухвалене рішення.

Виправлений авторами та перероблений варіант рукопису, погоджений з рецензентами, вважається остаточним і підписується рецензентами та авторами «до друку», після чого зміни тексту, малюнків або таблиць не дозволяються.

Процес розгляду рукопису від подання до рішення про публікацію може тривати до 3 місяців (включно з рецензуванням).

Прийнятому до друку рукопису додається цифровий ідентифікатор (Digital Objective Identifier, DOI). Редакція здійснює цифрову обробку матеріалів (конверсія у PDF, XML тощо).

## РЕЦЕНЗУВАННЯ

Всі статті, що надійшли до журналу, підлягають обов'язковому рецензуванню, яке виконується за принципом «подвійного сліпого», коли особи рецензентів і авторів не розкриваються (double-blind peer review).

Автори можуть пропонувати кандидатури незалежних рецензентів для оцінки свого рукопису, а також просити виключити із списку рецензентів не більше двох вчених або/чи наукових установ. Редколегія з розумінням ставиться до таких бажань, проте рішення залишає за собою. Рукописи направляються на рецензію не менш як двом зовнішнім експертам відповідної галузі.

У своїй роботі рецензенти, редактор і редакційна колегія керуються принципами конфіденційності. Рецензенти не розкривають свою особу авторам або іншим колегам при проведенні рецензування. Журнал

категорично не схвалює спроб авторів ідентифікувати рецензентів і впливати на них.

Рецензенти повинні зберігати позитивне та неупереджене, але критичне ставлення до оцінки рукописів. Некодективні та образливі вислови не допускаються. Наскільки це можливо, негативний звіт повинен пояснити авторам недоліки їхнього рукопису, щоб вони могли зрозуміти причини рішення про переробку або відмову від публікації.

У випадку позитивного результату рецензування, рукопис направляється у редакцію для подальшої обробки та публікації. У випадку необхідності переробки рукопису автору направляється рецензія разом із усіма зауваженнями та побажаннями рецензентів. Перероблений варіант рукопису відправляється на повторне рецензування. У випадку негативного результату рецензування автору направляється рецензія з поясненням причин відмови. Рукопис автору не повертається.

# Валідація українського опитувальника «Оцінка готовності пацієнок до проходження скринінгу раку молочної залози та раку шийки матки»

**Н. В. Понзель**

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Активні воєнні дії в Україні суттєво вплинули на систему охорони здоров'я, зокрема на процес проходження онкологічного скринінгу. Війна призвела до руйнування інфраструктури, дефіциту медичних фахівців і зменшення доступу до медичних послуг, що ускладнило своєчасну діагностику та лікування онкозахворювань. Жінки в умовах війни стикаються з низкою бар'єрів, зокрема фінансовими, психологічними, соціальними та організаційними, що призводить до зниження рівня скринінгового охоплення щодо раку молочної залози (РМЗ) та раку шийки матки (РШМ). **Мета дослідження:** розробка та валідація опитувальника «Оцінка готовності пацієнок до проходження скринінгу раку молочної залози та раку шийки матки», що дозволяє ідентифікувати фактори, які впливають на готовність українських жінок до проходження обстежень.

**Матеріали та методи.** Прототипом для створення опитувальника став розроблений та валідизований опитувальник оцінки готовності до скринінгу найпоширеніших захворювань у практиці сімейного лікаря, розроблений І. В. Шушман та співавт. Процес валідації включав кілька етапів:

- культурна адаптація опитувальника, що передбачала експертний переклад і лінгвістичне узгодження;
- оцінка валідності вмісту за участі незалежних експертів із розрахунком показників співвідношення (CVR) та індексу валідності (CVI);
- оцінка зовнішньої валідності, яка враховувала важливість питань для представниць цільової групи.

**Результати.** Опитувальник «Оцінка готовності пацієнок до проходження скринінгу раку молочної залози та раку шийки матки» створено на основі адаптованої версії валідизованої анкети. На якісному етапі внутрішньої валідації опитувальника 10 експертів здійснили його адаптацію до культурних і соціальних норм, запропонували доповнення та внесли корективи. Кількісний етап передбачав експертну оцінку значущості та зрозумілості кожного пункту з подальшим обчисленням CVR та CVI. Зовнішню валідність оцінювали шляхом анкетування 10 жінок віком 21–74 років, які визначали важливість питань за 5-бальною шкалою, що дозволило розрахувати індекс оцінки впливу зазначених пунктів. Після завершення усіх етапів валідації була створена фінальна версія анкети, готова до практичного використання.

**Висновки.** Опитувальник «Оцінка готовності пацієнок до проходження скринінгу раку молочної залози та раку шийки матки» є валідним і надійним інструментом для наукових досліджень із вивчення готовності жінок до участі у скринінгу РМЗ та РШМ та виявлення бар'єрів, що перешкоджають цьому процесу.

**Ключові слова:** скринінг, медична допомога під час війни, рак шийки матки, рак молочної залози, сімейна медицина.

## Validation of the Ukrainian questionnaire “Assessment of Patient Readiness for Breast and Cervical Cancer Screening”

**N. I. Ponzel**

Active military operations in Ukraine have significantly affected the healthcare system, in particular the process of cancer screening. The war has led to the destruction of infrastructure, a shortage of medical professionals and the reduced access to medical services, which has complicated the timely diagnosis and treatment of cancer. Women in wartime face a number of barriers, including financial, psychological, social and organizational, which leads to a decreased level of screening coverage for breast cancer (BC) and cervical cancer (CC).

**The objective:** to develop and perform validation of the questionnaire “Assessment of Patient Readiness for Breast and Cervical Cancer Screening”, which allows to identify the factors that influence the readiness of Ukrainian women to undergo examinations.

**Materials and methods.** The prototype for the questionnaire was the developed and validated questionnaire for assessing readiness for screening of the most common diseases in the practice of a family doctor, developed by Shushman et al. The validation process included several stages:

- a cultural adaptation of the questionnaire, which included expert translation and linguistic coordination;
- an assessment of content validity with the participation of independent experts with the calculation of conversion rate (CVR) and content validity index (CVI);
- an assessment of external validity, which took into account the importance of the questions for representatives of the target group.

**Results.** The questionnaire “Assessment of patient readiness for screening for breast and cervical cancer” was created based on an adapted version of the validated questionnaire. At the qualitative stage of internal validation of the questionnaire, 10 experts adapted it to the cultural and social norms, suggested additions and made adjustments. The quantitative stage involved expert assessment of the significance and clarity of each item, followed by calculation of CVR and CVI. An external

validity was assessed by surveying 10 women aged 21–74 years, who rated the importance of the items on a 5-point scale, which allowed to calculate the impact assessment index for the items. After completing all validation stages, a final version of the questionnaire was created, ready for practical use.

**Conclusions.** The questionnaire “Assessment of Patient Readiness for Breast and Cervical Cancer Screening” is a valid and reliable tool for scientific research to study women’s readiness to participate in BC and CC screening and identify barriers to this process.

**Keywords:** screening, medical care during war, cervical cancer, breast cancer, family medicine.

Активні воєнні дії в Україні впродовж останніх двох років змусили мільйони українських жінок покинути свої домівки [1]. Значна частина з них вимушено опинилася в умовах, де тривалий стрес, соціальні й економічні проблеми зміщують вектор пріоритетності з профілактики захворювань і подовження тривалості життя на розв’язання нагальних побутових питань [2, 3].

Війни та збройні конфлікти суттєво впливають на систему охорони здоров’я, зокрема на проведення онкологічного скринінгу. Зміна місця проживання, руйнування інфраструктури охорони здоров’я, відтік медичних працівників і відсутність державних програм профілактики призводять до зниження загального рівня скринінгу онкологічних захворювань [4, 5]. Люди, які проживають у зонах збройних конфліктів, частіше хворіють на рак молочної залози (РМЗ) та рак шийки матки (РШМ), особливо жінки із сільських і прифронтових територій [4, 6–8].

Підвищення рівня захворюваності на РШМ відзначалося під час війни у В’єтнамі, а на РМЗ – на території колишньої Югославії. У післявоєнний період у Хорватії спостерігалось зростання захворюваності на рак шлунка та рак яєчок. В Іраку рівень смертності від онкологічних захворювань зростав у середньому на 4,9 випадку на 100 000 населення щороку, що еквівалентно підвищенню смертності на 50% із 2001–2002 рр. до періоду 2003–2010 рр., який охоплює довоєнний період і роки збройного конфлікту відповідно [6].

Відсутність своєчасної діагностики та лікування призводить до зростання кількості випадків онкологічних захворювань, виявлених на пізніх стадіях [9, 10]. Зокрема, навіть чотиримісячна затримка в лікуванні може спричинити тисячі додаткових смертей у майбутньому [11]. Існує дослідження, в якому зазначено, що внутрішньо переміщені особи (ВПО) часто мають менший правовий та соціальний захист, ніж ті, хто виїхав за межі країни, та характеризуються вищим рівнем смертності від усіх причин [12].

Ситуацію в Україні додатково ускладнює відсутність державних організованих програм онкологічного скринінгу [13, 14]. До війни були спроби запровадити деякі скринінгові обстеження, але охоплення ними населення було нерівномірним, що негативно впливало на ранню діагностику захворювань, зокрема РМЗ та РШМ [15].

Згідно з даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на РМЗ та РШМ має тенденцію до зростання. Один із чотирьох випадків РМЗ виявляється на пізніх стадіях, коли лікування є малоефективним та високотравматичним. Приблизно 17% випадків смертності серед жінок репродуктивного віку пов’язані з РШМ. Значна частина пацієток із РШМ та РМЗ (68–75%) є жінками працездатного віку, що зумовлює соціальні та економічні втрати [16].

Крос-секційне дослідження, яке включало опитування українських лікарів, виявило основні фактори, що впливають на рівень скринінгу РМЗ в жінок [11]. Серед них:

- низький рівень обізнаності жінок;
- недостатня кількість обладнання та ресурсів у медичних закладах;
- відсутність організованих програм скринінгу на державному рівні;
- фінансові труднощі, що обмежують доступ до якісної діагностики, особливо серед вразливих груп населення;
- культурні та психологічні бар’єри, включно зі страхом перед діагнозом і недостатньою підтримкою з боку сім’ї;
- вплив війни, який ускладнює не лише процес скринінгу, а й лікування, погіршуючи показники виживаності [17].

Враховуючи значний вплив поведінки пацієток на частоту скринінгу, робоча група кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету № 2 Ужгородського національного університету вирішила розробити стратегію підвищення мотивації жінок до проходження рекомендованого скринінгу РШМ та РМЗ. Першим етапом цієї стратегії стало створення опитувальника, результати якого дозволять розробити інтервенції, спрямовані на збільшення кількості звернень для скринінгу РМЗ та РШМ.

Процес валідації опитувальника дозволяє оцінити його здатність вимірювати визначені показники відповідно до поставлених цілей, а також забезпечити узгодженість і надійність отриманих даних, що підвищує їх достовірність. Використання невалідованих опитувальників може призводити до отримання ненадійних даних, що, своєю чергою, здатне негативно впливати на результати досліджень та ефективність майбутніх інтервенцій, побудованих на основі таких даних [18].

**Мета дослідження:** розробка та валідація опитувальника «Оцінка готовності пацієток до проходження скринінгу раку молочної залози та раку шийки матки», що дозволяє ідентифікувати фактори, які впливають на готовність українських жінок до проходження обстежень.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Валідація опитувальника проводилася відповідно до загальноприйнятих стандартів розробки цих інструментів для збору даних [19–21]. Прототипом для дослідження став розроблений і валідований опитувальник готовності до скринінгу найпоширеніших захворювань у практиці сімейного лікаря за авторством І. В. Шушман та спіавт. Основні етапи валідації включали:

1. Створення та культурна валідація опитувальника.

Перший етап валідації будь-якої анкети включає мовну та культурну адаптацію. У разі потреби перекладу анкети з іншої мови, на цьому етапі мають бути виконані

такі пункти: переклад (прямий і зворотний) двома експертами – носіями української та які володіють мовою, з якої відбувається переклад, на рівні вище середнього.

Після цього україномовну версію анкети має бути перекладено зворотню двома носіями мови оригіналу, які вільно володіють українською мовою. Після порівняння обох версій, консенсусного обговорення та внесення граматичних і лінгвістичних уточнень, експертами створюється остаточна україномовна версія.

### 2. Оцінка валідності вмісту (Content validity).

Проходить у 2 етапи: якісний та кількісний. Якісний передбачає оцінювання незалежними експертами питань опитувальника на інформативність і коректність та, за потреби, внесення доповнень і зауважень.

Кількісний етап проводиться шляхом визначення 2 показників: співвідношення валідності вмісту (Content validity ratio – CVR) та індексу валідності вмісту (Content validity index – CVI).

Для розрахунку CVR експертам пропонується оцінити, наскільки корисним для дослідження є кожен із пунктів опитувальника за шкалою Лікерта від 1 до 3, де 1 – не є визначальним, 2 – є корисним, але не визначальним, 3 – є визначальним. На основі отриманих даних для кожного пункту розраховувався показник CVR за формулою:  $CVR = (N_e - (N/2)) / (N/2)$ , де N – загальна кількість експертів;  $N_e$  – кількість експертів, які оцінили пункт як визначальний.

Достатнім значенням за участі 10 експертів вважається  $CVR \geq 0,62$ ; за участі 15 –  $CVR \geq 0,49$ ; за участі 20 –  $CVR \geq 0,42$  ( $p < 0,05$ ) [22, 23].

Розрахунок CVI проводиться за 4-бальною шкалою Лікерта. Для цього експертам пропонується відповідати на запитання: «Будь ласка, оцініть за 4-бальною шкалою, наскільки кожен пункт відповідає меті дослідження та є зрозумілим для респондента?». CVI розраховується за формулою:  $CVI = P/P_e$ , де P – кількість експертів, які оцінили пункт як визначальний (3–4 бали);  $P_e$  – загальна кількість експертів.

$CVI > 0,79$  вважається достатнім для включення пункту в опитувальник [24].

### 3. Оцінка зовнішньої валідності (External validity).

На цьому етапі пацієнти з цільової групи оцінюють важливість кожного питання за 5-бальною шкалою Лікерта (1 – зовсім не важливо, 5 – дуже важливо).

На основі результатів обчислювали показник впливу пункту (Item impact score – IIS) за формулою:  $IIS = M/M_e$ , де M – відсоток респондентів, які оцінили важливість запитання на 4–5 балів;  $M_e$  – середній бал усіх оцінок запитання.

Критерій достатньої зовнішньої валідності –  $IIS \geq 1,5$ . У разі  $IIS < 1,5$  зовнішня валідність вважається недостатньою, тому пункт підлягає виключенню або переформулюванню з повторною оцінкою зовнішньої валідності [24, 25].

### 4. Оцінка надійності опитувальника.

Є завершальним етапом, який проводиться з метою оцінювання, наскільки стійким є результат опитування. Для оцінки надійності будь-якого опитувальника в кількісних дослідженнях визначаються стабільність або надійність повторного тестування (test-retest reliability) та показник внутрішньої узгодженості (internal consistency), які демонструють, наскільки однорідними є запитання опитувальника [21].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки на момент початку дослідження не існувало україномовного опитувальника, що оцінював би готовність і бар'єри жінок щодо проходження скринінгу РПМ та РМЗ, було ухвалено рішення розробити власний. Його прототипом стала анкета готовності до скринінгу найпоширеніших захворювань у практиці сімейного лікаря, розроблена І. В. Шушман та співавт., на використання якої було отримано дозвіл авторів [26]. Відповідно, була створена прототипна версія анкети для пацієнтів із метою визначення їхньої готовності до скринінгу РМЗ та РПМ (дод. 1).

На якісному етапі внутрішньої валідації було залучено 10 незалежних експертів, серед яких були сімейні лікарі з досвідом роботи понад 10 років, кандидати медичних наук, доценти, лікарі-акушери-гінекологи, психологи, викладачі загальної практики – сімейної медицини. Експерти оцінювали, наскільки твердження опитувальника щодо готовності жінок до скринінгу РМЗ та РПМ відповідають культурним і соціальним нормам цільової популяції. Окрім того, вони також надавали рекомендації щодо лінгвістичних особливостей формулювань і мали можливість запропонувати власні доповнення та зауваження. Це сприяло формуванню фінальної версії опитувальника (дод. 2).

Оскільки прототипом інструменту для збору даних була україномовна анкета, етап перекладу не проводився.

Кількісний етап валідації включав оцінювання експертами кожного пункту щодо його визначальності та відповідності меті анкети. На основі отриманих відповідей були розраховані співвідношення CVR та CVI. Результати обчислень продемонстровано в таблиці.

## Показники внутрішньої та зовнішньої валідності опитувальника оцінки готовності та бар'єрів щодо скринінгу РМЗ та РПМ

Твердження	Співвідношення валідності вмісту (CVR)	Індекс валідності вмісту (CVI)	Оцінка впливу пунктів (IIS)
Готовність до взяття мазка із шийки матки (ПАП-тест)	1,0	0,9	2,1
Готовність до проходження тесту на вірус папіломи людини	1,0	1,0	2,0
Готовність до проходження маммографії	0,8	0,9	1,7
Вкажіть причину неготовності до проведення скринінгу РМЗ	1,0	0,9	2,0
Вкажіть причину неготовності до проведення скринінгу РПМ	0,8	1	1,7

Оцінка зовнішньої валідності анкети проводилася шляхом опитування 10 жінок віком від 21 до 74 років; усі респондентки відповідали на питання та оцінювали важливість кожного з них за 5-бальною шкалою. На основі відповідей було обчислено IIS (таблиця, стовпець 3).

Оцінку надійності опитувальника не проводили, оскільки він включає відкриті питання. Для анкет, що вимірюють якісні показники, цей етап не рекомендований, і це узгоджується з методологічними рекомендаціями [27, 28].

З урахуванням рекомендацій експертів та результатів обчислень була сформована фінальна версія опитувальника (дод. 2).

### ВИСНОВКИ

Опитувальник «Оцінка готовності пацієнок до проходження скринінгу раку молочної залози та раку шийки матки» є надійним і валідним інструментом для подальших наукових досліджень, спрямованих на вивчення готовності жінок до скринінгу РМЗ та РШМ, а також визначення бар'єрів на цьому шляху.

Додаток 1

#### Оцінка готовності пацієнок до проходження скринінгу раку молочної залози та раку шийки матки (первинна версія)

1. На скільки Ви готові (мотивовані) проходити рекомендований скринінг раку шийки матки та раку молочної залози за 5-бальною шкалою?

	Взагалі не готова	Слабко готова	Помірно готова	Достатньо готова	Повністю готова
Мазок із шийки матки (ПАП-тест)	1	2	3	4	5
Тест на вірус папіломи людини	1	2	3	4	5
Мамографія	1	2	3	4	5

Додаток 2

#### Оцінка готовності пацієнок до проходження скринінгу раку молочної залози та раку шийки матки (фінальна версія)

1. На скільки Ви готові (мотивовані) проходити рекомендований скринінг раку шийки матки та раку молочної залози за 5-бальною шкалою?

	Взагалі не готова	Слабко готова	Помірно готова	Достатньо готова	Повністю готова
Мазок із шийки матки (Папаніколау-тест)	1	2	3	4	5
Тест на визначення вірусу папіломи людини (ВПЛ)	1	2	3	4	5
Мамографія	1	2	3	4	5

2. Вкажіть причину неготовності до проведення скринінгу раку молочної залози, якщо Ви в попередньому питанні відповіли «взагалі не готова» або «слабко готова».

3. Вкажіть причину неготовності до проведення скринінгу раку шийки матки, якщо Ви в попередньому питанні відповіли «взагалі не готова» або «слабко готова».

### Відомості про автора

Понзель Наталія Іванівна – ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: natalia.ponzel@uzhnu.edu.ua  
ORCID: 0000-0002-9600-1811

### Information about the author

Ponzel Natalia I. – SU “Uzhhorod National University”. E-mail: natalia.ponzel@uzhnu.edu.ua  
ORCID: 0000-0002-9600-1811

### ПОСИЛАННЯ

- González-Leonardo M, Neville R, Gil-Clavel S, Rowe F. Where have Ukrainian refugees gone? Identifying potential settlement areas across European regions integrating digital and traditional geographic data. *Popul Space Place*. 2024;30(8):13. doi: 10.1002/psp.2790.
- Marmot M, Bell R. Social determinants and non-communicable diseases: time for integrated action. *BMJ*. 2019;364:i251. doi: 10.1136/bmj.i251.
- Livingston V, Jackson-Nevels B, Reddy W. Social, Cultural, and Economic Determinants of Well-Being. *Encyclopedia*. 2022;2(3):1183-99.
- Karavska A, Kizub D, Dzhemiliev A, Wanis K, Vus V, Kopetskiy V, et al. Factors Affecting Breast Cancer Screening in Ukraine. *JCO Glob Oncol*. 2024;10(1):75-6. doi: 10.1200/GO-24-00447.
- Hanafi I, Alsalkini M, Husein S, Salamoon M. The delay of breast cancer diagnosis and management during the Syrian war. *Cancer Epidemiol*. 2023;82:102290. doi: 10.1016/j.canep.2022.102290.
- Jawad M, Millett C, Sullivan R, Alturki F, Roberts B, Vamos EP. The impact of armed conflict on cancer among civilian populations in low- and middle-income countries: a systematic review. *Cancer Med Sci*. 2020;14:1039. doi: 10.3332/ecancer.2020.1039.
- M-Amen K, Abdullah OS, Amin AMS, Mohamed ZA, Hasan B, Shekha M, et al. Cancer Incidence in the Kurdistan Region of Iraq: Results of a Seven-Year Cancer Registration in Erbil and Duhok Governorates. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022;23(2):601-15. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.2.601.
- Abdul-Sater Z, Shamseddine A, Tather A, Fouad F, Abu-Sitta G, Fadhlil I, et al. Cancer Registration in the Middle East, North Africa, and Turkey: Scope and Challenges. *JCO Glob Oncol*. 2021;(7):1101-09. doi: 10.1200/GO.21.00065.
- Rose J, Oliver Y, Sage P, Dong W, Koroukian SM, Koopman GS. Factors affecting timely breast cancer treatment among black women in a high-risk urban community: a qualitative study. *BMC*

- Womens Health. 2022;22(1):354. doi: 10.1186/s12905-022-01938-0.
10. Hall JM, Mkuu RS, Cho HD, Woodard JN, Kaye FJ, Bian J, et al. Disparities Contributing to Late-Stage Diagnosis of Lung, Colorectal, Breast, and Cervical Cancers: Rural and Urban Poverty in Florida. *Cancers*. 2023;15(21):5226. doi: 10.3390/cancers15215226.
11. Caglevic C, Rolfo C, Gil-Bazo I, Cardona A, Sapunar J, Hirsch FR, et al. The Armed Conflict and the Impact on Patients With Cancer in Ukraine: Urgent Considerations. *JCO Glob Oncol*. 2022;8:e2200123. doi: 10.1200/GO.22.00123.
12. Garry S, Checchi F. Armed conflict and public health: into the 21st century. *J Public Health (Oxf)*. 2020;42(3):e287-98. doi: 10.1093/pubmed/fdz095.
13. Ryzhov A, Bray F, Ferlay J, Fedorenko Z, Goulak L, Gorokh Y, et al. Recent cancer incidence trends in Ukraine and short-term predictions to 2022. *Cancer Epidemiol*. 2020;65:101663. doi: 10.1016/j.canep.2019.101663.
14. Osnyska Y, Martin LR, Goodman A. Cervical Cancer Prevention Challenges and Barriers to Cervical Cancer Screening and HPV Vaccinations in Ukraine and Eastern Europe. *Health N Hav*. 2023;15(06):525-43.
15. Selmani E, Hoxha I, Tril O, Khan O, Hryniv A, Nogueira L, et al. Fighting Cancer in Ukraine at Times of War. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2024;38(1):77-85. doi: 10.1016/j.hoc.2023.06.001.
16. Fedorenko ZP, Hulak LO, Mykhailovych Yul. Cancer in Ukraine, 2021–2022. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology. In: *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. Kyiv; 2022. 22 p.
17. Haque U, Bukhari MH, Fiedler N, Wang S, Korzh O, Espinoza J, et al. A Comparison of Ukrainian Hospital Services and Functions Before and During the Russia-Ukraine War. *JAMA Health Forum*. 2024;5(5):e240901. doi: 10.1001/jamahealthforum.2024.0901.
18. Hawkins M, Elsworth GR, Osborne RH. Questionnaire validation practice: a protocol for a systematic descriptive literature review of health literacy assessments. *BMJ Open*. 2019;9(10):e030753. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030753.
19. Cobern W, Adams B. Establishing survey validity: A practical guide. *Int J Assessment Tools Ed*. 2020;7(3):404-19.
20. Kishore K, Jaswal V, Kulkarni V, De D. Practical Guidelines to Develop and Evaluate a Questionnaire. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(2):266-75. doi: 10.4103/idoj.IDOJ.674.20.
21. Aithal A and AS. MPRA Paper. Development and validation of survey questionnaire experimental data – a systematical review-based statistical approach. *Int J Manag Technol Soc Sci*. 2020;5(2):233-51.
22. Gilbert GE, Prion S. Making Sense of Methods and Measurement: Lawshe's Content Validity Index. *Clin Simul Nurs*. 2016;12(12):530-1.
23. Samad N, Mohd Noor MA, Mansor M, Jumhat T. Measuring the Content Validity of Middle Leadership Competence Model using Content Validity Ratio (CVR) Analysis. *Int J Business Technol Manag*. 2023;5(4):134-44.
24. Madadzadeh F, Bahariniya S. Tutorial on how to calculating content validity of scales in medical research. *Perioper Care Oper Room Manag*. 2023;31:100315. doi: 10.1016/j.pocorm.2023.100315.
25. DeVon HA, Block ME, Moyle-Wright P, Ernst DM, Hayden SJ, Lazara DJ, et al. A psychometric toolbox for testing validity and reliability. *J Nurs Scholarsh*. 2007;39(2):155-64. doi: 10.1111/j.1547-5069.2007.00161.x.
26. Shushman I, Kolesnyk P, Schonmann Y, Harris M, Frese T. Training Family Doctors and Primary Care Nurses in Evidence-based Prevention, Screening and Management of Cardiovascular Risks in Western Ukraine: A Longitudinal Study. *Zdr Varst*. 2020;59(4):227-35. doi: 10.2478/sjph-2020-0029.
27. Pyett PM. Validation of qualitative research in the "real world". *Qual Health Res*. 2003;13(8):1170-9. doi: 10.1177/1049732303255686.
28. FitzPatrick B. Validity in qualitative health education research. *Curr Pharm Teach Learn*. 2019;11(2):211-7. doi: 10.1016/j.cptl.2018.11.014.

*Стаття надійшла до редакції 22.11.2024. – Дата першого рішення 27.11.2024. – Стаття подана до друку 31.12.2024*

# Аналіз госпіталізації дорослих пацієнтів із хворобами вуха, горла, носа

О. Є. Кононов

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

Раціональне використання ресурсів охорони здоров'я є важливим компонентом готовності до кризових ситуацій, спроможності загального охоплення населення послугами охорони здоров'я. Однак питання використання ліжок відповідно до клінічних потреб пацієнта та конкретних захворювань не вирішено. Хвороби вуха, горла, носа часто стають мішенями для ураження респіраторними вірусами, які є причинами епідемій та пандемій, що обумовлює актуальність дослідження на прикладі аналізу госпіталізацій пацієнтів із цими хворобами.

**Мета дослідження:** провести аналіз госпіталізацій дорослих пацієнтів м. Києва з хворобами вуха, горла, носа у 2019 та 2022 рр.

**Матеріали та методи.** Статистичні дані Міського наукового інформаційно-аналітичного центру медичної статистики м. Києва за 2019 і 2022 рр.; форми № 20 за 2019 і 2022 рр., форми № 003/о (174 од. за 2019 р. і 83 од. за 2022 р., усього – 257 од.) Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 12»; дані експертного оцінювання (7 од.). Застосовували такі методи дослідження: медико-статистичний, аналітичний, графічний, експертних оцінок, узагальнення.

**Результати.** Попри скорочення ліжок отоларингологічного профілю в м. Києві з 250 у 2019 р. до 155 у 2022 р., середня кількість днів зайнятості ліжка зменшилася з 286,7 до 234,4 дня, середня тривалість перебування хворого на стаціонарному ліжку зросла із 7,4 до 7,9 дня. До отоларингологічного відділення в 50,0% випадків у 2019 р. та в 41,0% випадків у 2022 р. пацієнти зверталися самостійно, за направленням сімейного лікаря – відповідно в 9,7 та 6,3% випадків, а лікаря-спеціаліста – відповідно в 37,3 та 31,0% випадків госпіталізацій. У 65,1% випадків у 2022 р. та в 72,4% у 2019 р. госпіталізація була за екстремними показаннями. Провідними причинами госпіталізацій у 2022 р. відзначали: викривлення носової перегородки (20,5%), гострий синусит (15,8%), інші хвороби вуха, горла, носа (13,3%); у 2019 р.: гострий синусит (23,6%), гострий отит (19,0%), паратонзиллярний абсцес (10,9%). За висновками експертів, у 2022 р. 34,9%, а у 2019 р. 35,6% випадків госпіталізацій були необґрунтованими.

**Висновки.** Засвідчено низьку ефективність скорочення ліжок отоларингологічного профілю, що підтверджено низькими показниками використання ліжкового фонду як у 2019 р., так і у 2022 р., внаслідок епідемії COVID-19 і війни. Констатований високий рівень самозвернень пацієнтів по лікарняну допомогу (41,0% випадків у 2022 р., 50,0% – у 2019 р.), госпіталізацій за екстремними показаннями (65,1% – у 2022 р., 72,4% – у 2019 р.) та необґрунтованих госпіталізацій (34,9% – у 2022 р., 35,6% – у 2019 р.).

**Ключові слова:** лікарняний фонд, надзвичайні ситуації, самозвернення, обґрунтованість госпіталізацій, структура госпіталізацій, лікарі загальної практики.

## Analysis of adult patients hospitalization with ear, throat, and nose diseases

О. Ye. Kononov

The rational use of healthcare resources is an important component of preparedness for crisis situations, the ability of the general population to be covered by healthcare services. However, the issue of using hospital beds in accordance with the clinical needs of the patient and specific diseases has not been resolved. Ear, throat, and nose diseases often become targets for infection by respiratory viruses, which are the causes of epidemics and pandemics, which makes the study relevant on the example of analyzing hospitalizations of patients with these diseases.

**The objective:** to analyze hospitalizations of adult patients in Kyiv with ear, throat, and nose diseases in Kyiv during the 2019 and 2022.

**Materials and methods.** Statistical data of the City Scientific Information and Analytical Center of Medical Statistics, Kyiv, for 2019 and 2022; Forms No. 20 for 2019 and 2022, Forms No. 003/о (174 cases for 2019 and 83 cases for 2022, total – 257 cases) of the Municipal Non-Profit Enterprise “Kyiv City Clinical Hospital No. 12”; expert assessment data (7 units). The following research methods were used: medical and statistical; analytical; graphic; expert assessments; generalization.

**Results.** Despite the reduction in otolaryngological beds in Kyiv from 250 in 2019 to 155 in 2022, the average number of days of bed operation decreased from 286.7 to 234.4 days, the average duration of a patient's stay in bed increased from 7.4 to 7.9 days. In 50.0% of cases in 2019 and 41.0% of cases in 2022, the patients visited the otolaryngology department by their own decision, after the referral by a family doctor – in 9.7% and 6.3% of cases, respectively, after the referral by a specialist in 37.3% and 31.0% of hospitalizations, respectively. In 65.1% of hospitalizations in 2022 and 72.4% in 2019, hospitalization was for emergency indications. The leading causes of hospitalizations in 2022 were nasal septum curvature (20.5%), acute sinusitis (15.8%), other diseases of the ear, throat, nose (13.3%), in 2019 – acute sinusitis (23.6%), acute otitis (19.0%), paratonsillar abscess (10.9%). According to the experts' conclusions, in 2022 34.9%, and in 2019 35.6% of hospitalizations were unjustified.

**Conclusions.** The low effectiveness of the reduction of otolaryngological beds was demonstrated, which is confirmed by the low rates of bed utilization in both 2019 and 2022, likely due to the COVID-19 epidemic and the war. A high level of self-referrals of patients for hospital care (41.0% in 2022, 50.0% in 2019), hospitalizations for emergency indications (65.1% in 2022, 72.4% of cases in 2019) and unjustified hospitalizations (34.9% in 2022, 35.6% of cases in 2019) was found.

**Keywords:** hospital fund, emergencies, self-referral, justification of hospitalizations, structure of hospitalizations, general practitioners.

Актуальним завданням сьогодення для світових систем охорони здоров'я визначено їхню здатність адекватно реагувати на кризові ситуації, зберігаючи спроможність виконувати основні функції та надавати якісні медичні послуги населенню [1]. Розв'язання цього завдання полягає, зокрема, у раціональному використанні ресурсів охорони здоров'я, як важливого компонента готовності до кризових ситуацій і реагування на них, зміцнення систем охорони здоров'я, загального охоплення населення послугами охорони здоров'я.

Тривалий час світові системи охорони здоров'я розв'язують проблеми забезпеченості населення лікарняними ліжками та їхнього раціонального використання. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2019 р., напередодні розгортання пандемії COVID-19 в Європі, кількість ліжок на 10 тис. населення в окремих європейських країнах була такою: Об'єднане Королівство Великої Британії та Північної Ірландії – 24,5, Іспанія – 29,5, Італія – 31,6, Фінляндія – 33,5, Норвегія – 34,7, Естонія – 45,3, Латвія – 54,2, Польща – 60,9, Греція – 66,6, Україна – 66,7, Румунія – 70, Австрія – 71,9, Болгарія – 76,6, Німеччина – 79,1 [2].

Однак пандемія COVID-19 виявила неготовність будь-якої країни надавати адекватний відгук на потреби населення в стаціонарній допомозі. Подальші дослідження були присвячені необхідності глибшого і ретельнішого аналізу потреб населення в стаціонарних ліжках, з урахуванням регіональних особливостей всередині країн, демографічних показників, характеру епідеміологічної ситуації, соціально-економічних характеристик населення [3].

В Україні при високому показнику кількості лікарняних ліжок і нерівномірному їх розподілі (у 2015 р. – від 92,39 на 10 тис. населення в Чернігівській області до 67,31 на 10 тис. населення в Закарпатській) зберігалася нерівномірність їх використання: показники середнього перебування хворого на стаціонарному ліжку коливалися від 9,57 у Житомирській до 12,93 дня в Луганській області, по Україні – 11,04 дня, зокрема середнє перебування пацієнта на стаціонарному ліжку отоларингологічного профілю становило 8,37 дня [4].

Згідно з даними Європейської бази «Здоров'я для всіх», у 2014 р. діапазон показника середньої тривалості перебування на стаціонарному ліжку в країнах Європейського регіону ВООЗ коливався від 4,0 до 11,6 дня. Середній показник по регіону дорівнював 7,0 днів. У всіх типах лікарень середня тривалість перебування пацієнта у 2014 р. становила 8,6 дня, наприклад, у Болгарії – 6,4 дня, Польщі – 6,9 дня, Естонії – 7,6 дня, Італії – 8,0 днів, Латвії – 8,6 дня, Україні – 11,6 дня [5].

Раціональне використання ліжкового фонду як складника реформування сфери охорони здоров'я постійно було предметом уваги Уряду України. Наприкінці 2015 р. була прийнята Постанова Кабінету Міністрів України, якою регулювалась кількість ліжок у регіонах шляхом встановлення граничного нормативу забезпечення стаціонарними лікарняними ліжками в розрахунку на 10 тис. населення не більш як 60 ліжок, що позначилося на їх кількості у 2019 р., напередодні епідемії COVID-19 [6].

Однак станом на сьогодні Європейські країни, у т. ч. Україна, не розв'язали питання використання ліжок відповідно до клінічних потреб пацієнта, їх гостроти й очікуваних результатів, а також конкретних захворювань, які потребують госпіталізації.

Це підтверджує актуальність дослідження на прикладі аналізу госпіталізації пацієнтів із хворобами вуха, горла, носа та значним чином посилюється у зв'язку з тим, що саме ці органи стають мішенями для ураження респіраторними вірусами, які є причинами епідемій і пандемій.

**Мета дослідження:** провести аналіз госпіталізації дорослих пацієнтів м. Києва з хворобами вуха, горла, носа у 2019 та 2022 рр.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами дослідження слугували: статистичні довідники «Основні показники здоров'я та медичної допомоги населенню м. Києва у 2019 р.» й «Основні показники здоров'я та медичної допомоги дорослому населенню м. Києва у 2022 р.» Міського наукового інформаційно-аналітичного центру медичної статистики м. Києва; статистичні дані Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Київська міська клінічна лікарня № 12» за 2019 р. (напередодні епідемії COVID-19) і 2022 р. (коли на рівні госпіталізації позначився воєнний стан) (форми № 20); форми первинної облікової документації № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого № \_\_\_\_\_» у кількості 257 од. (174 од. за 2019 р. і 83 од. за 2022 р., що дорівнювало по 10,0% від кількості пролікованих за відповідний рік); результати експертного оцінювання обґрунтованості госпіталізації (7 од.).

Застосовували такі методи дослідження: медико-статистичний, аналітичний, графічний, експертних оцінок, узагальнення.

Експертне оцінювання обґрунтованості госпіталізації проводили за індивідуальним експертним методом. Експертна група формувалася за професійними ознаками та складалася із 7 осіб: експертів із науковим ступенем доктора наук (1 особа), кандидата наук (3 особи) за спеціальністю «Отоларингологія», які крім наукової діяльності працювали в профільних отоларингологічних відділеннях за сумісництвом на посадах лікарів понад 5 років, а також лікарів-отоларингологів із вищою кваліфікаційною категорією (3 особи). Їх професійна діяльність не стосувалася діяльності відділення, медичні карти пацієнтів якого піддавались експертному оцінюванню.

Експерти не були поінформовані про склад групи, що дало змогу уникнути міжособистісного спілкування та забезпечити максимально об'єктивне оцінювання. Для визначення обґрунтованості госпіталізації експертам було запропоновано використати «Анкету експерта» з оцінювальною п'ятибальною шкалою (табл. 1).

Анкета містила перелік нозологічних форм за 2022 і 2019 рр., з якими пацієнти були госпіталізовані. Матеріали, які надавались експертам для оцінювання, містили скопійовані дані з медичних карт стаціонарних хворих без ідентифікації пацієнтів.

Експерту пропонувалося зробити узагальнений висновок щодо доцільності госпіталізації по кожному випадку на підставі оцінювання: скарг при поступленні пацієнта

Таблиця 1

**Шкала вимірювань відповідей експертів на запитання «Чи вважаєте ви госпіталізацію обґрунтованою?»**

1	2	3	4	5
Абсолютно не обґрунтована	Не обґрунтована	Швидше не обґрунтована, ніж обґрунтована	Швидше обґрунтована, ніж не обґрунтована	Абсолютно обґрунтована

Таблиця 2

**Медико-демографічні та соціальні характеристики пацієнтів вибірок**

Характеристики	Роки			
	2022		2019	
	Кількість пацієнтів (абс.), n = 83	Питома вага (у %)	Кількість пацієнтів (абс.), n = 174	Питома вага (у %)
<b>Ким направлений у стаціонар</b>				
– сімейним лікарем	8	9,7	11	6,3
– лікарем-спеціалістом	31	37,3	54	31,0
– невідкладною/екстреною медичною допомогою	10	12,0	22	12,7
– самозвернення	34	41,0	87	50,0
<b>Госпіталізація</b>				
– планова	29	34,9	48	27,6
– екстрена	54	65,1	126	72,4
– перша	83	100,0	156	89,7
– повторна	–	–	18	10,3
<b>Стать</b>				
– чоловіча	46	55,4	88	50,6
– жіноча	37	44,6	86	49,4
Середній вік пацієнтів	42,3 ± 14,6	–	39,2 ± 15,5	–
<b>Місце проживання</b>				
– м. Київ	57	68,7	134	77,1
– з іншого міста	26	31,3	40	22,9
<b>Зайнятість</b>				
– працює	47	56,6	94	54,1
– не працює	36	43,4	80	45,9

до відділення, анамнезу захворювання, загального стану хворого при надходженні до відділення, даних клінічного та параклінічного обстеження, остаточного клінічного діагнозу, динаміки захворювання під час перебування на стаціонарному ліжку, наявності показань до інвазивних процедур / оперативного втручання в стаціонарі.

Заповнені експертами та повернені автору роботи анкети піддавалися медико-статистичному аналізу. Розраховували середню арифметичну бальних оцінок та стандартну похибку (m). Ступінь узгодженості думок експертів визначали за коефіцієнтом варіації (Cv) для кожного об'єкта експертизи у відсотках.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

За результатами дослідження встановлено, що у 2019 р. ліжковий фонд отоларингологічного профілю в м. Києві дорівнював 250 од., на яких було проліковано 9683 пацієнтів. Середня кількість днів зайнятості ліжка становила 286,7 дня, середня тривалість перебування хворого на стаціонарному ліжку дорівнювала 7,4 дня, обіг ліжка – 38,6, летальність – 0,0%.

У 2022 р. ліжковий фонд цього профілю дорівнював 155, тобто відбулося скорочення ліжок на 95 од., на

яких проліковано 4922 пацієнти. Середня кількість днів зайнятості ліжка становила 234,4 дня, середня тривалість перебування хворого на стаціонарному ліжку дорівнювала 7,9 дня, обіг ліжка – 29,3, летальність – 0,04%.

Зазначені дані свідчать про те, що суттєве скорочення ліжок за час реформування мережі лікарняних закладів м. Києва не призвело до очікуваних результатів щодо більшої ефективності роботи ліжка, вірогідно, внаслідок кризової ситуації, обумовленої епідемією COVID-19 та воєнним станом: ліжка залишалися незаповненими, кількість пролікованих пацієнтів та, відповідно, показники використання ліжок значно зменшилися. Дані потребують порівняння зі сталою роботою ліжка в післявоєнні роки. У разі тривалого продовження воєнного стану виникне потреба у прийнятті управлінських рішень для можливого перепрофілювання ліжок отоларингологічного профілю, які не використовуються.

Аналіз даних госпіталізації пацієнтів до отоларингологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня № 12» також показав значні відмінності в кількості пацієнтів та нозологічній структурі причин госпіталізації.

Медико-демографічні та соціальні характеристики пацієнтів наведені в табл. 2.

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ



**Рис. 1. Структура госпіталізацій в отоларингологічне відділення у 2022 р. за нозологічними формами (у відсотках) (загальна кількість госпіталізацій у вибірці 83 випадки)**



**Рис. 2. Структура госпіталізацій в отоларингологічне відділення у 2019 р. за нозологічними формами (у відсотках) (загальна кількість госпіталізацій у вибірці 174 випадки)**

Як видно з табл. 2, пацієнтів отоларингологічного відділення у 2022 р. трохи частіше, ніж у 2019 р., направляв у стаціонар сімейний лікар (9,7 випадку госпіталізацій проти 6,3%), при цьому питома вага була дуже незначною, а також лікар-спеціаліст (37,3 випадку госпіталізацій проти 31,0%), однак залишався високим відсоток самозвернень (41,0% випадків госпіталізацій у 2022 р., 50,0% – у 2019 р.). Про недостатньо ефективну роботу первинної медичної та амбулаторної спеціалізованої допомоги свідчить і високий рівень екстреної госпіталізації (65,1% – у 2022 р., 72,4% – у 2019 р.). У стаціонарі лікувалися жінки й чоловіки середнього віку, переважно кияни, які працюють.

Структура госпіталізацій вибірки у 2022 р. за нозологічними формами (у відсотках) подана на рис. 1.

За висновками експертів, у 2022 р. у 29 випадках (або в 34,9% випадків від усіх) госпіталізація не була

обгрунтованою за різними позиціями оцінювальної шкали: в 4 із 6 випадків приглухуватості, в усіх 13 випадках гострого синуситу, у 6 з 10 випадків госпіталізацій із приводу гострого отиту, в усіх 6 випадках госпіталізацій за соціальними показаннями.

Структура госпіталізацій вибірки у 2019 р. за нозологічними формами (у відсотках) наведена на рис. 2.

За висновками експертів, у 2019 р. в 62 випадках (або в 35,6% випадків від усіх) госпіталізація не була обгрунтованою за різними позиціями оцінювальної шкали: у 5 з 12 випадків приглухуватості, у 27 із 41 випадку гострого синуситу, у 22 із 33 випадків госпіталізацій із приводу гострого отиту, у 6 випадках госпіталізацій із 17 загострень хронічного синуситу, у 2 випадках із 19 інших хвороб.

Результати експертного оцінювання обгрунтованості госпіталізацій наведені в табл. 3.

## Результати експертного оцінювання обґрунтованості госпіталізацій до отоларингологічного відділення у 2022 та 2019 рр.

№	Нозологічні форми, за якими госпіталізація не була обґрунтованою за різними позиціями оцінювальної шкали різними експертами	Результати оцінювання			
		2022		2019	
		Середня оцінка в балах (m) та стандартне відхилення	Коефіцієнт варіації (Cv) у відсотках ( $\sigma$ )	Середня оцінка в балах (m) та стандартне відхилення	Коефіцієнт варіації (Cv) у відсотках ( $\sigma$ )
1	Приглухуватість	2,3 ± 0,5	21,7	2,4 ± 0,5	20,8
2	Гострий синусит	3,1 ± 0,7	22,5	3,0 ± 0,6	20,0
3	Гострий отит	3,1 ± 0,4	12,9	3,3 ± 0,5	15,2
4	Соціальні показання	1,0 ± 0,0	–	–	–
5	Хронічний синусит, загострення	–	–	2,6 ± 0,5	19,2
6	Інші	–	–	2,7 ± 0,5	18,5

Як видно з табл. 3, дані узгодженості думок експертів як у 2022 р. (12,9–22,5%), так і у 2019 р. (15,2–20,8%) перебували на середньому рівні, що вказувало на достатньо правильний підбір експертної групи, однорідність її за ступенем компетенції щодо досліджуваної проблеми та значущість одержаного результату.

У науковій літературі після 2019 р., коли на системах охорони здоров'я позначився вплив пандемії COVID-19, висновки щодо кількості ліжок у лікарнях набули дуже обережного змісту. У Туреччині на державному рівні відзначалися намагання у збільшенні кількості ліжок, оскільки, на думку дослідників, дефіцит кваліфікованих кадрів був причиною їх нераціонального використання.

До цього аргументу додається підтверджений тисний зв'язок між кількістю кваліфікованих кадрів, використанням медичних послуг і показниками діяльності закладів охорони здоров'я [7], що відрізняється від складника політики реформування ліжкового фонду в Україні, який до розпочатої повномасштабним вторгненням у 2022 р. війни був надлишковим порівняно з таким в європейських країнах.

Автори [8] вважають визначення оптимальної кількості лікарняних ліжок складним завданням на місцевому та регіональному рівнях, вказуючи, що конкретних норм щодо необхідної кількості ліжок немає, але при цьому доцільно враховувати шляхи надання медичної допомоги, щоб планувати ліжка на потреби населення в різних контекстах.

У дослідженні [9] відають пріоритет розташуванню ліжок у регіонах, які недостатньо ними забезпечені, з урахуванням старіння населення, нових інфекційних захворювань і прямого аналізу потоків пацієнтів. А дослідження, проведені у Швеції [10], прямо вказують на те, що скорочення ліжок, яке відбулося в більшості країн із високим рівнем доходу, може бути пов'язано з погіршенням якості медичної допомоги.

Ретроспективний аналіз даних за період із 10 березня по 30 квітня 2020 року і той самий період у 2013–2019 рр. в Афінах (Греція) показав зменшення загальної кількості відвідувань на 73%. Статистично значуще зниження кількості відвідувань було виявлено в усіх досліджуваних категоріях хворих. Пацієнти із загальними симптомами ураження вуха, горла, носа, легкими носовими кровотечами, отологічними випад-

ками показали статистично значуще зниження кількості та лікувалися самостійно [11]. Це підтверджує вплив кризової ситуації на зменшення звернень по медичну допомогу, що позначилось, зокрема і в Україні, на рівень госпіталізації до стаціонару отоларингологічного профілю.

Отже, скорочення ліжок, яке активно відбулося в Україні в межах реформування сфери охорони здоров'я і позначилось, зокрема, на стаціонарних місцях отоларингологічного профілю, має надалі проводитись з урахуванням досвіду інших країн і надзвичайної ситуації, яка поки що зберігається в Україні.

Серед діагнозів, які були причиною госпіталізації в отоларингологічне відділення, за даними досліджень, найпоширенішими були паратонзиллярний абсцес (16,4%) і носова кровотеча (8,0%). Направлення на госпіталізацію від лікарів загальної практики, які працюють у державному секторі, становили понад половину всієї кількості, чого не спостерігається в нашому дослідженні. Направлення до отоларингологів становлять приблизно 5% усіх обстежених випадків лікарем первинної медичної допомоги, а близько лише 8% усіх звернень вимагали госпіталізації [12].

У Канаді більшість пацієнтів, яких спостерігають отоларингологи, передаються під нагляд лікарями первинної медичної допомоги. Фактично направлення з приводу патології вуха, горла, носа становлять третю за величиною групу пацієнтів, яких відправляють до спеціалізованих клінік. Від 10 до 30% усіх проблем пацієнтів, про які повідомляли лікарі загальної практики, були пов'язані з цими захворюваннями. За даними лікарів первинної медичної допомоги, гострий середній отит, носова кровотеча, аденит (лімфаденит) і тонзиліт є найпоширенішими діагнозами [13].

Як видно, структура госпіталізацій у нашому дослідженні відрізняється за нозологічними формами та шляхами пацієнта, що потребує додаткових досліджень в інших лікарняних закладах.

## ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження засвідчило низьку ефективність скорочення стаціонарних місць отоларингологічного профілю в м. Києві, що підтверджено низькими показниками використання ліжкового фонду як у 2019, так і у 2022 р. Вірогідно, на зайнятості ліжка

позначилися надзвичайні ситуації (у 2020–2021 рр. – епідемія COVID-19, у 2022 р. – повномасштабне вторгнення країни-агресора).

2. Аналіз шляхів поступлень пацієнтів показав низьку участь лікарів загальної практики у направленні пацієнтів до лікаря-спеціаліста та лікарні, про що свідчить надзвичайно високий відсоток самозвернень по лікарняну допомогу (41,0% – у 2022 р., 50,0% – у 2019 р.) та високий рівень госпіталізації за екстреними показаннями (65,1% – у 2022 р., 72,4% – у 2019 р.), що вказує на необхідність підвищення рівня знань і компетенцій лікарів загальної практики з питань ЛОР-захворювань та ведення пацієнтів із такою патологією, оскільки одержані результати вказують на істотні пробіли в знаннях лікарів загальної практики.

3. Дослідження структури госпіталізації показало, що провідними причинами госпіталізації у 2022 р. були: викривлення носової перегородки – 20,5% від усіх випадків, гострий синусит – 15,8%, інші хвороби вуха, горла, носа – 13,3%, а у 2019 р. – гострий синусит (23,6%), гострий отит (19,0%), паратонзиллярний абсцес (10,9%). Водночас іноземні автори вказують на найчастішу при-

чину госпіталізації із приводу паратонзиллярного абсцесу, носових кровотеч, гострого середнього отиту. Висновки експертів щодо обґрунтованості госпіталізації, з огляду на комплекс критеріїв, які включали суб'єктивні та об'єктивні дані, засвідчили, що можна було уникнути 34,9% госпіталізацій у 2022 р., а у 2019 р. – 35,6%.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розширенні вибірки щодо обґрунтованості госпіталізації, моніторингу й аналізу використання ліжкового фонду спеціалізованих стаціонарних місць у період воєнного стану в Україні та післявоєнний час.

**Дотримання етичних норм.** Під час підготовки статті дотримано принципів біоетики відповідно до вимог Гельсінської декларації та законодавства України.

**Фінансування та конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів у зв'язку з одноосібним авторством і відсутністю претендентів на співавторство. Фінансування дослідження здійснювалося за власні кошти автора.

**Внесок автора в написання статті.** Автор підготував статтю одноосібно: Олександр Євгенович Кононов.

#### Відомості про автора

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

#### Information about the author

**Kononov Olexandr Ye.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 472-01-23. *E-mail:* [uadoctorkononov@gmail.com](mailto:uadoctorkononov@gmail.com)  
ORCID: 0000-0003-0505-0296

#### ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Health systems resilience toolkit: A WHO global public health good to support building and strengthening of sustainable health systems resilience in countries with various contexts [Internet]. Geneva: WHO; 2022. 84 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048751>.
- World Health Organization; Global Health Observatory. Hospital beds (per 10 000 population) [Internet]. Geneva: WHO. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/hospital-beds-\(per-10-000-population\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/hospital-beds-(per-10-000-population)).
- European Commission. State of Health in the EU Companion Report 2019. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2019. 86 p. doi: 10.2875/85326.
- Ministry of Health of Ukraine. Annual report on the state of public health, sanitary and epidemiological situation and results of the health care system of Ukraine in 2017 [Internet]. Kyiv: ICC “Medinform”; 2018. 458 p.
- World Health Organization European Health Information Gateway. Indicators Explorer [Internet]. Available from: <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer>.
- Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the standard of provision of inpatient hospital beds per 10 thousand population [Internet]. Resolution No. 1024; 2015 Nov 25. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1024-2015-%D0%BF#n6>.
- Cinaroglu S. Does increasing the number of beds or health workers contribute to the rational use of scarce public health resources? *Glob Health Med.* 2023;5(1):23-32. doi: 10.35772/ghm.2023.01006.
- Ravaghi H, Alidoost S, Mannion R, Belorgeot VD. Models and methods for determining the optimal number of beds in hospitals and regions: A systematic scoping review. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):186. doi: 10.1186/s12913-020-5023-z.
- Kim JN, Oh IH. Optimizing hospital bed capacity and resource allocation using inflow and outflow indices for effective healthcare management. *Inquiry.* 2024;61:469580241304244. doi: 10.1177/00469580241304244.
- Siverskog J, Henriksson M. The health cost of reducing hospital bed capacity. *Soc Sci Med.* 2022;313:115399. doi: 10.1016/j.socscimed.2022.115399.
- Sapountzi M, Sideris G, Boumpa E, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, Delides A. Variation in volumes and characteristics of ENT emergency visits during COVID-19 pandemic. Where are the patients? *Acta Otorinolaringol Esp (Engl Ed).* 2022;73(1):56-60. doi: 10.1016/j.otoeng.2020.11.004.
- Papadopoulos N, Prokopakis EP, Karatzanis AD, Linardakis M, Mourelou E, Symvoulakis EK. Features of ENT cases in the emergency department of a tertiary hospital in Greece: A prospectively driven data collection study. *Healthcare (Basel).* 2023;11(13):1943. doi: 10.3390/healthcare11131943.
- Sorichetti BD, Pauwels J, Jacobs TB, Chadha NK, Kozak EL, Kozak FK. High frequency of otolaryngology/ENT encounters in Canadian primary care despite low medical undergraduate experiences. *Can Med Educ J.* 2022;13(1):86-9. doi: 10.36834/cmej.72328.

*Стаття надійшла до редакції 24.03.2025. – Дата першого рішення 28.03.2025. – Стаття подана до друку 23.04.2025*

# Clinical and pathogenetic relationships of the chronic pancreatitis and osteoarthritis combined course parameters

L. S. Babinets, I. M. Halabitska, B. O. Migenko, N. Ye. Botsyuk, I. V. Makhnitska, O. S. Zemlyak  
Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Moderate-grade inflammation plays a critical role in the pathophysiology of comorbid conditions such as chronic pancreatitis (CP) and osteoarthritis (OA) and causes changes of other clinical and pathogenic parameters.

**The objective:** to investigate the relationships between clinical and pathogenetic parameters, including pain and physical impairment (assessed by the WOMAC, Lequesne, and VAS scores, fecal elastase-1 level, and antioxidant concentrations (retinol and tocopherol)), and their impact on C-reactive protein (CRP) level in patients with comorbid CP and OA.

**Materials and methods.** A predictor model that included the following variables was developed: the Lequesne Algofunctional Index, VAS joint pain score, fecal elastase-1 level, PEI-Q score, and tocopherol level.

**Results.** The developed model demonstrated a high correspondence with the R-squared value, indicating that a significant proportion of CRP variability is explained by the included variables. Analysis of variance (ANOVA) allowed to create an analytical model of relationships of significant clinical and pathogenetic parameters of CP and AO. Significance testing indicated that the Lequesne Algofunctional Index, VAS joint pain score, fecal elastase-1 level, PEI-Q score, and tocopherol level have a significant effect on CRP level, with different degrees of statistical significance.

**Conclusions.** The results of the study indicate the need to take into account the inflammatory process of moderate intensity when developing a treatment strategy for OA and CP. They also allow us to identify factors which are associated with an increased CRP level in this population of patients, based on a linear regression model and analysis of variance (ANOVA) of the relationships between clinical and pathogenetic parameters. The findings emphasize the importance of individualized therapeutic approaches to reduce the impact of chronic inflammation.

**Keywords:** chronic pancreatitis, osteoarthritis, C-reactive protein, linear regression model, Lequesne Algofunctional Index, VAS joint pain, fecal elastase-1, PEI-Q.

## Клініко-патогенетичний зв'язок параметрів комбінованого перебігу хронічного панкреатиту та остеоартриту

Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька, Б. О. Мігенько, Н. Є. Боцюк, І. В. Махніцька, О. С. Земляк

Запалення помірної інтенсивності відіграє ключову роль у патофізіології супутніх захворювань, зокрема хронічного панкреатиту (ХП) та остеоартриту (ОА), спричиняючи зміни клінічних і патогенетичних параметрів.

**Мета дослідження:** вивчення взаємозв'язків між клінічними та патогенетичними параметрами, включно з болем та фізичними порушеннями (оціненими за шкалами WOMAC, Лекена та VAS, рівнем фекальної еластази-1 та концентраціями антиоксидантів (ретинолу та токоферолу)), а також їхнього впливу на рівень С-реактивного білка (СРБ) у пацієнтів із коморбідним ХП та ОА.

**Матеріали та методи.** У дослідженні було створено прогностичну модель, що включала такі змінні: альгофункціональний індекс Лекена, оцінку болю в суглобах за шкалою VAS, рівень фекальної еластази-1, оцінку PEI-Q, рівень токоферолу.

**Результати.** Розроблена модель продемонструвала високу відповідність зі значенням R-квадрат, вказуючи на те, що значна частка варіабельності рівня СРБ пояснюється включеними змінними. Дисперсійний аналіз (ANOVA) дозволив створити аналітичну модель взаємозв'язків між значущими клініко-патогенетичними параметрами ХП та ОА. Тестування значущості показало, що альгофункціональний індекс Лекена, оцінка болю в суглобах за шкалою VAS, рівень фекальної еластази-1, оцінка PEI-Q і рівень токоферолу чинять значний вплив на рівень СРБ з різним ступенем статистичної значущості.

**Висновки.** Результати дослідження вказують на необхідність врахування запального процесу помірної інтенсивності під час розробки стратегії лікування ОА та ХП. Вони також дозволяють визначити фактори, що пов'язані з підвищенням рівня СРБ у цій популяції пацієнтів, на основі моделі лінійної регресії та дисперсійного аналізу (ANOVA) взаємозв'язків клінічних і патогенетичних параметрів. Отримані дані підкреслюють важливість індивідуалізованих терапевтичних підходів для зменшення впливу хронічного запалення.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, остеоартрит, С-реактивний білок, лінійна регресійна модель, альгофункціональний індекс Лекена, біль у суглобах за шкалою VAS, фекальна еластаза-1, PEI-Q.

Low-grade inflammation plays a critical role in the pathophysiology of comorbid conditions such as chronic pancreatitis (CP) and osteoarthritis (OA) [1–8]. OA, a prevalent degenerative joint disease, is characterized by chronic inflammation within the joints, which

contributes to cartilage degradation and progressive joint pain [9–13]. Similarly, CP is marked by ongoing pancreatic inflammation that can lead to pancreatic tissue damage and impaired function [14–19]. The presence of low-grade inflammation in both conditions can exacerbate

symptoms, lead to disease progression, and impact overall patient quality of life [20–23].

Understanding the interplay between low-grade inflammation in these comorbid conditions is essential for effective management and treatment [24–28]. Elevated biomarkers such as C-reactive protein (CRP) serve as indicators of systemic inflammation and can provide insights into the inflammatory burden experienced by patients with OA and CP [29–34]. Investigating various factors and their influence on CRP levels in this patients population, clinicians can better tailor therapeutic approaches, potentially improving patient outcomes and reducing the impact of chronic inflammation on disease progression. WOMAC, Lequesne Index, and VAS scores measure pain and physical impairment, both of which are influenced by systemic inflammation that may be intensified by pancreatic inflammation in CP. Fecal elastase-1 serves as a marker of pancreatic exocrine function, which insufficiency can promote systemic inflammation and negatively impact joint health. Retinol and tocopherol, as key antioxidants, are often deficient in cases of pancreatic insufficiency, which increases oxidative stress and inflammatory responses, thereby exacerbating OA symptoms. Collectively, these indicators emphasize the link between nutritional deficiencies, increased inflammation, and the severity of symptoms in comorbid OA and CP patients [30–34].

Moreover, lifestyle factors such as obesity, diet, and physical activity significantly influence the level of systemic inflammation, including CRP, in patients with OA and CP [35]. Obesity, in particular, is associated with higher levels of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6), contributing to both the onset and worsening of low-grade inflammation [36]. This inflammatory state accelerates the deterioration of joint tissue in OA and exacerbates pancreatic damage in CP [37]. Lifestyle modifications like weight management, anti-inflammatory diet, and regular low-impact exercise have been shown to lower inflammatory activity and improve joint and pancreatic function [38]. Therefore, addressing these modifiable risk factors can play a crucial role in reducing inflammation and slowing disease progression in patients with these comorbid conditions.

**The objective:** to investigate the relationships between clinical and pathogenetic parameters, including pain and physical impairment measured by the WOMAC, Lequesne, and VAS scores, fecal elastase-1 levels, and antioxidant concentrations (retinol and tocopherol), and their impact on CRP level in comorbid CP and OA patients.

## MATERIALS AND METHODS

This study analyzed data from 52 patients diagnosed with OA and CP, with an average age of ( $52.54 \pm 7.78$ ) years. Patients were included based on OA diagnosis, specifically affecting the knee and hip joints. The mean functional status score of joints was ( $2.11 \pm 0.43$ ). The diagnosis of OA was based on clinical evaluation, including patient-reported symptoms of joint pain, stiffness, and functional impairment, along with radiographic evidence of joint space narrowing, osteophyte formation, and subchondral sclerosis. Criteria from the American College of Rheumatology (ACR) were utilized to confirm the diagnosis. The diagnosis

of CP was established through evaluation of combination of clinical symptoms, including persistent abdominal pain and signs of malabsorption, alongside with imaging studies such as ultrasound examination, which revealed pancreas structural changes, such as calcifications, ductal dilatation, or gland atrophy. Additionally, pancreatic exocrine insufficiency was confirmed by low fecal elastase-1 level.

Patients were excluded if they had other inflammatory or autoimmune joint diseases, severe comorbidities such as advanced heart failure or cancer, or if they had experienced a recent exacerbation of CP. Metabolic disorders, diabetes, dyslipidemia, and other comorbidities were used as exclusion criteria for the study group. Additional exclusion criteria included chronic use of corticosteroids or immunosuppressive drugs, alcohol abuse or active substance use disorder, participation in other clinical trials within the past three months, and inability to provide informed consent. All participants signed informed consent for the study.

The control group consisted of 30 rather healthy individuals without signs of OA or CP and other chronic diseases, were compatible by age and gender distribution with comorbid patients group.

CRP levels were measured using a high-sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), with serum samples obtained from patients. Normal CRP level: less than 10 mg/L. WOMAC Total Score was assessed using a 24-item questionnaire measuring pain, stiffness, and physical function, with higher scores indicating greater impairment. Lequesne Algofunctional Index was used to evaluate OA severity through questions about pain and functional limitations, with higher scores reflecting worse symptoms. VAS Joint Pain was measured using a 10 cm visual analog scale, where patients marked their pain intensity from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). Fecal elastase-1 was determined by a stool test, with enzyme levels used to assess pancreatic exocrine function, where low levels indicated insufficiency. Normal range: 200 to 500  $\mu\text{g/g}$  of stool. Levels below 200  $\mu\text{g/g}$  indicate pancreatic insufficiency. PEI-Q was administered as a questionnaire assessing the impact of pancreatic exocrine insufficiency on gastrointestinal symptoms and quality of life. Tocopherol and retinol were determined using the High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) method. Normal tocopherol level: 9.9–39.6  $\mu\text{g/L}$ . Normal retinol level: 30 to 220  $\mu\text{g/L}$ .

The data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, and the normality of sample distributions was assessed using the Shapiro–Wilk test. The Mann–Whitney U test was employed to compare the indicators. A linear regression model was developed and evaluated to assess the relationship between the variables under investigation. The model's performance was assessed using various statistical techniques. Goodness-of-fit was evaluated with the R-squared value, which measures the proportion of variance in CRP levels explained by the predictors. An analysis of variance (ANOVA) was conducted to determine the overall significance of the regression model, employing F-statistics and p-values to assess whether the model significantly improved the fit compared to a model without predictors. To address multicollinearity, Variance Inflation Factors (VIF) were computed for each predic-

Table 1

Comparison of clinical and biochemical indicators between control group and patients with OA and CP

Indicator	Control group (n = 30)	Patient with OA and CP (n = 52)	p-value
CRP, mg/L	2.47 ± 0.78	4.87 ± 0.49	< 0.05
WOMAC total score, point	2.08 ± 0.54	39.78 ± 2.87	< 0.001
Lequesne Algofunctional Index, point	0.87 ± 0.19	5.78 ± 0.73	< 0.001
VAS joint pain, point	2.78 ± 0.98	51.43 ± 1.84	< 0.001
Fecal elastase-1, µg/g	278.46 ± 15.79	115.98 ± 19.85	< 0.001
PEI-Q, point	0.12 ± 0.08	0.71 ± 0.15	< 0.05
Retinol, µg/L	210.56 ± 17.56	100.87 ± 19.76	< 0.001
Tocopherol, µg/L	15.76 ± 2.85	9.21 ± 3.04	< 0.001

Table 2

Parameter estimates of the regression model with corresponding standard errors and 95% confidence intervals

Parameter estimates	Variable	Estimate	Standard error	95% confidence interval
β0	Intercept	4.024	0.7347	2.544 to 5.505
β1	WOMAC total score	0.01376	0.008773	-0.003919 to 0.03144
β2	Lequesne Algofunctional Index	-0.04125	0.009116	-0.05963 to -0.02288
β3	VAS joint pain	0.01737	0.006268	0.004738 to 0.03000
β4	Fecal elastase-1	-0.001189	0.0005766	-0.002351 to -2.715e-005
β5	PEI-Q	0.2647	0.05605	0.1517 to 0.3776
β6	Retinol	-0.8836	0.5535	-1.999 to 0.2318
β7	Tocopherol	-0.2690	0.06087	-0.3917 to -0.1463

tor variable, which helps identify whether predictors are highly correlated with each other, potentially affecting coefficient stability. The significance of each predictor was assessed through t-tests, with p-values used to evaluate the statistical significance of the coefficients. This rigorous statistical analysis aimed to ensure a robust understanding of the factors influencing CRP levels in patients with the specified comorbid conditions.

## RESULTS AND DISCUSSION

The Table 1 presents a comparison of clinical and biochemical indicators between the control group and patients with OA and CP. Patients with OA and CP showed a substantial increase in inflammation and pain markers compared to controls, with CRP levels nearly two times ( $p < 0.05$ ) and joint pain (VAS) and functional impairment scores (WOMAC, Lequesne Index) were approximately 18.5 ( $p < 0.001$ ), 6.5 ( $p < 0.001$ ), and 18.6 times higher ( $p < 0.001$ ), in a group of patients with CP and OA compared to a control group. Pancreatic exocrine function, measured by fecal elastase-1, was reduced by 58.3% ( $p < 0.001$ ). PEI-Q scores, indicating pancreatic insufficiency, were nearly 5.9 times higher in patients with CP and OA compared to a control group ( $p < 0.001$ ). Additionally, levels of retinol and tocopherol were reduced by 52.1% and 41.6% in patients with CP and OA compared to a control group ( $p < 0.001$ ).

Given the statistically significant changes in all examined indicators in the patient group compared to the control, an investigation was undertaken to explore the interconnections among these indicators and their role in developing a low-intensity inflammatory process.

The Table 2 presents parameter estimates for a regression model, including the estimated coefficients, their standard errors, and the 95% confidence intervals for each predictor variable. The intercept has a positive estimate, indicating the baseline value of the dependent variable when all predictors are zero. The WOMAC total score has a small positive estimate, though its confidence interval includes zero, suggesting that its relationship with the outcome may not be statistically significant. In contrast, the Lequesne Algofunctional Index shows a significant negative association with the CRP, as its confidence interval lies entirely below zero. VAS joint pain is positively associated with the CRP, and its confidence interval suggests this relationship is statistically significant. Fecal elastase-1 has a very small negative coefficient with a confidence interval just below zero, indicating a potential but weak negative effect.

The PEI-Q has a substantial positive coefficient, with a confidence interval significantly above zero, highlighting a strong and significant positive association. Retinol shows a negative estimate, but its confidence interval crosses zero, indicating that its effect may not be significant. Finally, tocopherol has a negative estimate with a confidence interval that does not include zero, suggesting a significant negative association with the CRP.

The Table 3 presents the results of significance testing for the parameter estimates in a regression model, including the absolute t-values, p-values, and a summary of the statistical significance. The intercept shows a highly significant difference from zero, with a p-value well below the conventional threshold for significance. The WOMAC total score, however, does not reach statistical signifi-

Table 3

Statistical significance of parameter estimates in the regression model

Parameter estimates	Variable	t-value	p-value	p-value summary
$\beta_0$	Intercept	5.478	< 0.0001	****
$\beta_1$	WOMAC total score	1.569	0.1239	ns
$\beta_2$	Lequesne Algofunctional Index	4.525	< 0.0001	****
$\beta_3$	VAS joint pain	2.771	0.0082	**
$\beta_4$	Fecal elastase-1	2.062	0.0451	*
$\beta_5$	PEI-Q	4.722	< 0.0001	****
$\beta_6$	Retinol	1.596	0.1175	ns
$\beta_7$	Tocopherol	4.419	< 0.0001	****

Table 4

Parameter estimates and confidence intervals for predictors in the regression model

Parameter estimates	Variable	Estimate	Standard error	95% confidence interval
$\beta_0$	Intercept	5.298	0.3831	4.527 to 6.069
$\beta_1$	Lequesne Algofunctional Index	-0.03547	0.009510	-0.05461 to -0.01633
$\beta_2$	VAS joint pain	0.01606	0.006670	0.002630 to 0.02948
$\beta_3$	Fecal elastase-1	-0.001510	0.0006030	-0.002724 to -0.0002966
$\beta_4$	PEI-Q	0.2591	0.05920	0.1399 to 0.3783
$\beta_5$	Tocopherol	-0.4294	0.02440	-0.4785 to -0.3803

Table 5

Significance testing of regression model parameters

Parameter estimates	Variable	t-value	p-value	p-value summary
$\beta_0$	Intercept	13.83	< 0.0001	****
$\beta_1$	Lequesne Algofunctional Index	3.730	0.0005	***
$\beta_2$	VAS joint pain	2.407	0.0201	*
$\beta_3$	Fecal elastase-1	2.505	0.0159	*
$\beta_4$	PEI-Q	4.376	< 0.0001	****
$\beta_5$	Tocopherol	17.60	< 0.0001	****

cance, as indicated by a p-value above the standard cutoff. The Lequesne Algofunctional Index, VAS joint pain, fecal elastase-1, PEI-Q, and tocopherol all show significant differences from zero, with varying levels of significance, as denoted by their respective p-value summaries. In contrast, Retinol, similar to the WOMAC score, does not exhibit a statistically significant difference from zero.

Indicators that were statistically nonsignificant were removed from the study, and the analysis was repeated. The Table 4 provides parameter estimates for a regression model, detailing the estimated coefficients, their standard errors, and the 95% confidence intervals for each predictor variable. The intercept has a positive estimate, indicating the baseline value of the dependent variable, with a confidence interval that suggests this estimate is precise. The Lequesne Algofunctional Index has a negative coefficient, indicating a significant inverse relationship with CRP, as reflected by its confidence interval, which does not include zero. Similarly, VAS joint pain shows a positive association with the outcome, with its confidence interval also excluding zero, suggesting a significant effect. Fecal elastase-1 has a small negative coefficient, indicating a weak inverse relationship with the CRP, with

the confidence interval showing statistical significance. The PEI-Q variable has a positive coefficient, suggesting a strong positive association with CRP, supported by a confidence interval entirely above zero. Lastly, tocopherol has a significant negative coefficient, indicating a strong inverse relationship with the CRP, with a narrow confidence interval that further confirms this effect.

The Lequesne Algofunctional Index also demonstrates a significant negative effect on the outcome, with a p-value indicating strong evidence against the null hypothesis. Both VAS joint pain and fecal elastase-1 show statistically significant positive and negative relationships with the CRP, respectively, though their p-values indicate a lower level of significance compared to other variables. The PEI-Q variable shows a highly significant positive association with the CRP, reflected in a strong t-value and a p-value well below the conventional significance level. Tocopherol has an exceptionally strong negative association with the CRP, with a very high t-value and a p-value far below the significance threshold, indicating a highly significant effect. These results suggest that all variables except the intercept are significantly different from zero, with varying degrees of statistical significance (Table 5).

Table 6

Goodness-of-fit statistics for the regression model

Goodness-of-fit	
DF	46
R-squared	0.9863

The Table 6 displays the goodness-of-fit metrics for the regression model. It provides the degrees of freedom (DF), which reflect the number of independent pieces of information used in parameter estimation. The R-squared value indicates the proportion of variance in the dependent variable explained by the model. A high R-squared value suggests that the model provides an excellent fit to the data, accounting for a substantial amount of the variability in the outcome variable.

The Table 7 provides the analysis of variance (ANOVA) for the regression model. It includes the sum of squares (SS), DF, mean square (MS), F-statistic, and p-value. The regression sum of squares reflects the variation explained by the model, while the residual sum of squares represents the variation not explained by the model. The MS for regression and residual are calculated by dividing the respective sum of squares by their DF. The F-statistic, with its associated DF, assesses the overall significance of the model. The p-value indicates whether the model explains a statistically significant amount of variance in the dependent variable.

The Table 8 presents multicollinearity diagnostics for the regression model, including the Variance Inflation Factor (VIF) and the R-squared value with other variables for each predictor. The VIF measures how much the variance of the estimated regression coefficient is inflated due to multicollinearity with other predictors. The R-squared value with other variables indicates the proportion of variance in a given predictor that is explained by the other predictors in the model. Higher VIF values suggest greater multicollinearity, which may affect the stability of the coefficient estimates. The Lequesne Algofunctional Index and fecal elastase-1 have moderate VIF values, indicating relatively low multicollinearity. VAS joint pain and PEI-Q also show moderate VIF values, while tocopherol

has a higher VIF, suggesting that it may be more influenced by multicollinearity with other predictors.

The result of the analysis is the development of a robust linear regression model. This model effectively incorporates various predictor variables, as evidenced by the high goodness-of-fit statistics and significant parameter estimates. The comprehensive evaluation, including multicollinearity diagnostics and analysis of variance, demonstrates the model's strong explanatory power and its capacity to account for the variance in the dependent variable:

$$y = 5.298 - 0.03547x_1 + 0.01606x_2 - 0.001510x_3 + 0.2591x_4 - 0.4294x_5$$

In this regression model:

- y represents the CRP level;
- $x_1$  is the Lequesne Algofunctional Index;
- $x_2$  is the VAS joint pain score;
- $x_3$  is the fecal elastase-1 level;
- $x_4$  is the PEI-Q score;
- $x_5$  is the tocopherol level.

In our study, we observed significant associations between key inflammatory marker (CRP), and clinical parameters like the Lequesne Algofunctional Index and VAS joint pain score. Our findings show that both these indices were significantly associated with CRP levels, suggesting a clear link between clinical manifestations of pain and joint dysfunction with systemic inflammation. These results align with other studies that emphasize the importance of CRP as a biomarker of inflammation and disease severity in OA and CP, our findings regarding the negative association of tocopherol (vitamin E) with CRP are consistent with previous reports on the anti-inflammatory effects of antioxidants in chronic diseases [39–42]. Studies have shown that tocopherol has protective properties, potentially reducing oxidative stress and inflammation in patients with CP and OA [43, 44]. Similarly, the fecal elastase-1 as a marker of pancreatic exocrine insufficiency is well documented, and its inverse relationship with CRP in our model underscores the link between pancreatic function and systemic inflammation [45–49]. However, some studies suggest that the effect size of tocopherol and fecal elastase-1 may vary based

Table 7

Analysis of variance for the regression model

Analysis of variance	SS	DF	MS	F (DFn, DFd)	p-value
Regression	2.515	5	0.5029	F (5, 46) = 663.2	< 0.0001
Residual	0.03488	46	0.0007583		
Total	2.549	51			

Table 8

Multicollinearity diagnostics for predictor variables

Multicollinearity	Variable	VIF	R2 with other variables
$\beta_0$	Intercept		
$\beta_1$	Lequesne Algofunctional Index	2.007	0.5017
$\beta_2$	VAS joint pain	5.319	0.8120
$\beta_3$	Fecal elastase-1	2.811	0.6443
$\beta_4$	PEI-Q	2.568	0.6106
$\beta_5$	Tocopherol	7.099	0.8591

on disease stage, highlighting the need for further research to assess their long-term impact on inflammation [50–52]. Overall, our results contribute to the growing body of evidence highlighting the multifaceted role of inflammation in CP and OA and emphasize the need for individualized approaches to managing inflammation in these conditions.

### CONCLUSIONS

These findings highlight the importance of low-grade inflammation in managing OA and CP and provide insights into the factors that contribute to elevated CRP levels in this patient population according a linear regres-

sion model and analysis of variance (ANOVA) of relationships of clinical and pathogenetic parameters. The model's results indicate that CRP is significantly influenced by factors such as the Lequesne Alfofunctional Index, VAS joint pain, fecal elastase-1, PEI-Q, and tocopherol levels. The goodness-of-fit statistics demonstrate that the model explains a substantial portion of the variability in CRP levels. Multicollinearity diagnostics suggest that while most predictors have moderate VIF values. Overall, the model effectively captures the relationships between CRP and the predictors, highlighting its strong explanatory power and relevance.

### Information about the authors

**Babinets Liliia S.** – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 352-07-43. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0560-1943

**Halabitska Iryna M.** – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (097) 798-28-93. *E-mail: halabitska@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-9028-7230

**Migenko Bogdan O.** – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 810-57-20. *E-mail: migenko@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-2192-7238

**Botsyuk Nataliia Ye.** – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (067) 352-18-82. *E-mail: botcyk@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-2959-1866

**Makhnitska Iryna V.** – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (098) 451-51-30. *E-mail: makhnitcka\_iv@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-3847-3586

**Zemlyak Olexandr S.** – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 413-56-09. *E-mail: zemliak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-6346-0931

### Відомості про авторів

**Бабінець Лілія Степанівна** – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 352-07-43. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0560-1943

**Галабіцька Ірина Михайлівна** – 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

**Мігенько Богдан Орестович** – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 810-57-20. *E-mail: migenko@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-2192-7238

**Боцюк Наталія Євгенівна** – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 352-18-82. *E-mail: botcyk@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-2959-1866

**Махніцька Ірина Володимирівна** – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (098) 451-51-30. *E-mail: makhnitcka\_iv@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-3847-3586

**Земляк Олександр Степанович** – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 413-56-09. *E-mail: zemliak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-6346-0931

### REFERENCES

- Roe K. An inflammation classification system using cytokine parameters. *Scand J Immunol.* 2021;93(2):e12970. doi: 10.1111/sji.12970.
- Turizo-Smith AD, Córdoba-Hernandez S, Mejía-Guarnizo LV, Monroy-Camacho PS, Rodríguez-García JA. Inflammation and cancer: friend or foe? *Front Pharmacol.* 2024;(15):1385479. doi: 10.3389/fphar.2024.1385479.
- Gouda NA, Alshammari SO, Abourehab MAS, Alshammari QA, Elkmahawy A. Therapeutic potential of natural products in inflammation: underlying molecular mechanisms, clinical outcomes, technological advances, and future perspectives. *Inflammopharmacology.* 2023;31(6):2857-83. doi: 10.1007/s10787-023-01366-y.
- Moudgil KD, Venkatesha SH. The Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Activities of Natural Products to Control Autoimmune Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):95. doi: 10.3390/ijms24010095.
- Sanchez-Lopez E, Coras R, Torres A, Lane NE, Guma M. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(5):258-75. doi: 10.1038/s41584-022-00749-9.
- Repchuk Y, Sydoruk LP, Sydoruk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, et al. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T > C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(10):715-20.
- Redkva OV, Babinets LS, Halabitska IM. Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Wiad Lek.* 2021;74(10):2557-59.
- Babinets LS, Migenko BO, Borovyk IO, Halabitska IM, Lobanets NV, Onyskiw OO. The role of cytocin imbalance in the development of man infertility. *Wiad Lek.* 2020;73(3):525-8.
- Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, Bjelica R, Jeleč Ž, Hudetz D, et al. Cy-

- tokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208.
10. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am.* 2020;104(2):293-311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.
11. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammation and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(2):222-38. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1.
12. Hawker GA, King LK. The Burden of Osteoarthritis in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2022;38(2):181-92. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.005.
13. Halabitska I, Babinets L. Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Fam Med Prim Care Rev.* 2021;23(4):422-8.
14. Babinets LS, Shaheen OR, Hornyn HO, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiad Lek.* 2019;72(4):595-9.
15. 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.
16. Halabitska I, Babinets L, Kotsaba Y. Pathogenetic features of comorbidity of primary osteoarthritis and diseases with exocrine pancreatic insufficiency. *Georgian Med News.* 2021;32(1):57-62.
17. Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2022;386(9):869-78. doi: 10.1056/NEJMcpr1809396.
18. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA.* 2019;322(24):2422-34. doi: 10.1001/jama.2019.19411.
19. Shimizu K, Ito T, Irisawa A, Ohtsuka T, Ohara H, Kanno A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(10):709-24. doi: 10.1007/s00535-022-01911-6.
20. Babinets LS, Levchuk RD, Halabitska IM, Kryskiv OI. Effectiveness of lisinopril and amlodipine combination at hypertension with comorbidity of arteriosclerosis obliterans in general practice. *Wiad Lek.* 2022;75(10):2407-11. doi: 10.36740/WLek202210116.
21. Makhnitska IV, Babinets LS. Possibilities of complex correction of morphological gastroduodenal changes with comorbidity of chronic pancreatitis and chronic H. Pylori – gastritis. *Wiad Lek.* 2021;74(10):2541-45.
22. Makhnitska I, Babinets L. Features of the Clinical Course and Quality of Life in a State with Chronic Pancreatitis and Gastroduodenal Changes. *Fam Med Eur Pract.* 2023;(2):45-9. doi: 10.30841/2786-720X.2.2023.282493.
23. Shevchuk L, Kravets N, Grod I. The effect of stress on the hematological indicators of rats *Rattus Norvegicus* F. Domesticus in the conditions of the biological experiment. *Med Perspective.* 2021;(26):69-77.
24. Romanyuk L, Malinovsky L, Kravets N, Olyinyk N, Volch I. Analysis of antibiotic resistance of conditionally pathogenic oropharyngeal microflora in children after viral respiratory infections. *Georgian Med News.* 2022;(328-329):154-7.
25. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(8):589-610. doi: 10.1038/s41573-021-00198-1.
26. Kay J, Thadhani E, Samson L, Engelward B. Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer. *DNA Repair (Amst).* 2019;83:102673. doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102673.
27. Kamyshna II, Pavlovych LB, Maslyanko VA, Kamyshnyi AM. Analysis of the transcriptional activity of genes of neuro-peptides and their receptors in the blood of patients with thyroid pathology. *J Med Life.* 2021;14(2):243-9. doi: 10.25122/jml-2020-0183.
28. Tian Y, Hu D, Li Y, Yang L. Development of therapeutic vaccines for the treatment of diseases. *Mol Biomed.* 2022;3(1):40. doi: 10.1186/s43556-022-00098-9.
29. Kravets N, Klymnyuk S, Romanyuk L, Borak V, Mykhailishyn N. Investigation of strains of microorganisms isolated from children with recurrent tonsillitis. *Georgian Med News.* 2020;(298):49-53.
30. State N. CRP and the Prognosis of Patients with Cirrhosis. *Maedica (Bucur).* 2021;16(3):353-61. doi: 10.26574/maedica.2021.16.3.353.
31. Noh S, Kim J, Kim G, Park C, Jang H, Lee M, et al. Recent Advances in CRP Biosensor Based on Electrical, Electrochemical and Optical Methods. *Sensors.* 2021;21(9):3024. doi: 10.3390/s21093024.
32. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):219-29. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005.
33. Förnvik K, Maddahi A, Liljedahl E, Oster K, Salford LG, Redebrandt HN. What is the role of CRP in glioblastoma? *Cancer Treat Res Commun.* 2021;(26):100293. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100293.
34. Cooper J, Pastorello Y, Slevin M. A meta-analysis investigating the relationship between inflammation in autoimmune disease, elevated CRP, and the risk of dementia. *Front Immunol.* 2023;(14):1087571. doi: 10.3389/fimmu.2023.1087571.
35. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022;(13):907750. doi: 10.3389/fimmu.2022.907750.
36. Shi C, Zhu L, Chen X, Gu N, Chen L, Zhu L, et al. IL-6 and TNF- $\alpha$  induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b. *J Interferon Cytokine Res.* 2014;34(5):342-8. doi: 10.1089/jir.2013.0078.
37. Tomaszewska E, Hulas-Stasiak M, Dobrowolski P, Świątkiewicz M, Muszyński S, Tomczyk-Warunek A, et al. Does Chronic Pancreatitis in Growing Pigs Lead to Articular Cartilage Degradation and Alterations in Subchondral Bone? *Inter J Mol Sci.* 2024;25(4):1989. doi: 10.3390/ijms25041989.
38. Beavers KM, Nicklas BJ. Effects of lifestyle interventions on inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Front Biosci (Schol Ed).* 2011;3(1):168-77. doi: 10.2741/s142.
39. Asbaghi O, Sadeghian M, Nazarian B, Sarrestedari M, Mozaffari-Khosravi H, Maleki V, et al. The effect of vitamin E supplementation on selected inflammatory biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep.* 2020;10(1):17234. doi: 10.1038/s41598-020-73741-6.
40. Fouladvand F, Falahi E, Asbaghi O, Abbasnezhad A. Effect of Vitamins C and E Co-Supplementation on Serum C-Reactive Protein Level: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Prev Nutr Food Sci.* 2020;25(1):1-8. doi: 10.3746/pnf.2020.25.1.1.
41. Amezcua-Castillo E, González-Pacheco H, Sáenz-San MA, Méndez-Ocampo P, Gutierrez-Moctezuma I, Massó F, et al. C-Reactive Protein: The Quintessential Marker of Systemic Inflammation in Coronary Artery Disease-Advancing toward Precision Medicine. *Biomedicines.* 2023;11(9):2444. doi: 10.3390/biomedicines11092444.
42. Babinets L, Halabitska I. Characteristics of joint pain in patients with primary osteoarthritis and comorbid conditions with exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor.* 2021;70(2):62-4.
43. Tejpal Singh HS, Aminuddin AA, Pang KL, Ekeku SO, Chin KY. The Role of Tocotrienol in Arthritis Management-A Scoping Review of Literature. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(3):385. doi: 10.3390/ph16030385.
44. Meulmeester FL, Luo J, Martens LG, Mills K, van Heerst D, Noordam R. Antioxidant Supplementation in Oxidative Stress-Related Diseases: What Have We Learned from Studies on Alpha-Tocopherol? *Antioxidants (Basel).* 2022;11(12):2322. doi: 10.3390/antiox11122322.
45. Behary S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr.* 2002;141(1):84-90. doi: 10.1067/mpd.2002.124829.
46. Turner RC, McDermott R. Using faecal elastase-1 to screen for chronic pancreatitis in patients admitted with acute pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2006;8(3):223-6. doi: 10.1080/13651820500539602.
47. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology.* 2023;165(5):1292-301. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.
48. 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.
49. Babinets L, Halabitska I. Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor.* 2020;69(1):7-10.
50. Cañamares-Orbis P, Bernal-Monterde V, Sierra-Gabarda O, Casas-Deza D, Garcia-Rayado G, Cortes L, et al. Impact of Liver and Pancreas Diseases on Nutritional Status. *Nutrients.* 2021;13(5):1650. doi: 10.3390/nu13051650.
51. Mathew A, Fernandes D, Andreyev HJN. What is the significance of a faecal elastase-1 level between 200 and 500 $\mu$ g/g? *Frontline Gastroenterol.* 2023;14(5):371-6. doi: 10.1136/flgastro-2022-102271.
52. Halabitska I, Babinets L. The influence of comorbid gastroenterological pathology with exocrine pancreatic insufficiency on the course of primary osteoarthritis. *Health Probl Civiliz.* 2023;17(2):130-6.

Стаття надійшла до редакції 29.10.2024. – Дата першого рішення 01.11.2024. – Стаття подана до друку 05.12.2024

# Синдром гепатомегалії в пацієнтів із хворобою Гоше I типу в Україні

Н. В. Самоненко<sup>1</sup>, О. М. Охотнікова<sup>2</sup>, Н. Г. Горовенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України, м. Київ

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

Стаття присвячена прояву синдрому гепатомегалії при рідкісній патології обміну речовин – хворобі Гоше (ХГ) I типу. **Мета дослідження:** оцінити та дослідити клінічні характеристики й потенційний діагностичний вплив гепатомегалії в пацієнтів із ХГ I типу в Україні. А також сформувані та запропонувати діагностичний алгоритм, який враховує симптом збільшення печінки як один із ключових клінічних маркерів.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне клінічне дослідження 82 хворих із ХГ I типу, які були діагностовані в Україні за 2021 рік (з 2002 по 2023 рік). Пацієнтам проводили повне комплексне клінічне обстеження проявів захворювання, яке включало детальний збір анамнезу, загальне фізикальне обстеження, а також інструментальне й лабораторне оцінювання стану печінки та селезінки. Ультразвукове дослідження застосовували для визначення розмірів та структури печінки, а функціональні показники аналізували за рівнями сироваткових трансаміназ і феритину.

**Результати.** Проаналізовано клінічну симптоматику та результати діагностики у 82 пацієнтів із підтвердженою ХГ I типу в Україні. Під час комплексного обстеження відзначено наявність гепатомегалії в 47 пацієнтів, що становило 57,32% на момент встановлення діагнозу і поєднувалося з іншою клінічною симптоматикою. Водночас, згідно з клінічними спостереженнями в Україні, ступінь збільшення печінки не залежить від наявності спленомегалії або факту проведення спленектомії.

Ізольована гепатомегалія як маніфестація захворювання зустрічається зрідка (7,3%), однак у частині випадків вона є єдиним проявом на момент встановлення діагнозу. У подальшому більшість таких пацієнтів демонструють прогресування до класичної гепатоспленомегалії з гематологічними порушеннями. Рівень феритину чітко корелює зі ступенем гепатомегалії, демонструючи статистично значуще підвищення при збільшенні печінки в понад 1,25 раза (відношення шансів (ВШ) 30,17;  $p = 0,002$ ) та особливо при збільшенні в понад 1,5 раза (ВШ 89,28;  $p = 0,0041$ ). Таке підвищення рівня феритину виявлено лише в 54–67% хворих із гепатомегалією, тож цей показник не можна розглядати як універсальний діагностичний маркер ураження печінки при ХГ.

**Висновки.** Синдром збільшення печінки є частим клінічним проявом ХГ I типу. Він був виявлений у 91% пацієнтів в Україні на момент підтвердження діагнозу. Тяжкість її прояву не залежала від проведення спленектомії. Ізольована гепатомегалія трапляється не часто (7,3%), а в окремих випадках була єдиним симптомом. Установлено достовірну кореляцію між рівнем феритину та ступенем гепатомегалії. На підставі отриманих результатів запропоновано діагностичний алгоритм, який може використовуватися для ранньої діагностики ХГ I типу.

**Ключові слова:** печінка, гепатомегалія, хвороба Гоше, діти, гепатит, цирроз, орфанні захворювання.

## Hepatomegaly Syndrome in Patients with Type 1 Gaucher Disease in Ukraine

N. V. Samonenko, O. M. Okhotnikova, N. H. Gorovenko

The article is devoted to the manifestation of hepatomegaly syndrome in a rare metabolic disorder – type 1 Gaucher disease (GD).

**The objective:** to evaluate clinical signs and potential diagnostic role of hepatomegaly syndrome in patients with type 1 GD in Ukraine. As well as to develop and propose the diagnostic algorithm for GD, taking into account the hepatomegaly syndrome as a key clinical sign.

**Materials and methods.** A retrospective clinical study was conducted involving 82 patients with type 1 GD diagnosed in Ukraine over a 21-year period (2002–2023). The patients underwent complex clinical examination of the manifestations of the disease, which included a detailed medical history collection, physical examination, as well as instrumental and laboratory evaluation of liver and spleen. Ultrasound examination was used to assess the sizes and structure of liver, while functional markers were evaluated through serum transaminase and ferritin levels.

**Results.** Clinical symptoms and diagnostic findings were analyzed in 82 patients with confirmed type 1 GD in Ukraine. Comprehensive examination revealed hepatomegaly in 47 patients (57.32%) at the time of diagnosis, often in combination with other clinical signs. According to the clinical observations in Ukraine, liver enlargement was not depended on the presence of splenomegaly or history of splenectomy.

Isolated hepatomegaly as an initial disease manifestation is rare (7.3%), but in some cases it is the only symptom at the time of diagnosis. Subsequently, most of these patients progress to classical hepatosplenomegaly accompanied by hematological disorders. Ferritin level was found to correlate with the degree of hepatomegaly, showing statistically significant elevations in patients with liver enlargement exceeding 1.25 times (odds ratio (OR) 30.17;  $p = 0.002$ ) and especially an increase of more than 1.5 times (OR 89.28;  $p = 0.0041$ ). Such elevated ferritin level was present in only 54–67% of patients with hepatomegaly, thus this marker cannot be considered a universal diagnostic indicator of liver damage in GD.

**Conclusions.** Hepatomegaly is a common clinical manifestation of type I GD. It was identified in 91% of patients in Ukraine at the time of diagnosis confirmation. The severity of hepatomegaly did not depend on whether splenectomy had been performed. Isolated hepatomegaly was uncommon (7.3%) and, in some cases, it was the only clinical symptom. A significant correlation was found between ferritin level and the degree of hepatomegaly. Based on the findings, a diagnostic algorithm was proposed that may be useful for early disease identification.

**Keywords:** liver, hepatomegaly, Gaucher disease, children, hepatitis, cirrhosis, orphan diseases.

Лізосомні хвороби накопичення (ЛХН) належать до рідкісних спадкових патологій і включають близько 70 моногенних нозологічних форм, які об'єднані спільним механізмом порушення функції лізосом. Унаслідок накопичення нерозщеплених субстратів відбувається поступове ураження органів і систем, що проявляється різноманітними клінічними симптомами, які поступово прогресують і скорочують життя людини. Поліморфізм проявів значно варіює залежно від типу накопичення та переважного ураження певних органів. Пацієнти з ЛХН потребують тривалого медичного нагляду та підтримувального лікування. Своєчасне встановлення правильного діагнозу дає змогу на ранньому етапі розпочати специфічну терапію, яка може суттєво поліпшити перебіг захворювання та запобігти розвитку тяжких ускладнень, які знижують якість життя хворого, призводять до інвалідизації або передчасної смерті [1, 2].

Хвороба Гоше (ХГ) є рідкісним спадковим захворюванням обміну речовин, яке входить до групи ЛХН. Її поширеність у загальній популяції оцінюється як 1 випадок на 60 000–100 000 новонароджених. Патогенетичною основою цієї хвороби є дефіцит лізосомного ферменту глюкоцереброзидази, що призводить до прогресивного накопичення глюкозилцераміду, насамперед у клітинах печінки, селезінки та кісткового мозку. Залежно від ураження різних органів формуються клінічні прояви, до яких найчастіше належать гепатомегалія, спленомегалія, анемія, тромбоцитопенія та патологія кісткової тканини [2, 3].

Розрізняють три фенотипи ХГ: тип I – неейронопатичний; тип II – гострий нейронопатичний; тип III – хронічний нейронопатичний. Їх визначають за наявністю або відсутністю, ступенем і швидкістю прогресування нейродегенерації [2, 3].

Сучасна лабораторна діагностика ХГ передбачає визначення активності лізосомного ферменту глюкоцереброзидази в лейкоцитах, рівня хітотріозидази в плазмі крові, а також накопичення глюкозилсфінгозину (GL-1). Для верифікації діагнозу обов'язковим етапом є молекулярно-генетичне дослідження гена GBA. Виявлення характерних клітин Гоше в біоптаті кісткового мозку вважається допоміжним методом дослідження, який потребує підтвердження за допомогою сучасних біохімічних і генетичних аналізів у зв'язку з високим ризиком хибнопозитивних результатів [4]. Золотим стандартом діагностики захворювання вважається проведення ензимодіагностики та молекулярно-генетичне дослідження.

Поширеність ХГ, як й інших ЛХН, залишається остаточно не визначеною через високу ймовірність недіагностованих м'яких форм захворювання. Обмежена інформованість лікарів щодо цих рідкісних нозологій та обмеженість доступу до діагностики призводить до

того, що в частини пацієнтів діагноз своєчасно не встановлюють або встановлюють невчасно. Це зумовлює проведення необґрунтованих діагностичних і терапевтичних втручань, а також втрату можливості розпочати специфічне лікування на ранніх етапах хвороби.

Гепатомегалія є поширеним симптомом у пацієнтів із ХГ і патогенетичним результатом накопичення глікоцереброзиду в моноцитах і макрофагах. Іншими факторами, які впливають на розвиток гепатомегалії при ХГ, також вважають запальні та інфільтративні процеси, що, своєю чергою, призводять до порушення структури тканини печінки [4]. Зазвичай гепатомегалія при ХГ не розглядається як самостійний або домінуючий симптом, але інформативним є її поєднання з іншими ознаками хвороби.

Гепатомегалія – це збільшення печінки в понад 1,25 раза від нормального розрахункового вікового об'єму, що становить 2,5% від загальної маси тіла людини [5]. Вона є частою знахідкою у хворих із ХГ і може супроводжуватися стеатозом, фіброзом, портальною гіпертензією, хоча безпосереднє ураження гепатоцитів при ХГ спостерігається зрідка. На ступінь гепатомегалії може безпосередньо впливати тяжкість хвороби, а рівень феритину вважається потенційним маркером запального процесу при ХГ. Водночас залишаються дискусійними питання впливу спленектомії на розміри та функцію печінки, а також механізмів розвитку фіброзних змін у ній у хворих із ХГ.

Є кілька видів ефективного специфічного лікування ХГ. До них відносять фермент-замісну та субстрат-знижувальну терапію. Основною метою лікування є зменшення кількості накопичуваного глюкозилцераміду в лізосомах шляхом відновлення або заміщення активності ферменту глюкоцереброзидази [9].

Фермент-замісна терапія передбачає внутрішньовенне введення рекомбінантного ферменту глюкоцереброзидази. Цей метод використовують при лікуванні ХГ I та III типів [11].

Субстрат-знижувальна терапія (субстрат-редукційна терапія) є пероральним методом лікування, який знижує безпосередньо синтез глюкозилцераміду в клітинах, що, своєю чергою, зменшує навантаження на фермент. Цю терапію застосовують лише в пацієнтів із ХГ I типу [10].

Такі методи лікування, як трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин і генна терапія, досі перебувають на стадії дослідження та не використовуються під час лікування ХГ. У деяких випадках може бути розглянуто проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин при ранніх проявах або досимптомній діагностиці ХГ III типу [12].

**Мета дослідження:** оцінити та дослідити клінічні характеристики й потенційний діагностичний вплив гепатомегалії в пацієнтів із ХГ I типу в Україні, а також

сформувані й запропонувати діагностичний алгоритм, який враховує симптом збільшення печінки як один із ключових клінічних маркерів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено в Центрі орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «Охматдит» МОЗ України, мало ретроспективний характер і ґрунтувалося на аналізі медичної документації 89 пацієнтів із різних регіонів України, яким у період із 2001 по 2023 рік було встановлено діагноз «хвороба Гоше».

Діагностику хвороби здійснювали з використанням біохімічних і молекулярно-генетичних методів. Усім пацієнтам визначали активність  $\beta$ -глюкоцереб्रोїдази в лейкоцитах і рівень хітотріозидази в плазмі крові. Молекулярно-генетичне підтвердження проводили за допомогою аналізу алельних варіантів гена *GBA* методом секвенування за Сенгером та секвенування нового покоління.

Клініко-діагностичний алгоритм включав детальний збір анамнезу, загальне фізикальне обстеження, а також інструментальне і лабораторне оцінювання стану печінки та селезінки пацієнтів. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили для визначення розмірів і структури печінки й селезінки. Для оцінювання гепатомегалії або спленомегалії використовували зіставлення розмірів органів із віковими нормами об'єму. Печінка або селезінка вважалася збільшеною, якщо її об'єм перевищував 2,5% від маси тіла або в понад 1,25 раза від вікової норми. З метою

порівняльного аналізу всі пацієнти були розподілені на чотири групи залежно від ступеня збільшення печінки або селезінки:

1. «Без гепатомегалії» (розміри в межах вікової норми).
2. «Помірне збільшення» – менше ніж у 1,25 раза від вікової норми.
3. «Виражене збільшення» – у понад 1,25, але менше ніж у 2,0 рази.
4. «Значне збільшення» – у понад 2,0 рази від очікуваного вікового значення.

Функціональні показники аналізували за рівнями сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ)) і феритину. Референтні значення становили: АЛТ < 40 Од/л, АСТ < 40 Од/л, феритин – 13–150 нг/мл для жінок та 30–400 нг/мл для чоловіків.

Для статистичної обробки результатів дослідження застосовували методи описової статистики (середні значення, частоти, відсоткові співвідношення) та порівняльного аналізу. Визначення асоціацій між категоріальними змінними проводили за допомогою  $\chi^2$ -критерію, коефіцієнта  $\phi$  і обчислення відношення шансів (ВШ). Для оцінювання достовірності відмінностей між групами використовували критерій Манна-Уїтні та тест Фішера. Обробку даних здійснювали за допомогою програм Statistica 7.0, MedCalc і Microsoft Excel.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано первинну документацію 89 пацієнтів (54 жінок та 35 чоловіків), в яких у НДСЛ «Охматдит» за період із 2002 по 2023 рік був підтверджений діагноз ХГ. З них 82 пацієнти (92%) мали діагноз ХГ I типу, 4 дитини (4,5%) – II типу і 3 пацієнти (3,5%) – III типу (рис. 1).

Першими симптомами в пацієнтів із ХГ I типу були: спленомегалія – у 61 хворого (74,4%), гепатомегалія – у 47 (57,32%), зміни гематологічних показників (анемія, тромбоцитопенія) – у 42 (51,22%), носові кровотечі – у 10 (12,2%), у 7 відзначали прояви васкуліту (8,54%), у 4 – осалгії (4,9%) (рис. 2).

На час маніфестації ізольована гепатомегалія спостерігалася в 6 хворих (7%), ізольована спленомегалія – у 20 (25%), гепатоспленомегалія – у 41 (50%), у 15 пацієнтів (18%) проявів збільшення печінки чи селезінки не відзначалося (рис. 3).

У 6 пацієнтів із первинним клінічним проявом у вигляді збільшення печінки без ознак залучення в патологічний процес селезінки вік маніфестації захворювання варіював від 6 до 14 років. Середній вік становив  $8,2 \pm 2,8$  року, медіана – 7 років. У 3 із цих 6 пацієнтів (50%) ХГ була діагностована ще до появи додаткових симптомів шляхом проведення кістково-мозкової пункції з виявленням клітин Гоше. У решти 3 хворих ХГ діагностована пізніше на підставі появи додаткової симптоматики: спленомегалії, анемії, тромбоцитопенії.

У 2 пацієнтів на попередніх етапах діагностики спостерігалися епізоди носових кровотеч без будь-яких гематологічних порушень.

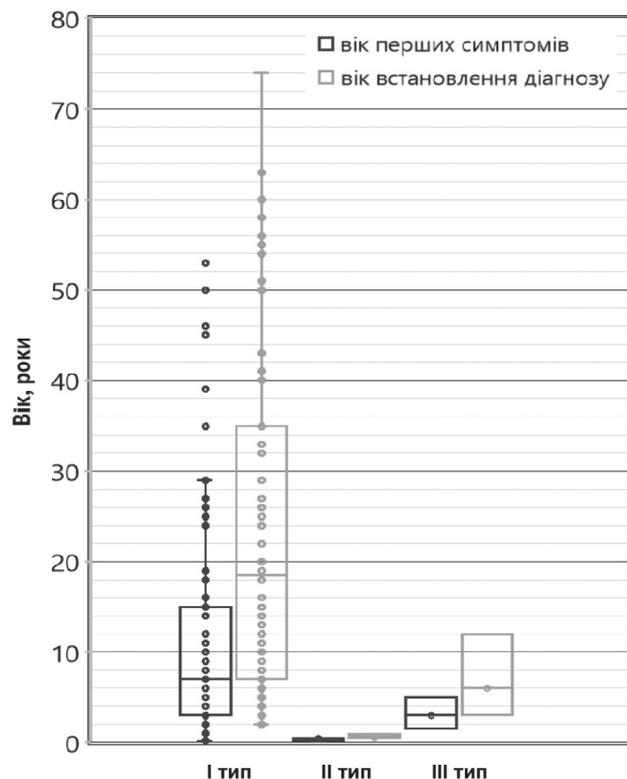
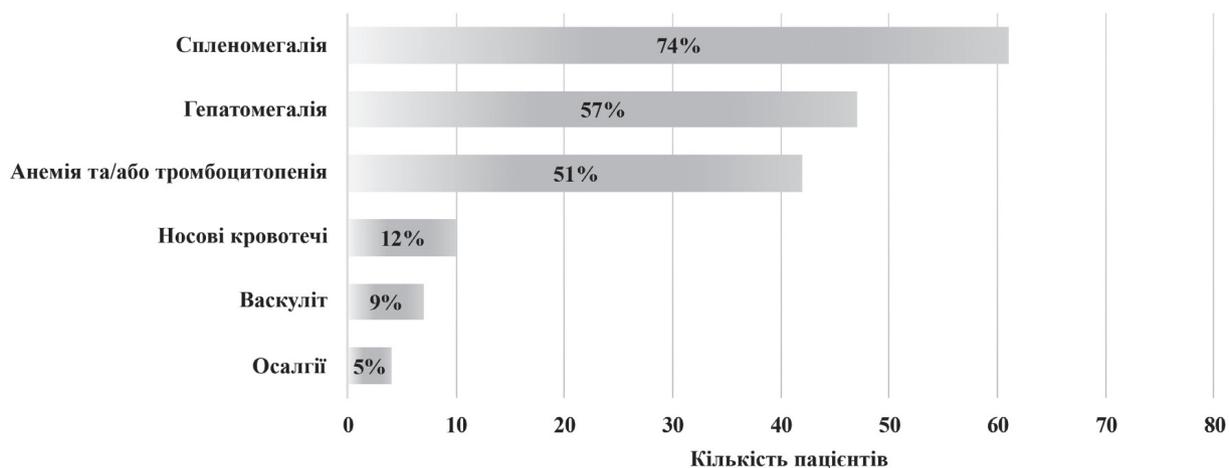


Рис. 1. Аналіз вікової характеристики пацієнтів із ХГ різних типів

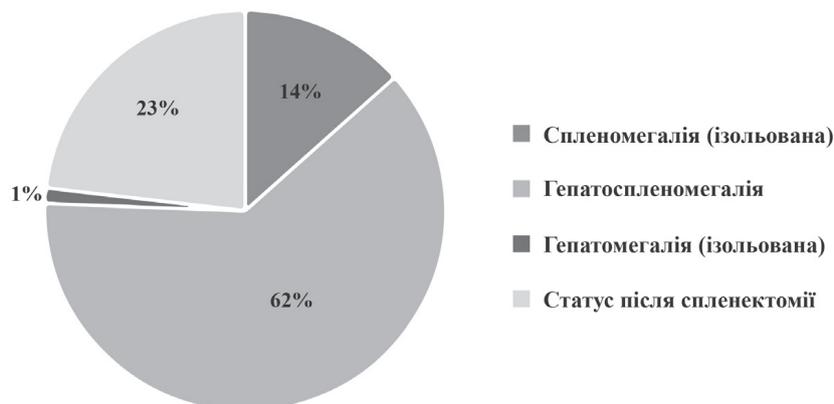
## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ



**Рис. 2. Розподіл симптомів маніфестації в пацієнтів із ХГ I типу**



**Рис. 3. Розподіл гепато- і спленомегалії при клінічній маніфестації ХГ I типу**



**Рис. 4. Наявність гепатомегалії та спленомегалії у хворих із ХГ I типу при первинній діагностиці в НДСЛ «Охматдит»**

Надалі перебіг хвороби розділився на дві клінічні траєкторії:

1. В 1 пацієнта (17%) зберігалася гепатомегалія з розвитком стеатозу і фіброзу печінки, наявністю множинних гемангіом селезінки та тромбоцитопенією, але без анемії та спленомегалії.

2. В інших 5 хворих (83%) відзначалося прогресування вираженої гепатоспленомегалії в супроводі анемії та тромбоцитопенії. При цьому структура печінки та селезінки залишалася інтактною – без розвитку стеатозу, фіброзу чи цирозу.

Отже, ізольована гепатомегалія виявилася в дебюті системного захворювання з формуванням змін із залученням селезінки та інших органів кровотворення й ретикулоендотеліальної системи (табл. 1).

Ізольовану спленомегалію на час діагностики відзначали в 11 хворих (14%), ізольовану гепатомегалію – в 1 (1%), гепатоспленомегалію – у 51 хворого (62%), 19 пацієнтам (23%) була вже проведена спленектомія (рис. 4).

В 1 хворого (1%) з ізольованою гепатомегалією на момент первинної діагностики відзначено збільшення печінки з підліткового віку як дебютного симптому і

Клінічна картина та подальший перебіг ХГ I типу в пацієнтів із гепатомегалією як симптомом маніфестації (n = 6)

Пацієнт №	Вік маніфестації (роки)	Первинний симптом	Додаткові симптоми при дебюті	Подальший перебіг	Зміни з боку печінки	Зміни з боку селезінки	Гематологічні зміни
1	9	Гепатомегалія	Носові кровотечі	Ізольоване ураження	Стеатоз, фіброз, збережена гепатомегалія	Множинні гемангіоми	Тромбоцитопенія
2	6	Гепатомегалія	Носові кровотечі	Гепатоспленомегалія	Виражена гепатомегалія	Виражена спленомегалія	Анемія, тромбоцитопенія
3	6	Ізольована гепатомегалія	Відсутні	Гепатоспленомегалія	Виражена гепатомегалія	Виражена спленомегалія	Анемія, тромбоцитопенія
4	6	Ізольована гепатомегалія	Відсутні	Гепатоспленомегалія	Виражена гепатомегалія	Виражена спленомегалія	Анемія, тромбоцитопенія
5	8	Ізольована гепатомегалія	Відсутні	Гепатоспленомегалія	Виражена гепатомегалія	Виражена спленомегалія	Анемія, тромбоцитопенія
6	14	Ізольована гепатомегалія	Відсутні	Гепатоспленомегалія	Виражена гепатомегалія	Виражена спленомегалія	Анемія, тромбоцитопенія

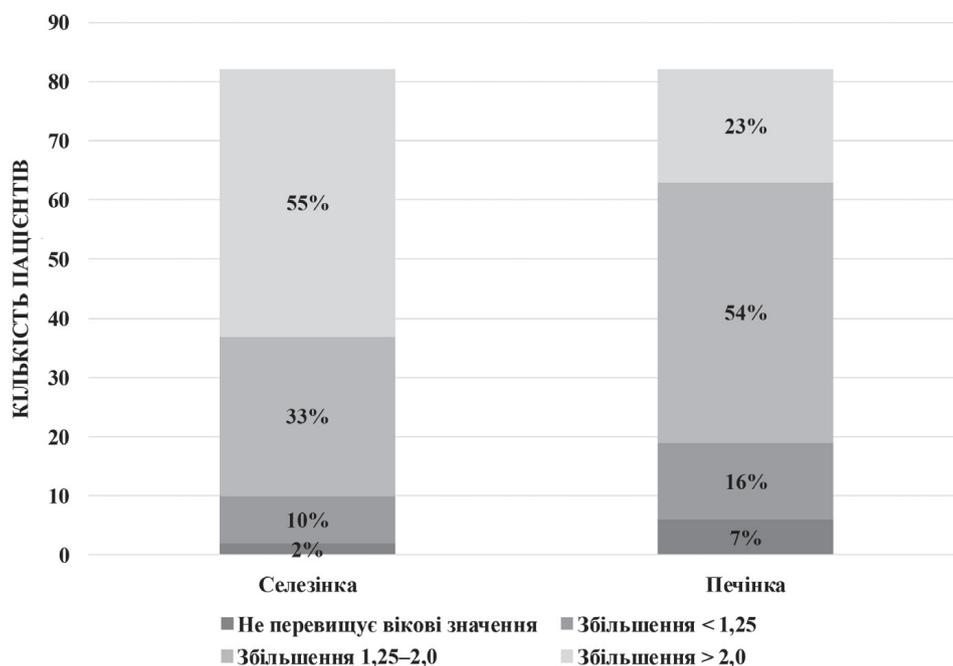


Рис. 5. Показники об'єму печінки та селезінки в пацієнтів із ХГ I типу при первинній діагностиці в НДСЛ «Охматдит»

надалі не спостерігалось ознак спленомегалії, хоча з часом у нього розвинулися стеатоз і фіброз печінки, а також він мав гемангіоматоз селезінки.

У 19 пацієнтів на момент установлення діагнозу вже була проведена спленектомія через розвиток ускладнень.

Збільшення печінки на час діагностики ХГ I типу зафіксовано в 75 пацієнтів (91%). У 7 хворих (8,54%) печінка не перевищувала свої вікові значення, у 12 (14,63%) її збільшення було помірним – у менше ніж 1,25 раза від вікових рівнів, у 44 (53,66%) – у 1,25–2,0 рази, а в 19 пацієнтів це збільшення під час огляду перевищувало нормальні рівні у 2,0 рази (рис. 5).

Серед 19 пацієнтів після спленектомії з ХГ I типу у 2 хворих (10%) печінка не перевищувала свої вікові значення, в 1 (5%) – збільшення було помірним у менше ніж 1,25 раза від вікових рівнів показників, у 12 (63%) –

збільшення коливалось в межах 1,25–2,0 рази, а в 4 пацієнтів (21%) гепатомегалія сягала перевищення у 2,0 рази (рис. 6).

Серед 63 пацієнтів, яким не проводили видалення селезінки, у 5 (8%) розміри печінки не перевищували вікові значення, в 11 пацієнтів (17%) її збільшення було помірним (у менше ніж 1,25 раза від вікових рівнів показників), у 32 (51%) розмір печінки був більшим у 1,25–2,0 рази, а в 15 (24%) він перевищував норму при огляді у 2,0 рази.

Для оцінювання взаємозв'язку між наявністю в анамнезі спленектомії та змінами в розмірах печінки було проведено визначення  $\chi^2$ , обчислено коефіцієнт кореляції  $\phi$  та розраховано ВПІ.

За результатами  $\chi^2$ -тесту отримано:  $\chi^2 = 1,02$  ( $df = 1$ ),  $p \approx 0,312$ ,  $\phi \approx 0,11$ .

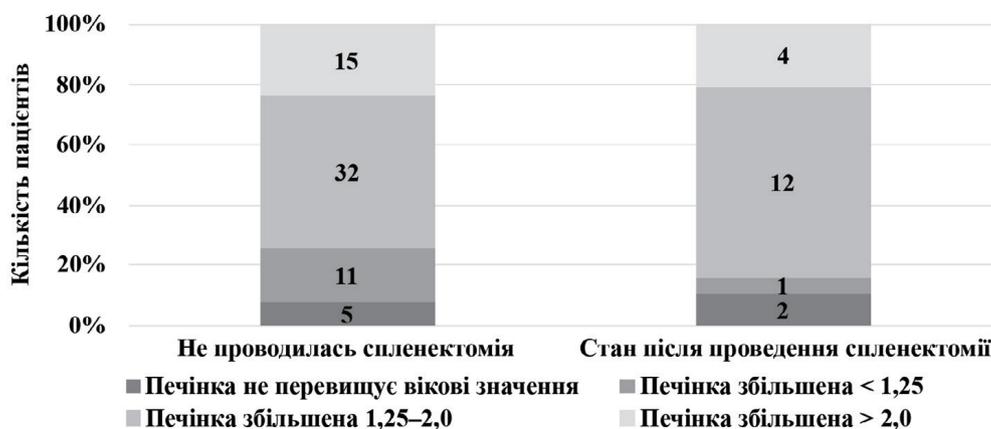


Рис. 6. Показники об'єму печінки залежно від проведеної спленектомії в пацієнтів із ХГ I типу

Статистичний аналіз показав, що серед пацієнтів зі спленектомією 15,8% (3 з 19) мали розміри печінки в межах вікових норм, тоді як у хворих без спленектомії цей показник становив 8% (5 із 63). ВПІ ( $\approx 2,18$ ;  $p \approx 0,312$ ) вказує на тенденцію до вищої імовірності збереження нормального розміру печінки у хворих після проведеної спленектомії порівняно з пацієнтами без резекції, проте  $\chi^2$ -тест не виявив статистично значущої різниці. Крім того, коефіцієнт  $\phi$  ( $\approx 0,11$ ) підтвердив слабку асоціацію між наявністю спленектомії та змінами розмірів печінки.

Отримані результати свідчать про відсутність статистично значущого зв'язку між спленектомією та збільшенням печінки, що, можливо, зумовлено дією інших факторів, які впливають на печінкові зміни. З урахуванням такої тенденції для уточнення цього питання доцільними будуть подальші дослідження з більшою вибіркою або з використанням додаткових клінічних критеріїв.

Проаналізовано також сироваткові рівні трансаміназ і феритину, які можуть свідчити про залучення печінки до патологічного процесу та порушення її функцій.

Серед пацієнтів із ХГ I типу лише у 2 хворих із 82 (2,4%) спостерігалось підвищення рівня трансаміназ. У жодного пацієнта не виявлено гіпербілірубінемії.

У хворих без збільшення об'єму печінки рівні феритину не перевищували порогові значення (ВПІ 8,7; довірчий інтервал (ДІ) [0,35–198,098],  $p = 0,18$ ). У пацієнтів із помірним збільшенням печінки (у менше ніж 1,25 раза) також не спостерігалось статистично значущих змін рівня феритину (ВПІ 13,46; ДІ [0,5–302,16],

$p = 0,10$ ). Натомість у 54% хворих зі збільшенням печінки в 1,25–1,5 раза відзначалося статистично достовірне підвищення рівня феритину (ВПІ 30,17; ДІ [1,64–554,52],  $p = 0,002$ ), з них підвищення його рівня в понад 1,5 раза було виявлено в 67% осіб (ВПІ 89,28; ДІ [4,16–1914,17],  $p = 0,0041$ ) (табл. 2). Оскільки в зазначених вибірках немає нормального розподілу значень показників, для визначення наявності статистичної різниці між групами використовували критерій Манна–Уїтні.

Діагностика ХГ в Україні методом визначення активності лізосомних ферментів була вперше впроваджена у 2002 р. в лабораторії медичної генетики НДСЛ «Охматдит». На сьогодні в Україні цей заклад залишається єдиним, який виконує повний спектр біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень для пацієнтів із підозрою на ЛХН. Таким чином, отримані дані можна вважати репрезентативними та такими, що достовірно відображають вибірку пацієнтів із ХГ в Україні [6].

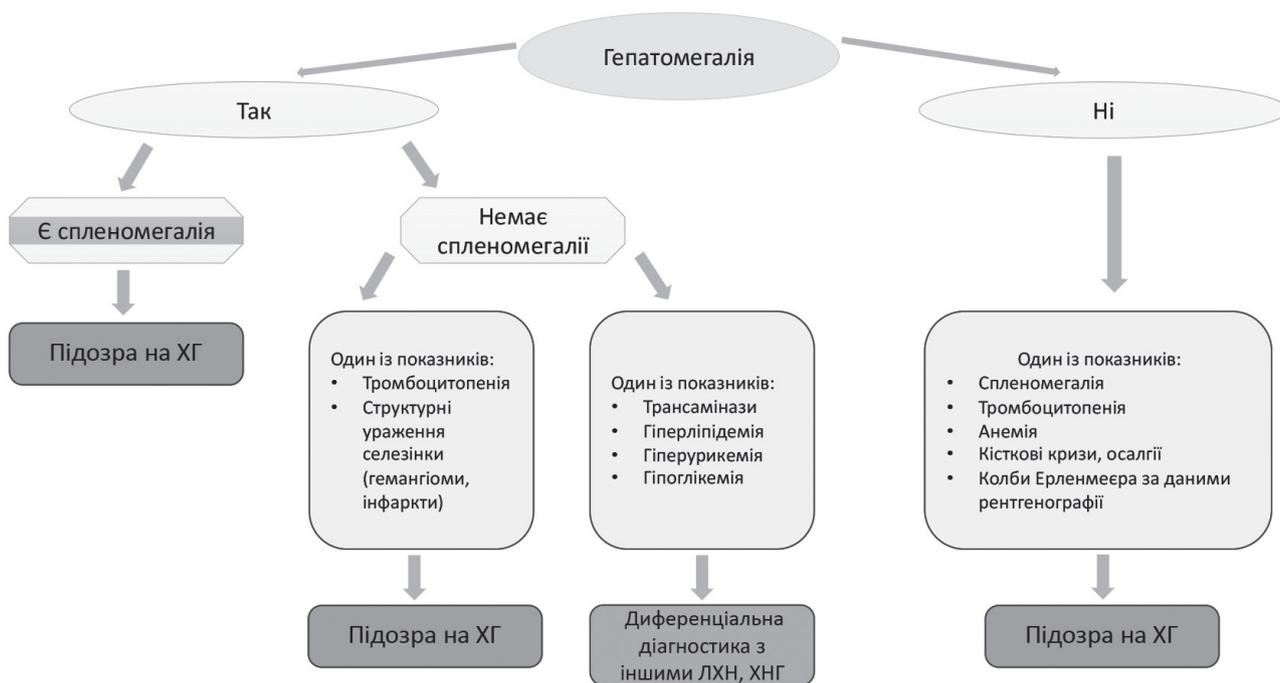
Кількість хворих із ХГ I типу загалом відповідає даним загальноєвропейської статистики, відповідно до міжнародного реєстру [7].

ХГ I типу в українській когорті пацієнтів переважно дебютує зі спленомегалії, гепатомегалії та змін у рівнях гематологічних показників. Найчастішими початковими симптомами були спленомегалія (74,4%), гепатомегалія (57,3%) та тромбоцитопенія/анемія (51,2%). Отримані результати дебюту хвороби відповідають раніше описаному перебігу ХГ I типу, при якому печінкові прояви також можуть бути первинним маркером цього захворювання з подальшим формуванням інших системних змін [1, 5]. У деяких випадках, як це

Таблиця 2

Рівень сироваткового феритину залежно від ступеня гепатомегалії

Група пацієнтів	Рівень феритину	ВПІ	ДІ (95%)	p-значення	Коментар
Без збільшення печінки	Не перевищує порогових значень	8,7	0,35–198,098	0,18	Статистично незначуще
Зі збільшенням печінки в менш ніж 1,25 раза	Не змінюється	13,46	0,5–302,16	0,10	Статистично незначуще
Зі збільшенням печінки в 1,25–1,5 раза	Збільшується в 54% хворих	30,17	1,64–554,52	0,002	Статистично достовірне
Зі збільшенням печінки в понад 1,5 раза	Збільшується в 67% хворих	89,28	4,16–1914,17	0,0041	Статистично достовірне



**Рис. 7. Алгоритм діагностики ХГ в пацієнтів із гепатомегалією**

Примітки: ХНГ – хвороби накопичення глікогену; Колби Ерленмеєра – рентгенологічні ознаки колбоподібної деформації діафізів стегнових кісток.

було продемонстровано в цьому дослідженні, ізольоване ураження печінки може спостерігатися тривало, інколи супроводжуючись вогнищевими ураженнями печінки та селезінки [1, 5]. Гепатомегалія в дебюті ХГ I типу як моносимптом надалі не зберігається. Згідно з вищенаведеними даними спостережень більшість пацієнтів демонструють тяжкі форми ХГ з вираженою гепатомегалією, спленомегалією, анемією та тромбоцитопенією. Відсутність спленомегалії в одного з пацієнтів цієї вибірки не виключає залучення селезінки до патологічного процесу. У цьому випадку ми спостерігаємо інші, тяжчі прояви ураження паренхіми як селезінки, так і печінки. Це має важливе значення для клініцистів у процесі проведення диференціальної діагностики гепатомегалії та при прогнозуванні подальшого перебігу захворювання.

Відповідно до даних попередніх публікацій, що стосуються ураження печінки при ХГ [5], припускалося, що наявність спленектомії впливає на розвиток гепатомегалії, а також на появу й тяжкість проявів інших уражень печінки. Теоретично інфільтрація печінки макрофагами, як органа-мішені, збільшується після видалення селезінки. У проведеному нами дослідженні не виявлено кореляцій між фактом проведеної спленектомії та проявом гепатомегалії. Тож подібні припущення не знайшли підтвердження серед українських хворих із ХГ I типу.

У клінічній практиці для оцінювання ураження печінки при ХГ визначають рівні трансаміназ, лактатдегідрогенази, а також уміст білірубину і феритину. Зазвичай підвищення рівня трансаміназ зустрічається рідко, оскільки при ХГ не відбувається безпосереднього ураження гепатоцитів. Натомість рівень феритину чітко корелює з гепатомегалією. Дані попередніх дослі-

джень свідчать про те, що підвищення рівня феритину в цьому випадку зумовлене запальними механізмами, а не перевантаженням залізом, як вважалося раніше [8]. В українських хворих також виявлено закономірність формування гіперферитинемії та гепатомегалії, що підтверджує роль феритину як потенційного маркера цього стану. Водночас при інтерпретації важливо враховувати, що феритин є маркером запалення, а не прямого ураження печінкової паренхіми. Оскільки підвищення рівня феритину виявлено лише в 54–67% хворих із гепатомегалією, цей показник не можна розглядати як універсальний діагностичний маркер ураження печінки при ХГ. Його діагностична цінність у цьому випадку є обмеженою. Необхідно продовжувати дослідження з оцінюванням чутливості та специфічності феритину для визначення його клінічної інформативності в контексті гепатомегалії чи ураження печінки при ХГ.

Дані рис. 7 демонструють алгоритм діагностичного підходу до ХГ I типу в пацієнтів із гепатомегалією. Запропонована схема ґрунтується на клінічних спостереженнях і враховує наявність спленомегалії, гематологічних змін (анемії, тромбоцитопенії), біохімічних маркерів, додаткових лабораторних змін і патологій, яка виявлена при додаткових дослідженнях (рентгенографія, ультразвукова діагностика). Такий алгоритм дозволяє покращити раннє виявлення ХГ і проводити диференціальну діагностику з іншими формами лізосомних та глікогенових хвороб накопичення.

## ВИСНОВКИ

Дослідження продемонструвало особливості гепатомегалії при ХГ I типу в українських пацієнтів.

Гепатомегалія є частою і характерною ознакою ХГ. Збільшення печінки спостерігалось у 91% пацієнтів на

момент встановлення діагнозу. Ступінь гепатомегалії варіював від помірного до більше ніж у 2 рази від вікової норми. Водночас, згідно з клінічними спостереженнями в Україні, тяжкість збільшення печінки не залежить від наявності спленомегалії або факту проведення спленектомії.

Ізольована гепатомегалія як маніфестація захворювання була зафіксована в 7,3% випадків, у частині пацієнтів вона є єдиним проявом на момент діагностики.

Статистичний аналіз не продемонстрував достовірної залежності між ступенем гепатомегалії та фактом

проведення спленектомії. Це свідчить про незалежний механізм розвитку збільшення печінки.

Рівень феритину чітко корелює зі ступенем гепатомегалії, демонструючи статистично значуще підвищення при збільшенні печінки в понад 1,25 раза (ВІП 30,17;  $p = 0,002$ ) та особливо в більше ніж 1,5 раза (ВІП 89,28;  $p = 0,0041$ ).

На підставі отриманих результатів запропоновано клінічний алгоритм діагностики ХГ, що дає змогу оптимізувати диференціальну діагностику гепатомегалії в педіатричній практиці та може бути впроваджений як інструмент раннього виявлення ХГ.

### Відомості про авторів

**Самоненко Наталія В'ячеславівна** – Центр орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України, м. Київ; тел.: (044) 236-01-19. *E-mail: Natalisam@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6927-3301

**Охотнікова Олена Миколаївна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: eokhotnikova17@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2498-0560

**Горovenko Наталія Григорівна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: medgene2010@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4227-7166

### Information about the authors

**Samonenko Nataliia V.** – The Center for Rare Diseases and Gene Therapy, National Children's Specialized Hospital "Oxmatdyt", MOH of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 236-01-19. *E-mail: Natalisam@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6927-3301

**Okhotnikova Olena M.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: eokhotnikova17@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2498-0560

**Gorovenko Nataliia H.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: medgene2010@ukr.net*

ORCID: 0000-0003-4227-7166

### ПОСИЛАННЯ

- Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27. doi: 10.1038/s41572-018-0025-4.
- Hughes DA, Pastores GM. Gaucher Disease [Internet]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, et al., editors. *GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>.
- Pession A, Di Rocco M, Venturelli F, Tappino B, Morello W, Santoro N, et al. GAU-PED study for early diagnosis of Gaucher disease in children with splenomegaly and cytopenia. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):151. doi: 10.1186/s13023-023-02760-z.
- Mariani S, Palumbo G, Cardarelli L, Santopietro M, Foà R, Giona F. Gaucher disease and myelofibrosis: A combined disease or a misdiagnosis. *Acta Haematol*. 2018;139(4):240-2. doi: 10.1159/000489251.
- Adar T, Ilan Y, Elstein D, Zimran A. Liver involvement in Gaucher disease – Review and clinical approach. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:66-73. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.001.
- Olkhovych N, Nedoboy AM, Pichkur NO, Gorovenko N. Analysis of mutations in GBA gene in Ukrainian patients with Gaucher disease. *Biopolym Cell*. 2017;33(3):187-94. doi: 10.7124/bc.000949.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1,698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2835-43. doi: 10.1001/archinte.160.18.2835.
- Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2010;85(7):472-6. doi: 10.1002/ajh.21721.
- Gary SE, Ryan E, Steward AM, Sidransky E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13(2):107-18. doi: 10.1080/17446651.2018.1445524.
- Platt FM, Jeyakumar M. Substrate reduction therapy. *Acta Paediatr*. 2008;97(457):88-93. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00656.x.
- Van Rossum A, Holsopple M. Enzyme replacement or substrate reduction? A review of Gaucher disease treatment options. *Hosp Pharm*. 2016;51(7):553-63. doi: 10.1310/hpj5107-553.
- Lee FS, Yen HJ, Niu DM, Hung GY, Lee CY, Yeh YC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treating severe lung involvement in Gaucher disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100652. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100652.

Стаття надійшла до редакції 02.04.2025. – Дата першого рішення 07.04.2025. – Стаття подана до друку 12.05.2025

# Клініко-інструментальна діагностика переломів проксимального епіметафіза 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>Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Переломи проксимального епіметафіза великогомілкової кістки (ПЕМВГК) становлять від 8,9 до 11% випадків серед переломів кісток гомілки та до 87% – серед переломів у ділянці колінного суглоба. У цій групі переломи латерального виростка трапляються у 52–80% випадків, медіального – до 7%, а багатоуламкові переломи – у 41% пацієнтів. Такі переломи супроводжуються ушкодженнями м'якотканинних структур колінного суглоба: ушкодження менісків – у 50–94% пацієнтів, колатеральних зв'язок – у 20–83%, передньої хрестоподібної зв'язки – у 20–69%, сухожиль м'язів стегна – до 47%, розриви капсули суглоба – до 75%, ушкодження малогомілкового нерва – у 3% випадків. Діагностика самого перелому, а особливо ушкоджень м'яких тканин, на основі результатів фізикального обстеження є складною через біль, набряк і нестабільність, характерні для низки інших ушкоджень цієї ділянки.

**Мета дослідження:** підвищення рівня діагностики переломів ПЕМВГК шляхом оцінки інформативності інструментальних методів дослідження та розробки клініко-діагностичного алгоритму.

**Матеріали та методи.** Літературні джерела баз даних Pubmed, UpToDate, Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health (за пошуком: «переломи проксимального епіметафіза великогомілкової кістки», «клінічна та інструментальна діагностика») та власний досвід діагностики й лікування 437 пацієнтів із переломами ПЕМВГК з 2004 р. до сьогодні.

**Результати.** Встановлено статистично значущу різницю в частоті безпомилкової діагностики за даними комп'ютерної томографії (КТ) та рентгенографії (РГ). При переломах у ділянці колінного суглоба без зміщення відламків частота безпомилкових діагнозів вища за результатами КТ (92,9%), ніж при РГ (57,1%),  $p = 0,029$ . При переломах зі зміщенням відламків різниця в частоті безпомилкової діагностики також є статистично значущою: при КТ – 98,5% та при РГ – 57,1% ( $p = 0,002$ ). Завдяки високій точності діагностики переломів за допомогою КТ цей метод можна вважати еталонним для їх візуалізації.

Для магнітно-резонансної томографії (МРТ) характерна висока точність у виявленні ушкоджень зв'язкового апарату (94,9% випадків) та меніска (92,9%). РГ при таких ушкодженнях колінного суглоба має низьку діагностичну ефективність: 3,9% (1,7–8,7%) при ушкодженнях зв'язкового апарату (чутливість – 3,4%, специфічність – 4,1%) та 5,4% (2,6–10,8%) при ушкодженнях меніска (чутливість – 2,9%, специфічність – 7,8%),  $p < 0,001$ .

**Висновки.** Клініко-інструментальна діагностика при переломах ПЕМВГК, що часто супроводжуються ушкодженнями зв'язок і менісків, є складним завданням та вимагає анатомо-біомеханічних знань про функціонування колінного суглоба. Рентгенологічне обстеження є базовим інструментальним методом дослідження. Призначення досліджень КТ та МРТ залежить від мети, яку ставить лікар на певному етапі діагностичного процесу. Запропонований клініко-інструментальний діагностичний алгоритм при переломах ПЕМВГК включає визначення супутніх нейроваскулярних порушень та обґрунтовує доцільність вибору того чи іншого інструментального методу дослідження, що дозволить зменшити кількість діагностичних помилок і забезпечить своєчасне лікування пацієнтів із цією патологією.

**Ключові слова:** переломи проксимального епіметафіза великогомілкової кістки, клінічна та інструментальна діагностика.

## Clinical and instrumental diagnosis of fractures of the proximal tibial epimetaphyseal fractures

О. А. Burianov, V. P. Kvasha, H. H. Hliba, Y. L. Sobolevskiy, E. O. Skobenko

Proximal tibial epimetaphyseal fractures account for 8.9 to 11% of all fractures of the tibia and up to 87% of all fractures of the knee joint. In this group, lateral condyle fractures occur in 52–80% of cases, medial condyle fractures – up to 7%, and multi-fragmentary fractures – in 41% of patients. Such fractures are accompanied by damage to the soft tissue structures of the knee joint: meniscal injuries – in 50–94% of patients, collateral ligaments – in 20–83%, anterior cruciate ligament – in 20–69%, thigh muscle tendons – up to 47%, joint capsule ruptures – up to 75%, and peroneal nerve injuries – in 3% of cases. Diagnosis of the fracture itself, and even more so of soft tissue injuries, based on the results of a physical examination is difficult due to pain, swelling and instability, characteristic of a number of other injuries of this area.

**The objective:** to improve the level of diagnosis of proximal tibial epimetaphyseal fractures by determining the informativeness of instrumental diagnostic methods and developing a clinical diagnostic algorithm.

**Materials and methods.** Literature publications of databases PubMed, UpToDate, Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health (by search: “fractures of the proximal epimetaphysis of the tibia”, “clinical and instrumental diagnostics”) and own experience of diagnosis and treatment of 437 patients with proximal tibial epimetaphyseal fractures from 2004 to the present.

**Results.** A statistically significant difference in the frequency of accurate diagnosis according to computed tomography (CT) and X-ray examination was established. In fractures in the knee joint without displacement of fragments, the frequency of accurate diagnoses is higher according to CT results (92.9%) than with X-ray examination (57.1%),  $p = 0.029$ . In fractures with displacement of fragments, the difference in the frequency of unerring diagnosis is also statistically significant: with CT – 98.5% and with X-ray examination – 57.1% ( $p = 0.002$ ). Due to the high accuracy of fracture diagnosis using CT, this method can be considered a reference standard for them. MRI diagnostics is characterized by high accuracy in detecting damage to the ligamentous apparatus (94.9% of cases) and meniscus (92.9%). X-ray examination of such knee joint injuries has low diagnostic efficiency: 3.9% (1.7–8.7%) with damage to the ligamentous apparatus (sensitivity 3.4%, specificity 4.1%) and 5.4% (2.6–10.8%) with damage to the meniscus (sensitivity 2.9%, specificity 7.8%),  $p < 0.001$ .

**Conclusions.** Clinical and instrumental diagnosis of proximal tibial epimetaphyseal fractures, which are often accompanied by damage to ligaments and menisci, is a difficult task and requires anatomical and biomechanical knowledge of the functioning of the knee joint. X-ray examination is the basic instrumental method of examination. CT and MRI studies depends on the goal set by the doctor at a certain stage of the diagnostic process. The proposed clinical and instrumental diagnostic algorithm for proximal tibial epimetaphyseal fractures includes the determination of concomitant neurovascular disorders and justifies the feasibility of choosing a particular instrumental method of examination, which will reduce the number of diagnostic errors and ensure timely treatment of patients with this pathology.

**Keywords:** fractures of the proximal epimetaphysis of the tibia, clinical and instrumental diagnostics.

Переломи проксимального епіметафіза великогомілкової кістки (ПЕМВГК) становлять від 8,9 до 11% серед переломів кісток гомілки та до 87% – серед переломів у ділянці колінного суглоба. У групі пошкоджень ПЕМВГК переломи латерального виростка трапляються в 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 [1, 2].

Частка переломів ПЕМВГК значно зростає з віком пацієнтів. Так, у молодих людей вони становлять близько 1% випадків, причому переважають у чоловіків, а в людей похилого віку – 8%, і частіше трапляються в жінок. Середній вік пацієнтів – 52,6 року. Розподіл цих переломів має бімодальний характер: чоловіки віком до 50 років зазвичай отримують травму внаслідок високоенергетичних впливів (падіння з висоти з приземленням на ноги, автомобільні аварії), тоді як у старшій віковій групі переважають жінки, які зазнають ушкоджень унаслідок помірних побутових травм (падінь) [3, 4].

Переломи ПЕМВГК супроводжуються ушкодженнями м'якотканинних структур колінного суглоба – до 56% випадків. Зокрема, ушкодження менісків діагнос-

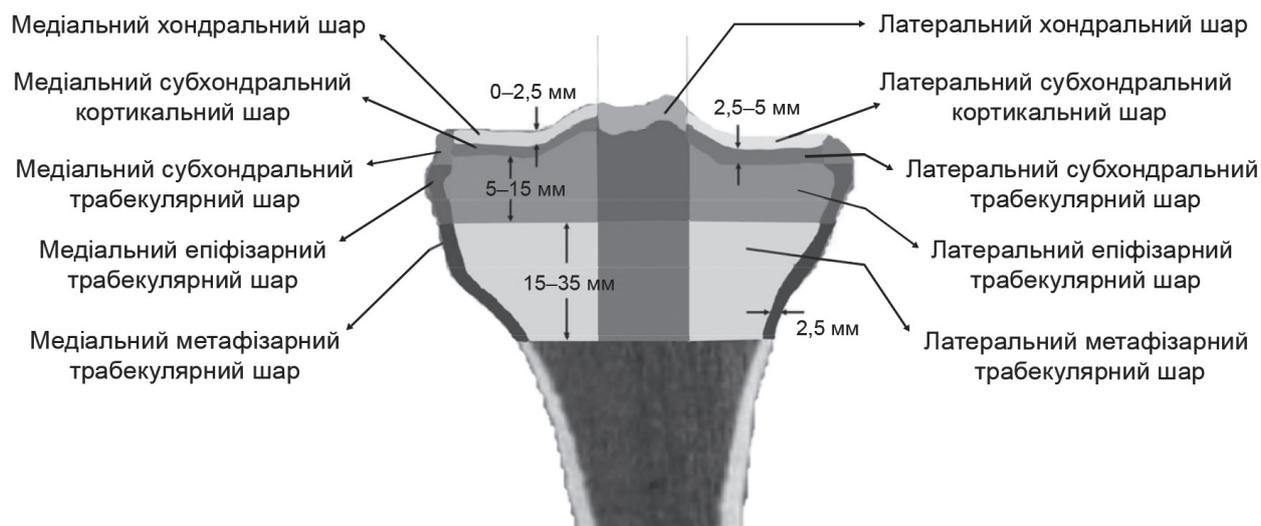
тують у 50–94% пацієнтів, колатеральних зв'язок – у 20–83%, передньої схрещеної зв'язки – у 20–69%, сухожилків м'язів стегна – до 47%, розриви капсули суглоба – до 75%, ушкодження малогомілкового нерва – у 3% випадків [5, 6].

Серед травм ПЕМВГК важливе місце посідають складні внутрішньосуглобові ушкодження міжвиросткового підвищення, які становлять до 1,2% усіх переломів, до 4,5% переломів кісток гомілки та до 10% усіх внутрішньосуглобових переломів. До віку 20 років ці переломи переважно трапляються в чоловіків, у середній віковій групі – з однаковою частотою в чоловіків і жінок, у старшій – частіше в жінок [7–9].

Діагностика переломів ПЕМВГК, особливо ушкоджень м'яких тканин, на основі результатів фізикального обстеження є складною через біль, набряк і нестабільність, які характерні й для інших травм цієї ділянки.

Серед інструментальних методів обстеження застосовують рентгенографію (РГ), ультразвукову діагностику, комп'ютерну томографію (КТ) та магнітно-резонансну томографію (МРТ). Однак і досі тривають дискусії щодо показань до їх застосування, термінів проведення та інформативності [10].

**Мета дослідження:** підвищення рівня діагностики



**Рис. 1.** Особливості архітекτονіки ПЕМВГК

переломів ПЕМВГК шляхом оцінки інформативності інструментальних методів дослідження та розробки клініко-діагностичного алгоритму.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Методологічною основою дослідження стали літературні джерела баз даних Pubmed, UpToDate, Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health (за пошуковими запитом: «переломи проксимального епіметафіза великогомілкової кістки», «клінічна та інструментальна діагностика»), а також власний досвід діагностики та лікування 437 пацієнтів із переломами ПЕМВГК з 2004 року до сьогодні.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Статистичні дані переломів ПЕМВГК ґрунтуються на анатомо-функціональних передумовах. Значна частка переломів латерального виростка зумовлена не лише механізмом ушкодження, але й анатомо-механічними характеристиками ПЕМВГК (рис. 1) [11].

Загальновизнаною системою класифікації переломів ПЕМВГК є АО/ASIF (рис. 2) [12].

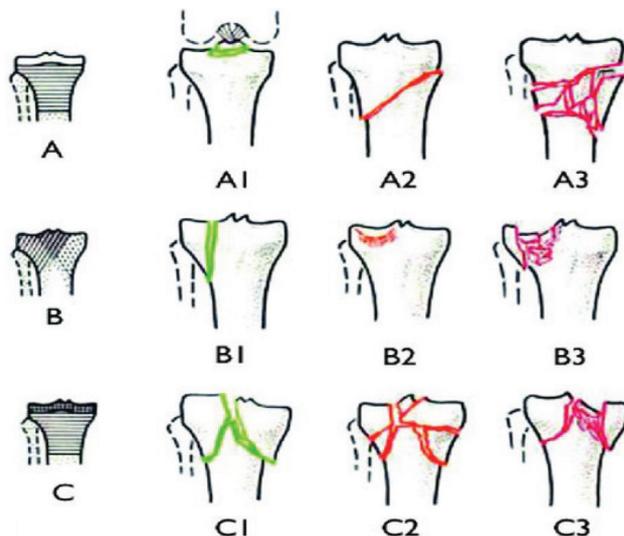
У практиці для визначення типу перелому більш живваною є класифікація J. Schatzker, R. McBroom, D. Bruce (1979) [13]. Враховуючи сучасну триколонну концепцію, J. Schatzker та співавтори доопрацювали свою класифікацію [14]. Порівняльний аналіз класифікації J. Schatzker від 1974 та 2018 років наведено на рис. 3.

Ця класифікація суттєво деталізує пошкодження, що розширює можливості для розробки індивідуалізованої тактики лікування.

При переломах ПЕМВГК ушкодження м'яких тканин відбувається в 73–99% випадків. Загальна частка пошкоджень статичних стабілізаторів, за оцінками досліджень МРТ, становить від 40 до 77%. Повні розриви передньої схрещеної зв'язки становлять 11–44%, задньої колатеральної зв'язки – 8–40%, латеральної колатеральної зв'язки – 29%, медіальної колатеральної зв'язки – 32%, травми заднього бокового кута – 45–68% [15].

Згідно з літературними даними, частота ушкоджень менісків, пов'язаних із переломами плато великогомілкової кістки, становить від 49 до 91%. Ушкодження латерального та медіального менісків було виявлено у 91 та 44% випадків відповідно [16]. Діагностика пошкодження цих структур на фоні перелому ПЕМВГК за результатами фізикального обстеження є складним завданням.

**Клініко-інструментальне дослідження.** Клінічне дослідження проводилося за такими правилами: при спілкуванні з пацієнтом визначали обставини пошкодження та енергетику впливу (у молодих пацієнтів переломи ПЕМВГК зазвичай є результатом високоенергетичного впливу, у пацієнтів похилого віку – низькоенергетичного), а також механізм ушкодження. Під час огляду оцінювали вісь нижньої кінцівки та характер її порушення, рельєф стегна, голіжки та колінного суглоба, обов'язково проводячи порівняльний аналіз зі здоровою кінцівкою (рис. 4).



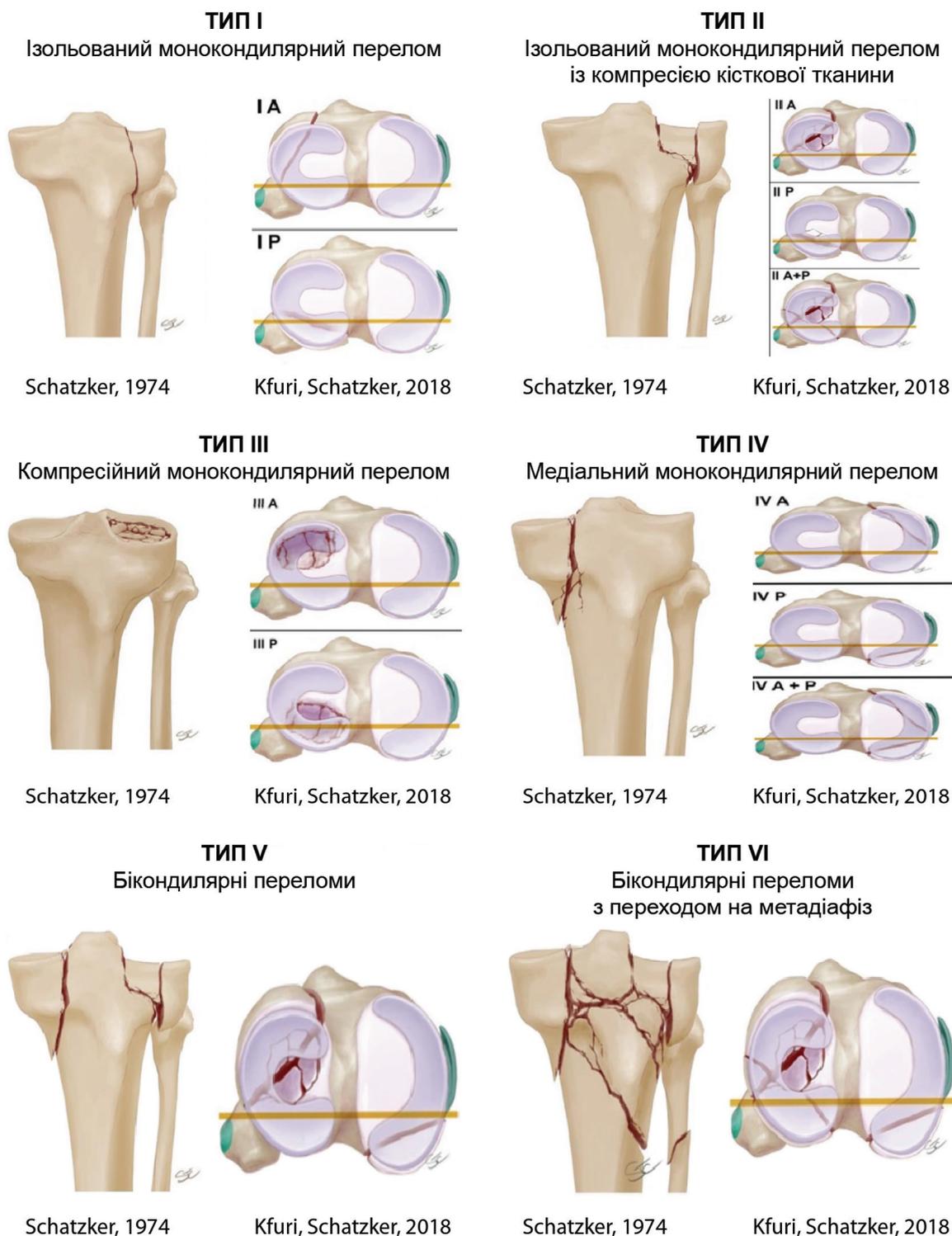
**Рис. 2.** Класифікація переломів ПЕМВГК АО/ASIF, де: **A** – позасуглобові переломи: **A1** – позасуглобові відривні переломи, **A2** – позасуглобові прості метафізарні переломи, **A3** – складні уламкові метафізарні переломи, що можуть поширюватися на діафіз великогомілкової кістки; **B** – прості внутрішньосуглобові переломи: **B1** – перелом внутрішнього або зовнішнього виростка без компресії, **B2** – перелом внутрішнього або зовнішнього виростка з компресією, **B3** – уламковий перелом внутрішнього або зовнішнього виростка з компресією; **C** – складні внутрішньосуглобові переломи: **C1** – перелом обох виростків без компресії, **C2** – перелом обох виростків із компресією, **C3** – уламковий перелом обох виростків із компресією



**Рис. 4.** Порушення вісі кінцівки (перелом латерального виростка та ушкодження внутрішньої колатеральної зв'язки)

Особливу увагу приділяли стану шкіри: кольору, наявності та характеру пошкоджень (травматичних або трофічних), запальних проявів. Важливе значення має наявність епідермальних міхурів із серозним або геморагічним вмістом.

Набряк і гемартроз, що виникають через переломи в ділянці колінного суглоба, супроводжуються згладженням контурів і характеризуються рівномірністю: суглоб має форму, близьку до кулястої, тоді як при хронічних



**Рис. 3. Порівняльний аналіз класифікації J. Schatzker 1974 та 2018 р.**

запальних процесах демонструє обмежену рухливість із переважною локалізацією в ділянці верхнього завороту. У випадках, коли лінія перелому виходить за межі капсули, крововилив може мати поширений характер. Наявність крововиливу в суглобі підтверджується пункцією, яка має як діагностичне, так і лікувальне значення. У пунктаті зазвичай виявляються краплі жиру, але їх наявність не є беззаперечним підтверджен-

ням перелому, оскільки це може бути спричинено пошкодженням інших структур суглоба (рис. 5).

Під час пальпації оцінювалися зміни місцевої температури, стан тканин, характер і ступінь набряку, чутливість, пульсація на периферичних артеріях, болючість, наявність кісткових утворів і зміни їх анатомічного положення, що дозволяло клінічно визначити наявність перелому.



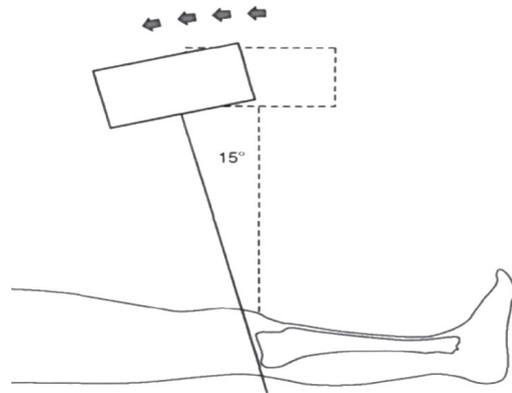
**Рис. 5. Прояви гематоми, дефігурація колінного суглоба внаслідок гемартрозу (24–36 год після травми)**

Часто спостерігається вимушене положення кінцівок: пацієнт намагається тримати ногу в напівзігнутому положенні. Рухи в суглобі різко обмежені та посилюють болючість. Найскладнішими для діагностики є переломи міжвиросткового підвищення. Основним симптомом таких ушкоджень є різка болючість при ротаційних рухах гомілки та сагітальна нестабільність. У разі супутнього ушкодження схрещених зв'язок спостерігається симптом «висувної шухляди».

Важливим етапом дослідження є визначення рухів у колінному суглобі, особливо під час оцінки результатів. Реєстрація амплітуди рухів колінного суглоба проводилася за нейтральним 0°-прохідним методом.

Оцінка місцевої температури, кольору шкіри, рухів стопою та пальцями, пульсації на артеріях стопи (*a. dorsalis pedis*, *a. tibialis posterior*), дослідження чутливості (неврологічні порушення) дозволяли виключити або запідозрити травмування магістральних судин, нервів, а також прояви можливого компартмент-синдрому.

Клінічний метод дослідження дозволяє запідозрити перелом ПЕМВГК, але не дає можливості визначити його тип, ступінь зміщення відламків, порушення конгруент-



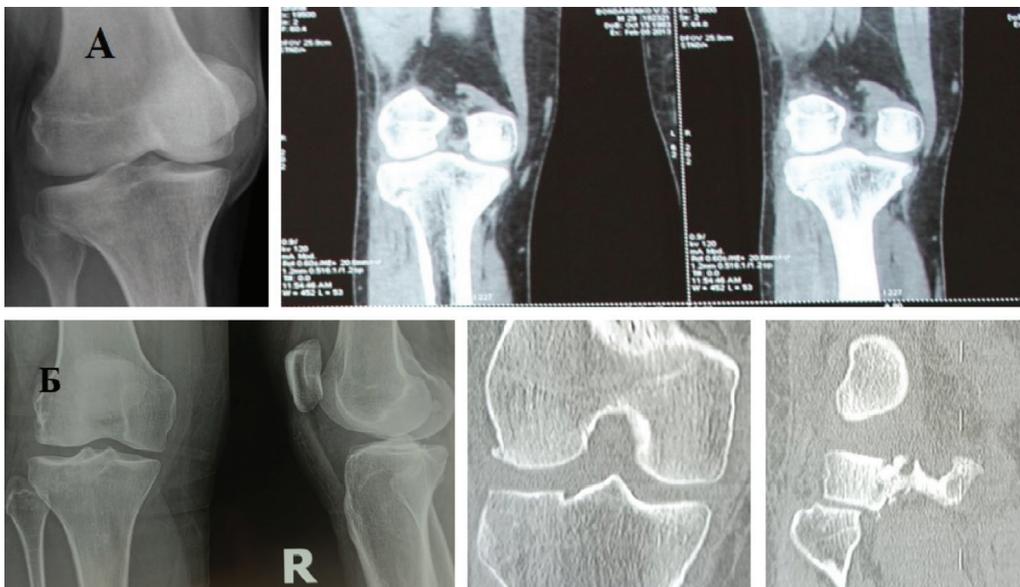
**Рис. 6. РГ в проєкції «вид плато»**

ності суглобових поверхонь, а також виявити ушкодження внутрішньосуглобових м'якотканинних елементів.

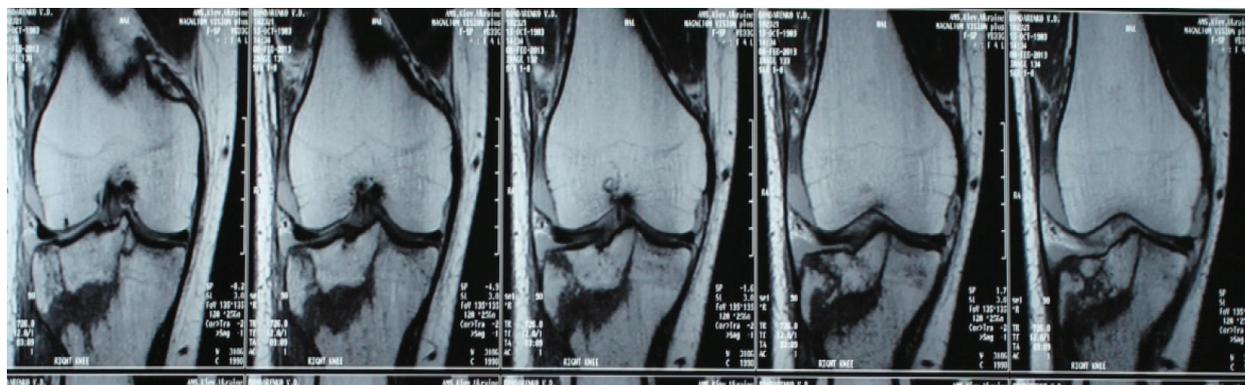
РГ є обов'язковим і проводилось усім пацієнтам. Рентгенограми виконували у передньо-задній та бічній проєкціях, а за необхідності – у додаткових (косих) проєкціях [17]. Для кращої візуалізації суглобової поверхні великогомілкової кістки використовували спеціальну проєкцію, яка відрізняється від стандартної передньо-задньої тим, що відхилення променя каудальніше на 15° забезпечує більш паралельне його проходження до суглобової поверхні (рис. 6).

За даними рентгенограм оцінювали тип перелому, ступінь і характер зміщення кісткових уламків, порушення конгруентності, зміни щільності кісткової тканини [18].

Класична РГ, навіть із використанням косих проєкцій, не завжди є достатньо інформативною. Встановлено, що діагноз був безпомилковим у 82,2% пацієнтів, сумнівним – у 15,9%, недіагностованим – в 1,9% [19]. Отримані статистичні дані свідчать про об'єктивну необхідність використання КТ з метою діагностики й передопераційного планування. Клінічні приклади інформативності класичної РГ та КТ продемонстровані на рис. 7.



**Рис. 7. Недостатня інформативність РГ: А – перелом внутрішнього виростка великогомілкової кістки; Б – перелом зовнішнього виростка**



**Рис. 8. МРТ: ушкодження переднього рогу латерального меніска, пошкодження хряща латеральної частини плато великогомілкової кістки, порушення цілісності латерального виростка великогомілкової кістки**

Переломи ПЕМВГК часто супроводжуються пошкодженнями менісків і зв'язкового апарату колінного суглоба. Поєднання перелому й ушкодження цих структур суттєво ускладнює клінічну діагностику та потребує проведення МРТ (рис. 8).

Характер ушкодження м'якотканинних структур колінного суглоба залежно від типу перелому наведено в табл. 1.

Для оптимізації інструментального обстеження відбувалося предметне обговорення щодо застосування КТ та МРТ при переломах ПЕМВГК [20, 21].

Для порівняння діагностичної ефективності окремих методів діагностики було проведено зіставлення РГ, КТ та МРТ при переломах, ушкодженнях зв'язкового апарату та менісків (табл. 2).

Таблиця 1

**Розподіл пацієнтів за типом перелому (за класифікацією AO/ASIF) та супутніми пошкодженнями**

Тип перелому	Супутні пошкодження (%)		
	Меніски	Зв'язки	Міжвиросткове підвищення
VI	16,7	2,2	0
VII	6,1	4,4	0
VIII	4,4	12,3	0
CI	10,0	3,3	0
CII	5,5	5,6	6,1
CIII	6,7	8,9	7,8
Разом	49,4	36,7	13,9

Виявлено статистично значущу різницю в частоті безпомилкової діагностики за допомогою КТ та РГ. При переломах у ділянці ПЕМВГК без зміщення відламків частота безпомилкових діагнозів вища при КТ (92,9%), ніж при РГ (57,1%),  $p = 0,029$ . При переломах зі зміщенням відламків різниця в частоті безпомилкової діагностики також статистично значуща: при КТ – 98,5%, при РГ – 80,0% ( $p = 0,002$ ).

У зв'язку з високою точністю діагностики переломів при КТ цей метод можна вважати еталонним для їх діагностики. РГ має меншу точність (діагностичну ефективність). Чутливість РГ при пошкодженнях ПЕМВГК становить 61,5% для переломів без зміщення та 81,3% – зі зміщенням відламків. Специфічність РГ становить 90,9 та 93,3% відповідно для переломів без зміщення та зі зміщенням. Узагальнена оцінка діагностичної ефективності (точності) РГ при переломах без зміщення відламків становить 86,1% (76,8–92,0%) та 83,5% (73,9–90,1%) – зі зміщенням.

Для МРТ-діагностики характерна висока точність у виявленні ушкоджень зв'язкового апарату (94,9% випадків) та ушкоджень меніска (92,9%). РГ при таких ушкодженнях колінного суглоба виявляє низьку діагностичну ефективність: 3,9% (1,7–8,7%) при ушкодженнях зв'язкового апарату (чутливість – 3,4%, специфічність – 4,1%) та 5,4% (2,6–10,8%) при пошкодженнях меніска (чутливість – 2,9%, специфічність – 7,8%), ( $p < 0,001$ ).

Діагностичну ефективність, порівняльний аналіз методів інструментальних досліджень щодо м'якотканинних структур і визначення типу перелому подано в табл. 3–5.

Таблиця 2

**Частота виявлення переломів і діагностична ефективність РГ порівняно з КТ (%)**

Ознаки	РГ	КТ	p	Чутливість РГ	Специфічність РГ	Діагностична точність (ефективність)
Перелом без зміщення	57,1	92,9	0,029	61,5 (35,5–82,3)	90,9 (81,6–95,8)	86,1 (76,8–92,0)
Перелом зі зміщенням	80,0	98,5	0,002	81,3 (70,0–88,9)	93,3 (70,2–98,8)	83,5 (73,9–90,1)

Таблиця 3

**Частота виявлення ушкоджень м'яких тканин і діагностична ефективність РГ порівняно з МРТ (%)**

Ознаки	РГ	МРТ	p	Чутливість РГ	Специфічність РГ	Діагностична точність (ефективність)
Ушкодження зв'язкового апарату	3,4	94,9	0,001	3,4 (1,0–12,1)	4,1 (1,4–11,4)	3,9 (1,7–8,7)
Ушкодження меніска	2,9	92,9	0,001	2,9 (0,8–10,5)	7,8 (3,4–17,0)	5,4 (2,6–10,8)

Частота виявлення переломів і діагностична ефективність МРТ порівняно з КТ (%)

Ознаки	МРТ	КТ	р	Чутливість МРТ	Специфічність МРТ	Діагностична точність (ефективність)
Перелом без зміщення	71,4	92,9	0,324	76,9 (49,7–91,2)	7,1 (1,3–31,5)	40,7 (24,5–59,3)
Перелом зі зміщенням	84,6	98,5	0,078	84,6 (73,9–91,4)	1,5 (0,3–8,2)	43,1

Частота виявлення ушкоджень м'яких тканин і діагностична ефективність КТ порівняно з МРТ (%)

Ознаки	КТ	МРТ	р	Чутливість КТ	Специфічність КТ	Діагностична точність (ефективність)
Ушкодження зв'язкового апарату	6,7	94,9	0,001	6,8 (2,7–16,2)	5,1 (1,7–13,9)	5,9
Ушкодження меніска	2,9	92,9	0,001	2,9 (0,8–9,8)	7,1 (3,1–15,7)	5,0 (2,4–9,9)

Порівняльний аналіз діагностичної ефективності МРТ та КТ при різних видах переломів колінного суглоба засвідчує тенденцію ( $p > 0,05$ ) до переваги методу КТ (92,9–98,5% точних діагнозів) порівняно з МРТ (71,4–92,3% безпомилкової діагностики). Діагностична ефективність (точність) МРТ порівняно з КТ при переломах колінного суглоба без зміщення становить 40,7% (24,5–59,3%), а при переломах зі зміщенням – 43,1% (34,9–51,7%). Відносний ризик (ВР) діагностичних дефектів при діагностиці переломів без зміщення відламоків за допомогою МРТ порівняно з КТ – 4,0 (0,5–35,2) ( $p > 0,05$ ). ВР діагностичних дефектів при діагностиці переломів зі зміщенням за МРТ порівняно з КТ – 10,0 (1,3–25,8) ( $p < 0,05$ ).

Значна різниця виявляється при порівнянні ефективності діагностики за допомогою КТ та МРТ при пошкодженні м'яких тканин. КТ є малоінформативним методом, тоді як за допомогою МРТ безпомилкова діагностика ушкоджень зв'язкового апарату становить 94,9% при ушкодженні зв'язок і 92,9% при ушкодженні меніска ( $p < 0,001$ ).

При пошкодженні зв'язкового апарату діагностична ефективність КТ порівняно з МРТ становить 5,9% (2,9–11,7%), чутливість – 6,8%, специфічність – 5,1%. При діагностиці ушкоджень меніска діагностична ефективність КТ порівняно з МРТ становить 5,0% (2,4–9,9%), чутливість – 2,9%, специфічність – 7,1%.

ВР діагностичних дефектів при діагностиці пошкодження зв'язкового апарату за КТ порівняно з МРТ – 14,1 (6,0–35,3) ( $p < 0,001$ ). ВР діагностичних дефектів при діагностиці ушкодження меніска за КТ порівняно з МРТ – 13,6 (5,8–31,6) ( $p < 0,001$ ).

Переломи ПЕМВГК, особливо типу СІІ–ІІІ, належать до високоенергетичних, що призводить до істотних трофічних порушень м'яких тканин і розвитку компартмент-синдрому, який клінічно характеризується посиленням болю в ділянці голілки та стопи, що не зменшується після іммобілізації, а також при застосуванні наркотичних анальгетиків. Окрім цього, спостерігається зміна кольору шкіри, підвищення місцевої температури, порушення чутливості (парестезія, гіпестезія, анестезія) та кровопостачання по магістральних судинах [22].

Для об'єктивізації гіпертензивного ішемічного синдрому вимірювали підфасціальний тиск у фасціальних футлярах голілки за допомогою контактного манометра (рис. 9), який складається з електронного пере-

творювача (камера з екраном-монітором), електричної батарейки, чутливої мембрани, приймача для шприца, канюлі для голки, кнопок включення. До пристрою приєднується одноразовий шприц, який заповнюється стерильним фізіологічним розчином, зі спеціальною одноразовою ін'єкційною голкою або поліхлорвініловим катетером одноразового використання.

Методика вимірювання підфасціального тиску за допомогою манометра досить проста, однак вимагає попереднього місцевого знеболення шкіри в місці проколу досліджуваного футляра. Після підготовки обладнання та заповнення шприца з голкою фізіологічним розчином натискають кнопку ON для включення обладнання та кнопку ZERO. На моніторі з'являється цифра, яка свідчить про готовність приладу до проведення дослідження. Потім ін'єкційну голку вводять під фасцію відповідного футляра голілки. За допомогою шприца, з'єданого з обладнанням, повільно нагнітають 0,3 мл фізіологічного розчину під фасцію (для вирівнювання тиску інтерстиціальної рідини) та через 10–15 с реєструють числові значення виміру на екрані-моніторі. Вимірювання в кожному футлярі проводили мінімум двічі для запобігання помилок. Для вимірювання підфасціального тиску в динаміці використовували індивідуальний катетер (не більше 24 год). При цьому обладнання повинно бути прикріплене до кінцівки на рівні введення катетера.

Для визначення ступеня тяжкості компартмент-синдрому використовували класифікацію С. С. Страфуна [23]. Відповідно до неї, при легкому ступені підфасціальний тиск становить 40–50, при середньому – 50–80, при важкому – понад 80 мм рт. ст. (рис. 10).



Рис. 9. Вимірювання підфасціального тиску контактним манометром

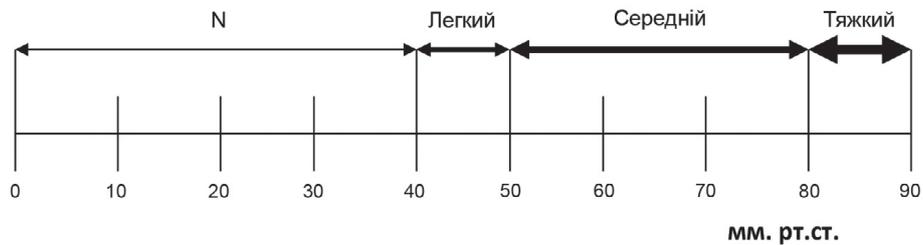


Рис. 10. Графічне зображення тяжкості компартмент-синдрому



Рис. 11. Клініко-інструментальний діагностичний алгоритм при переломах ПЕМВГК

Суттєвим позитивним кроком при діагностиці та лікуванні внутрішньосуглобових переломів стало впровадження артроскопічного методу, який дозволяє уникнути проведення артротомії, візуалізувати структури колінного суглоба (меніски, зв'язки), проводити адекватний контроль репозиції та поєднати металоостеосинтез відламків з оперативними втручаннями у випадку ушкодження внутрішньосуглобових структур [24, 25].

Клініко-інструментальний діагностичний алгоритм при переломах ПЕМВГК наведено на рис. 11.

### ВИСНОВКИ

1. Клініко-інструментальна діагностика при переломах ПЕМВГК, які часто супроводжуються пошко-

дженням зв'язок і менісків, є складним завданням та потребує анатомо-біомеханічних знань щодо функціонування колінного суглоба. Рентгенологічне обстеження є базовим інструментальним методом дослідження. Призначення КТ, МРТ залежить від мети, яку ставить лікар на певному етапі діагностичного процесу.

2. Запропонований клініко-інструментальний діагностичний алгоритм при переломах ПЕМВГК включає визначення супутніх нейроваскулярних порушень та обґрунтовує доцільність використання того чи іншого інструментального методу дослідження, що дозволить зменшити кількість діагностичних помилок і забезпечити своєчасне лікування пацієнтів із цією патологією.

### Відомості про авторів

**Бур'янов Олександр Анатолійович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 796-68-76. *E-mail: kaftraum@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-2174-1882

**Кваша Володимир Петрович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 381-65-57. *E-mail: 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*  
ORCID: 0009-0002-4974-9330

**Соболевський Юрій Леонтійович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 288-01-26. *E-mail: soburik@icloud.com*  
ORCID: 0000-0002-8690-8620

**Скобенко Євгеній Олександрович** – ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ; тел.: (050) 331-73-83. *E-mail: skobenko1@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-8174-4033

## Information about the authors

**Burianov Oleksandr A.** – 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.** – 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.** – 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 Euheni O.** – SSI “Center for Innovative Medical Technologies of NAS 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, Ehrthaller 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.
- Herbst E, Oeckenpöhler S, Riesenbeck O, Kittl C, Glasbrenner J, Michel P, et al. Intra-articular proximal tibia fractures. *Unfallchirurgie (Heidelb).* 2023;126(9):715-26. doi: 10.1007/s00113-023-01352-7.
- Markus Bormann, Claas Neidlein, Christoph Gassner, 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.
- Oladeji LO, Worley JR, Crist BD. Age-Related Variances in Patients with Tibial Plateau Fractures. *J Knee Surg.* 2020;33(6):611-5. doi: 10.1055/s-0039-1683893.
- Donovan RL, Smith JRA, Yeomans D, 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.
- Kerschbaum M, Tyczka M, Klute L, Heller MT, Koch M, Popp D, et al. The Tibial Plateau Map: Fracture Line Morphology of Intra-Articular Proximal Tibial Fractures. *Biomed Res Int.* 2021;2021:9920189. doi: 10.1155/2021/9920189.
- Van den Berg JD, Quintens L, Zhan Y, Hoekstra H. Why address posterior tibial plateau fractures? *Injury.* 2020;51(12):2779-85. doi: 10.1016/j.injury.2020.09.011.
- 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.
- 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.
- Assink N, Reininga IHF, Ten Duis K, Doornberg JN, Hoekstra H, et al. Does 3D-assisted surgery of tibial plateau fractures improve surgical and patient outcome? A systematic review of 1074 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2022;48(3):1737-49. doi: 10.1007/s00068-021-01773-2.
- 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. *Sci Rep.* 2018;8(1):11478. doi: 10.1038/s41598-018-29880-y.
- Feger J, Knipe H. AO/OTA classification of proximal tibial fractures. Reference article. *Radiopaedia.org.* 2024. doi: 10.53347/rID-89919.
- Bryanton M, Machang'a K, Knipe H. Schatzker classification of tibial plateau fractures. *Radiopaedia.org.* 2024. doi: 10.53347/rID-7322.
- 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.
- Lv H, Zhang Q, Chen W, Song Z, Zheng Z, Zhang Y. Epidemiological Study of Tibial Plateau Fractures Combined with Intercondylar Eminence Fractures. *Orthop Surg.* 2020;12(2):561-9. doi: 10.1111/os.12658.
- Bingshan Y, Jianwei S, Wangping Y. The prevalence of soft tissue injuries in operative Schatzker type IV tibial plateau fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(8):1269-75. doi: 10.1007/s00402-020-03533-0.
- 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.
- Rudran B, Little C, Wiik A, Logishetty K. Tibial Plateau Fracture: Anatomy, Diagnosis and Management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2020;81(10):1-9. doi: 10.12968/hmed.2020.0339.
- Changrong LI, Zhong C. Diagnostic value of X-ray and CT combined with MRI in tibial plateau fracture. *J Mol Imag.* 2020;43(1):122-5. doi: 10.12122/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.
- Kalbas Y, Kumabe Y, Sellei RM, Pape HC. Acute compartment syndrome of the extremities. *Chirurgie (Heidelb).* 2023;94(1):93-102. doi: 10.1007/s00104-022-01624-9.
- Sabadashyn RO, Korobko LR, Lytvyn IL, Sachuk NV, Vinokurm MO. Compartment syndrome in burnt injuries: review and analysis. *Odesa Med J.* 2023;182(1):24-7. doi: 10.32782/2226-2008-2023-1-4.
- 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.
- Nguyen MP, Gannon NP, Paull TZ, Bakker C, Bzovsky S, Sprague S, et al. Outcomes of arthroscopic-assisted lateral tibial plateau fixation: a systematic review. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2023;33(5):1473-83. doi: 10.1007/s00590-022-03339-3.

*Стаття надійшла до редакції 04.11.2024. – Дата першого рішення 08.11.2024. – Стаття подана до друку 12.12.2024*

# Оцінювання стану сну та можливості корекції виявлених порушень у дітей шкільного віку

Ю. В. Марушко, С. І. Єсіпова

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

Порушення сну в дітей є важливою медико-соціальною проблемою, пов'язаною зі зниженням якості життя та загального рівня здоров'я через вплив на когнітивне, психологічне та фізичне благополуччя дитини.

**Мета роботи:** узагальнити сучасні наукові дані та особисті спостереження щодо проблеми сну й можливостей корекції порушень сну в дітей.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз особливостей сну в 62 школярів віком від 12 до 18 років у негострому періоді гострої респіраторної патології та з проявами вегетативних дисфункцій різного ступеня. Дослідження виконано у 3 етапи: 1) анкетування пацієнтів для виявлення скарг на порушення сну; 2) призначення та приймання лікарського засобу (Coffea 30CH 20 мг, Coffea 200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг) за схемою 5 гранул перед сном упродовж 3 міс.; 3) виконання ретесту після проведеного лікування. Для визначення якості сну використовували Пітсбурзький опитувальник якості сну (PSQI).

**Результати.** Серед обстежених 62 дітей на порушення сну активно скаржилися 35 (56,5%) школярів із сумарним балом за опитувальником PSQI  $8,25 \pm 1,78$  бала та змінами в компонентах PSQI: суб'єктивної якості сну, його латентності, звичайної ефективності, тривалості та розладів сну, а також порушення денного функціонування, які відповідали середньому ступеню вираженості (1–2 бали). Після лікування лікарським засобом виявили статистично значущі зміни загального бала оцінювання якостей сну за PSQI –  $6,11 \pm 0,96$  бала після лікування проти  $8,25 \pm 1,78$  бала до лікування ( $p < 0,001$ ). Відповідно до структури PSQI спостерігали клінічне поліпшення в рамках кожного компонента сну: суб'єктивна якість ( $p < 0,05$ ), затримка (латентність) ( $p < 0,001$ ), тривалість ( $p < 0,001$ ), ефективність ( $p = 0,283$ ), порушення ( $p = 0,677$ ), денна дисфункція ( $p < 0,001$ ). Побічних реакцій протягом використання засобу не відзначали.

**Висновки.** Комплексний лікарський засіб (Coffea 30CH 20 мг, Coffea 200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг) чинить позитивний вплив на лікування порушень сну в дітей із вегетативними дисфункціями. Відсутність побічної дії, хороша переносимість, можливість тривалого застосування та доступна ціна дають змогу рекомендувати препарат для широкого використання.

**Ключові слова:** сон, діти, шкільний вік, порушення сну, гомеопатія, опитувальник PSQI.

## Assessment of sleep status and possibilities for correcting identified disorders in school-age children

Yu. V. Marushko, S. I. Yesipova

Sleep disorders in children are an important medical and social problem associated with a decrease in the quality of life and overall health due to the influence of the child's cognitive, psychological and physical well-being.

**The objective:** to summarize modern scientific data and personal observations regarding the problem of sleep and the possibilities of correcting sleep disorders in children.

**Materials and methods.** An analysis of the sleep characteristics of 62 schoolchildren aged 12 to 18 years in the non-acute period of acute respiratory pathology and with manifestations of vegetative dysfunctions of varying degrees was carried out. The study was carried out in 3 stages: 1 – questioning patients to identify complaints of sleep disorders; 2 – prescribing and taking the drug (Coffea 30CH 20 mg, Coffea 200CH 20 mg, Arnica 30CH 20 mg, Ignatia 1000CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg) according to the scheme of 5 granules before bedtime for three months; 3 – conducting a retest after treatment. The Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire (PSQI) was used to determine the quality of sleep.

**Results.** Among the 62 children examined, 35 (56.5%) schoolchildren actively complained of sleep disturbances with a total score on the PSQI questionnaire of  $8.25 \pm 1.78$  points and changes in the PSQI components: subjective sleep quality, sleep latency, usual sleep efficiency, sleep duration, sleep disturbances and daytime functioning disturbances, which corresponded to the average degree of severity (1–2 points). After treatment with the drug statistically significant changes in the total score of the PSQI sleep quality assessment were found –  $6.11 \pm 0.96$  points after treatment versus  $8.25 \pm 1.78$  points before treatment ( $p < 0.001$ ). According to the PSQI structure, clinical improvement was observed within each component: subjective sleep quality ( $p < 0.05$ ), sleep delay (sleep latency) ( $p < 0.001$ ), sleep duration ( $p < 0.001$ ), sleep efficiency ( $p = 0.283$ ), sleep disturbance ( $p = 0.677$ ), daytime dysfunction ( $p < 0.001$ ). There were no adverse reactions during the use.

**Conclusions.** The complex drug (Coffea 30CH 20 mg, Coffea 200CH 20 mg, Arnica 30CH 20 mg, Ignatia 1000CH 20 mg, Cimicifuga 200CH 20 mg) has a positive effect on the treatment of sleep disorders in children with autonomic dysfunctions. The absence of side effects, good tolerability, the possibility of long-term use and affordable price allow us to recommend the drug for widespread use.

**Keywords:** sleep, children, school age, sleep disorder, homeopathy, PSQI questionnaire.

Порушення сну в дітей є важливою медико-соціальною проблемою. Сон – це надзвичайна й універсальна функція людини [1], яка вважається однією з трьох основних складників здоров'я разом із дієтою та фізичними вправами [2]. Повноцінний сон забезпечує загальний рівень здоров'я та якість життя дитини, тоді як порушення сну призводить до їх значного зниження та є причинами розвитку різних соматичних і психічних патологічних станів. Так, незадовільна якість сну може бути пов'язана з розвитком таких захворювань, як цукровий діабет 2-го типу [3], гіпертонія [4], хронічний біль [5], високий рівень індексу маси тіла [6, 7], а також психічних розладів у вигляді тривоги, депресії [8], агресії [9], зміни когнітивного функціонування [10] та розладів дефіциту уваги або гіперактивності [11].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько половини населення Землі має ризик виникнення розладів сну [12]. Поширеність розладів сну у Сполучених Штатах настільки висока, що Центр контролю та профілактики захворювань США (CDC) оголосив недостатній сон проблемою громадського здоров'я [13]. У всьому світі 44% дорослих стверджують, що якість їхнього сну погіршилася за останні 5 років (Philips Global Sleep Survey, 2019). Близько 50% дітей мають проблеми зі сном (American Family Physician, 2014): безсоння є одним із найпоширеніших розладів сну й уражує від 20 до 30% дітей [14], від 1 до 5% дітей мають обструктивне апное сну [15], майже 3/4 старшокласників скаржаться на низьку ефективність сну [16].

**Мета роботи:** узагальнити сучасні наукові дані та особисті спостереження щодо проблеми сну й можливостей корекції порушень сну в дітей.

**Визначення сну.** Понад 2000 років тому римський поет і філософ Лукрецій описав сон як «відсутність неспання» [17]. Поняття сну як стану, що характеризується тимчасовим призупиненням довільних функцій, продовжувало домінувати до кінця XIX ст. Сучасна медицина сну класифікує його не тільки як просту відсутність неспання та сприйняття чи тимчасове призупинення сенсорних процесів, а також як результат поєднання пасивного припинення надходження аферентних стимулів у головний мозок і функціональної активації певних нейронів у специфічних структурах мозку. У зв'язку з цим сон розглядається, швидше, як активний, ніж пасивний процес [18, 19]. Сон – це природний фізіологічний процес перебування організму у стані з мінімальним рівнем мозкової діяльності та зниженою реакцією на навколишній світ, активними процесами росту й відновлення. Сон виникає переважно в темний час доби та характеризується гальмуванням активної взаємодії організму з навколишнім середовищем [18, 19].

**Нейрофізіологічні механізми сну.** Сон – це складний фізіологічний стан, що складається з двох різних фаз: повільного і швидкого сну [20]. У регуляції діяльності цього життєвого стану беруть участь декілька ділянок мозку, включно з базальним переднім мозком, таламусом і гіпоталамусом. Сигнали між різними ділянками мозку та від кіркових зон до периферії проводяться через різні нейромедіатори, які, як відомо, сприяють або неспанню, або сну. Також відомо, що серотонін, норадреналін, гістамін, гіпокретин (орексин), ацетилхолін, дофамін, глутамат і

гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) керують внутрішніми механізмами нейробіології сну [20–22].

Регуляція циклу «сон – неспання» здійснюється за участю численних механізмів головного мозку, зокрема підтримки неспання, повільного і швидкого сну, циркадних ритмів [23].

«Центри неспання» розташовані на рівні від довгастого мозку до префронтальної кори та виділяють низькомолекулярні нейромедіатори (глутамат, ацетилхолін, мозкові аміни). Найважливішими у цій складній системі є нейрони латерального гіпоталамуса, які продукують пептид орексин (гіпокретин) та ядра заднього гіпоталамуса, що виділяють гістамін. Тісна взаємодія в регуляції неспання також здійснюється між амінергічними (норадреналін і серотонін) і гістамінергічними системами головного мозку. Усі їхні нейрони активні тільки у стані неспання, різко знижують частоту імпульсації під час фази повільного сну та повністю припиняють її у фазу швидкого [24].

У межах самого циклу сну загальний ефект серотоніну полягає у сприянні неспанню, хоча він також може відігравати роль у глибокому сні.

«Центри сну» розташовані в преоптичній ділянці гіпоталамуса, нервові клітини яких виділяють ГАМК та галанін і гальмують «центри неспання» у стовбурі та гіпоталамусі. Ендогенні «регулятори сну» – аденозин і NO – гальмують активізувальний центр у базальній ділянці переднього мозку, орексинергічні та гістамінергічні нейрони гіпоталамуса. Під час повільного сну всі молекули «неспання» швидко замінюються основним гальмівним медіатором головного мозку – ГАМК, концентрація якої наростає в міру поглиблення повільного сну [18, 20, 22, 23].

Циркадні ритми регулюються із супрахіазматичного ядра, що розміщене у гіпоталамусі та контролює цикл «сон – неспання». Основним біогенним аміном, відповідальним за формування циркадного ритму сну, є мелатонін – гормон сну. Попередником для мелатоніну, який допомагає ініціювати сон, є серотонін. Мелатонін виділяється шишкоподібною залозою в головному мозку. Це відбувається у відповідь на темряву та нічний час. Його викид досягає піку в середині ночі та знижується до ранку [21, 25].

Фази фізіологічного сну є якісно різними процесами: повільного (або ортодоксального) та швидкого (або парадоксального) сну. Назва цих фаз сну обумовлена характерними особливостями енцефалограм: під час фази повільнохвильового сну реєструються переважно повільні хвилі, а під час фази швидкого сну – швидкий бета-ритм, характерний для неспання людини, що дало підставу називати цю фазу сну швидким сном. Ці фази сну чергуються з періодичністю 90–120 хв, що загалом становить завершений цикл сну. Нічний сон зазвичай складається з 4–6 завершених циклів, кожен з яких починається з перших стадій повільнохвильового та завершується фазою швидкого сну [26, 27].

**Вікові аспекти сну.** У процесі розвитку відбуваються деякі фізіологічні зміни макро- та мікроструктури сну. Загалом потреба у сні знижується: для новонароджених достатньо близько 16 год на добу, для дітей молодшого віку (3–5 років) – 11 год, старшого віку (10–11 років) – 10 год та для дорослих – 7,5–8 год. У

дітей сон більш поверхневий, стадії глибокого сну меншої тривалості (до 10–15%) [28, 29]. Цикли сну тривають близько 45 хв у дітей молодшого віку, 60 хв – у 9-річних та 90–110 хв – у дітей віком від 10 років (як у дорослих). Відсоткове співвідношення швидкого та повільного сну приблизно однакове в новонароджених; потім відбувається поступове зниження частки швидкого сну у міру того, як діти стають старшими [28–30].

**Міжнародна класифікація порушень сну** виділяє понад 100 окремих видів розладів сну, серед яких домінують: інсомнії, гіперсомнії, парасомнії, порушення циркадних ритмів, пов'язані зі сном порушення дихання, рухові розлади уві сні тощо [31, 32].

#### Основні види порушень сну:

- інсомнії (безсоння) – стан, при якому нічний сон є недостатнім або не приносить відчуття відпочинку, навіть якщо його тривалість залишається звичною;
- парасомнії – рухові, поведінкові чи вегетативні явища, що виникають у певні фази сну, але не завжди супроводжуються розладом сну або надмірною сонливістю;
- порушення ритму «сон – неспання» – розлади циркадних ритмів, спричинені внутрішніми або зовнішніми чинниками, що проявляються нічною інсомнією, денною гіперсомнією, а також проблемами зі пам'яттю та концентрацією уваги;
- гіперсомнії – група станів, що характеризуються надмірною денною сонливістю чи патологічним збільшенням тривалості нічного сну [31, 32].

Серед порушень сну, пов'язаних із диханням, найбільше клінічне значення має синдром обструктивного апное чи гіпноное сну. Апное – зупинки дихання під час сну, тривалість яких перевищує 10 с, гіпноное – періоди зниження вентиляції більш ніж на 50% від норми.

Здоровий сон є центральним елементом низки регуляторних механізмів в організмі людини й має наслідки для когнітивного, психологічного та фізичного благополуччя [33–35].

Як наслідок недостатнього сну в дітей відзначається порушення роботи певних систем, особливо центральної нервової системи, оскільки сон є функцією мозку. Вплив на центральну нервову систему охоплює зміни в нейроповедінці, емоціях, настрої та нейрокогнітивних функціях. Серцево-судинна система реагує на недостатній сон у вигляді легеневої або системної гіпертензії, серцевої недостатності, включно з легеним серцем [36, 37]. Діти із серйозною недостатністю сну можуть мати затримку етапів розвитку [38]. Дослідження також показали зв'язок недостатності сну з розвитком цукрового діабету 2-го типу [39]. Недостатність сну разом із дієтою та навколишнім середовищем є факторами глобалізації проблеми ожиріння [40–43].

Дослідження свідчать про те, що проблеми зі сном у дитинстві є прогностичними ознаками генералізованої тривоги в майбутньому [44]. Також доведений зв'язок між проблемами сну та розвитком депресії [45]. Проблеми зі сном зазвичай зустрічаються у дітей, які демонструють неувважність, труднощі з концентрацією уваги [46], гіперактивність [47], опозиційну [48] та агресивну поведінку [49].

Слід зазначити, що деякі діти не сплять вночі та взагалі не розповідають дорослим про свої проблеми. Однак у дитини з труднощами зі сном вночі можна спостерігати симптоми і вдень. Вона зазвичай стає дратівливою, її настрої часто змінюються, також можуть виникнути труднощі з концентрацією уваги. Загалом можна виділити такі симптоми порушення сну, які помітні батькам:

- надмірна сонливість удень;
- раптове погіршення концентрації уваги та пам'яті;
- зниження активності протягом дня;
- поганий настрій;
- тривога або дратівливість увечері, коли настає час лягати спати;
- погіршення поведінки;
- дитина не може знову заснути після того, як прокидається серед ночі [50].

З огляду на вищезазначене, існує нагальна необхідність виявлення та лікування розладів сну в дітей. Сучасні стратегії лікування розладів сну в дітей починаються з навчання батьків гігієни сну та його адекватним режимам [51]. Інші методи, як-от когнітивна поведінкова терапія, також поліпшують якість сну в маленьких дітей [52]. Коли гігієна сну та поведінкові втручання не дають ефекту, можна розглянути фармакологічне лікування, але, як зазначено в Настанові Duodecim (Настанова 00678. Розлади сну у дітей та підлітків), проблеми зі сном у дітей лікуються медикаментозно лише у виняткових випадках після консультації фахівця в цій галузі [53]. Коли порушення сну пов'язане з нейропсихічними розладами, як фармакотерапія найчастіше використовується мелатонін, тривале приймання якого слід уникати у зв'язку з його впливом на метаболізм глюкози. Деякі препарати, що призначають для лікування психічних або соматичних розладів, можуть давати побічний ефект, який позитивно впливає на деякі розлади сну. Це антигістамінні препарати із седативним ефектом, седативні анксиолітики та антидепресанти. З іншого боку, при їхньому застосуванні існує ризик виникнення інших побічних ефектів, як-от запаморочення, зміна поведінки, порушення пам'яті та парадоксальна гіперактивність [54, 55]. Лікування снодійними засобами, які вкрай рідко призначають дітям і підліткам, починається під наглядом фахівця [53].

Отже, оскільки стратегії фармакологічного лікування безсоння обмежені, батьки можуть шукати інші, натуральні продукти для розв'язання певних медичних проблем своїх дітей, зокрема порушення сну. Деякі автори зазначають, що додаткові та альтернативні ліки (complementary and alternative medicines – CAM), як-от акупунктура, йога, гомеопатія та традиційні рослинні продукти (ромашка й валеріана), часто використовуються фахівцями для лікування проблем зі сном [56–58]. Гомеопатичні препарати (окремі засоби або комплексні гомеопатичні продукти) використовуються для самостійного лікування (безрецептурні), або їх призначають лікарі-гомеопати [59, 60]. Проведено багато досліджень, в яких вивчали ефективність гомеопатії в лікуванні дорослих із проблемами сну (безсонням), але результати суперечливі.

У систематичному огляді, що включає чотири рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), не було

виявлено статистично значущих відмінностей між гомеопатичним лікуванням безсоння та плацебо [61].

Натомість інші автори повідомляють про позитивний вплив гомеопатичної терапії. Mick C. Jong та співавт. (2016) вивчали застосування гомеопатичного лікарського засобу в дітей із розладами сну та неспокоєм у РКД. Дослідження показало значне поліпшення таких параметрів сну, як час засинання, труднощі з підтримкою сну, тривалість сну, неспокійний сон на тлі приймання препарату [57].

J. Michael та співавт. (2019) у РКД з комплексним гомеопатичним лікарським засобом повідомляють, що гомеопатичне лікування значно підвищило якість, тривалість та ефективність сну й знизило індекс тяжкості безсоння порівняно з лікуванням плацебо [62].

У систематичному огляді Н. J. Namge та співавт. (2023) провели оцінювання ефективності гомеопатичного лікування за будь-якими показаннями й продемонстрували значний позитивний ефект індивідуалізованої гомеопатії та помірний ефект неіндивідуалізованої гомеопатії порівняно з плацебо. Це дає можливість розглядати доцільність включення гомеопатичних засобів у комплексну терапію різних патологічних станів [63].

Більшість гомеопатичних спілок (European Committee for Homeopathy, Foederatio Medicorum Helveticorum, Foederatio Medicorum Helveticorum, Національна гомеопатична спілка) вважають найкращими гомеопатичними засобами для лікування безсоння такі гомеопатичні компоненти, як Arnica, Aconite, Arsenicum album, Calcarea phosphoric, Causticum, Coffea, Equisetum, Ignatia, Cimicifuga.

На сьогодні на сучасному ринку заслуговує на увагу комплексний лікарський засіб дія якого при порушеннях сну в дітей і дорослих обумовлена сумою дії монопрепаратів, що входять до його складу: 10 г гранул містять Coffea 30CH 20 мг, Coffea 200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг.

Coffea зменшує збудливість центральної нервової системи, врівноважує процеси збудження й гальмування в корі головного мозку; полегшує та прискорює засинання внаслідок зменшення збудження нервової системи та зниження гіперестезії органів відчуття – слуху й зору (що заважає заснути через велику кількість різноманітних звуків і світла).

Ignatia відновлює фізіологічне співвідношення між фазами сну, підвищує якість сну, зменшує відчуття провалювання в сон, припиняє страхітливі сновидіння, раптові пробудження із серцебиттям, відчуттям страху чи плачу уві сні.

Cimicifuga поліпшує психоемоційний стан, усуває збудження нервової системи, зменшує депресію, полегшує засинання, порушене появою сумних думок, фантастичних уявлень із неможливістю відволіктися, усуває пробудження вночі через гостре відчуття спраги чи голоду.

Arnica поліпшує мозковий кровообіг, а також функціонування головного мозку при певних станах (віддалених наслідках травм, струсах мозку, виснаженні нервової системи внаслідок тривалих фізичних чи розумових перенавантажень), нормалізує сон, усуває явища астенії [64].

Результати власного досвіду використання комплексного лікарського засобу (Coffea 30CH 20 мг, Coffea

200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг) наведені нижче.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз особливостей сну у 62 школярів віком від 12 до 18 років (54,3% дівчаток та 45,7% хлопчиків), середній вік становив  $12,99 \pm 2,88$  року.

У дослідженні брали участь діти з відсутньою органічною патологією, в негострому періоді гострої респіраторної патології та з проявами вегетативних дисфункцій різного ступеня, що може спровокувати порушення нічного сну. Спостереження проводили з дотриманням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації.

Дослідження виконано в 3 етапи: 1) інтерв'ювання пацієнтів та їхніх батьків для виявлення скарг на порушення сну й заповнення анкети; 2) призначення та приймання лікарського засобу (Coffea 30CH 20 мг, Coffea 200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг) за схемою 5 гранул перед сном упродовж 3 міс.; 3) проведення ретесту після застосування препарату.

Для діагностики розладів сну в дітей на 1-му та 3-му етапах дослідження проводили анкетування. Для визначення якості сну використовували Піттсбурзький опитувальник якості сну (PSQI) [66].

Індекс якості сну PSQI є однією з найбільш використовуваних шкал для визначення якості сну [65, 66]. Опитувальник PSQI розроблений для оцінювання загальної якості сну та його різних аспектів і складається з 19 питань, що охоплюють сім основних компонентів сну: 1) суб'єктивна якість сну; 2) затримка в засинанні (скільки часу потрібно, щоб заснути); 3) тривалість сну; 4) ефективність сну (відсоток часу, проведеного в ліжку, протягом якого людина спить); 5) порушення сну; 6) застосування снодійних засобів; 7) денна дисфункція.

Кожен компонент оцінюється окремо від 0 до 3 балів за допомогою відповідних запитань, а потім підсумковий бал розраховується шляхом сумування балів компонентів. Загальний бал PSQI може становити від 0 до 21, де менший бал вказує на кращу якість сну [65, 66]. Мінімальний показник (0 балів) свідчить про оптимальну якість нічного сну, тоді як максимальний (21 бал) відображає значні порушення сну.

Інтерпретація результатів:

- менше ніж 5 балів – хороша якість сну, відсутність проблем;
- понад 5 балів – наявність порушень сну.

Статистичні розрахунки були проведені з використанням програм MedStat v.5.2 та EZR v.1.61 (graphical user interface for R statistical software version 4.2.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) з використанням методів параметричної та непараметричної статистики.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене на першому етапі анкетування дітей показало, що серед 62 обстежених на порушення сну активно скаржаться 35 (56,5%) школярів. У цих дітей аналіз показників якості сну за опитувальником PSQI

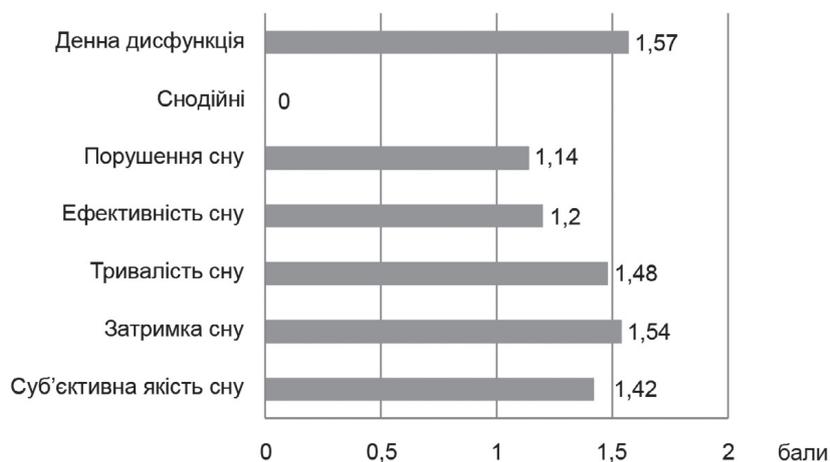


Рис. 1. Бальна характеристика компонентів опитувальника PSQI



Рис. 2. Структура порушень сну серед обстежених дітей на початку лікування

виявив значення сумарного бала  $8,25 \pm 1,78$ , що при референтному значенні менше ніж 5 балів свідчить про зниження якості сну за компонентами опитувальника. Серед дітей із проблемами сну 82,9% (29 осіб) вказували на поганий сон (більш ніж 5 балів), а 17,1% респондентів (6 школярів) заявляли про дуже погану якість сну (більш ніж 8 балів). Загальний бал якості сну в обстежених дітей оцінено як незадовільний.

На початку дослідження за результатами відповідей за шкалою PSQI виявлено зміни кількісних та якісних характеристик сну. Так, в обстежених пацієнтів компоненти суб'єктивної якості сну, його латентності, звичайної ефективності, тривалості, розладів сну, а також порушення денного функціонування відповідали середньому ступеню вираженості (1–2 бали), максимальний ступінь вираженості (3 бали) не виявлено та застосування снодійних препаратів не відзначали (рис. 1).

Під час аналізу часу, потрібного для засинання, виявлено затримку засинання – більше ніж половина респондентів (57,1%) не могли заснути довше ніж 30 хв. Середній час до засинання становив  $34,6 \pm 8,8$  хв. Подальший аналіз якості сну виявив зменшення тривалості сну, а саме сон тривав менше ніж 7 год у всіх респондентів –  $6,47 \pm 0,52$  год.

Достатньо низька суб'єктивна оцінка стосувалася більшості характеристик сну. Структура найчастіших порушень сну серед обстежених за даними опитувальника дітей на початку дослідження наведено на рис. 2.

Найчастіше серед скарг на порушення сну відзначали труднощі із засинанням, нічні пробудження, денну сонливість. Також серед симптомів порушення сну фігурували сногворіння, нічні страхіття, скрегіт зубами.

У результаті проведеного лікування препаратом що містить Coffea 30CH 20 мг, Coffea 200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг, не було жодного випадку відмови від приймання препарату через непереносимість або з інших причин (незадоволеність тощо).

Після вживання цього лікарського засобу в обстежених пацієнтів відзначали тенденцію до поліпшення якості сну в рамках кожного компонента, а статистично значущими виявилися групові відмінності в компонентах 1, 2, 3 та 7. При повторному анкетуванні виявлено, що загальна оцінка якості сну за PSQI після лікування становила  $6,11 \pm 0,96$  проти  $8,25 \pm 1,78$  бала до лікування ( $p < 0,001$ ), що свідчить про поліпшення якості сну. Результати показників загальної бала та компонентів якості сну за опитувальником PSQI до та після лікування наведені в таблиці.

Пацієнти витрачали на засинання в середньому  $21,1 \pm 7,7$  (5–30) проти  $34,6 \pm 8,8$  хв до приймання препарату. Не змогли заснути до 30 хв лише 2 пацієнти (5,7%), але час засинання в них скоротився з  $47,50 \pm 3,53$  до  $37,50 \pm 3,54$  хв. На момент завершення вживання лікарського засобу (Coffea 30CH 20 мг, Coffea 200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг,

## Динаміка показників якості сну за загальним балом та компонентами PSQI в обстежених дітей (n = 35), бали

Компонент	Анкетування до приймання препарату (Coffea 30CH 20 мг, Coffea 200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг), бали	Повторне анкетування після приймання препарату (Coffea 30CH 20 мг, Coffea 200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг), бали	p-value
1. Суб'єктивна якість сну	1,42 ± 0,50	1,14 ± 0,60	p = 0,029
2. Затримка сну (латентність сну)	1,54 ± 0,50	0,94 ± 0,48	p < 0,001
3. Тривалість сну	1,48 ± 0,50	0,91 ± 0,44	p < 0,001
4. Ефективність сну	1,02 ± 0,74	0,88 ± 0,63	p = 0,283
5. Порушення сну	1,14 ± 0,73	1,08 ± 0,50	p = 0,677
6. Застосування снодійних	-	-	-
7. Денна дисфункція	1,57 ± 0,50	1,02 ± 0,29	p < 0,001
<b>Загальний бал якості сну</b>	<b>8,25 ± 1,78</b>	<b>6,11 ± 0,96</b>	<b>p &lt; 0,001</b>

Cimicifuga 200CH 20 мг) відзначали підвищення тривалості реального сну за ніч –  $7,09 \pm 0,35$  проти  $6,47 \pm 0,52$  год до вживання засобу, а в 60% пацієнтів зменшилися прояви денної дисфункції.

Дані про дослідження ефективності гомеопатичних засобів у корекції порушень сну обмежені. У нашому дослідженні тримісячне лікування виявилось ефективним щодо зменшення скарг, пов'язаних із розладами сну, що підтверджується статистично значущими змінами загального бала оцінювання якості сну за PSQI –  $6,11 \pm 0,96$  після лікування проти  $8,25 \pm 1,78$  бала до лікування ( $p < 0,001$ ). Відповідно до структури PSQI спостерігали клінічне поліпшення в рамках кожного компонента сну: суб'єктивна якість ( $p < 0,05$ ), затримка (латентність) ( $p < 0,001$ ), тривалість ( $p < 0,001$ ), ефективність ( $p = 0,283$ ), порушення ( $p = 0,677$ ), денна дисфункція ( $p < 0,001$ ).

Наші результати корелюють із подібним дослідженням (J. Michael, 2019), в ході якого оцінювали вплив індивідуалізованої гомеопатії на лікування безсоння. Використовували щоденник сну пацієнта за 6 пунктами: 1) час засинання; 2) хвилини неспання серед ночі; 3) хвилини занадто раннього пробудження; 4) години, проведені в ліжку; 5) загальний час сну в годинах; 6) ефективність сну та індекс тяжкості безсоння (ISI), виміряні на початку дослідження та через 3 міс. Аналіз показав статистично значуще поліпшення загального бала тяжкості безсоння ISI ( $p < 0,001$ ) та п'яти із шести пунктів щоденника (усі пункти  $p < 0,01$ , за виключенням пункту № 3, в якому  $p = 0,371$ ) [62].

В іншому рандомізованому подвійному плацебо-контрольованому 6-тижневому дослідженні вивчали ефективність конституційного гомеопатичного комплексу щодо первинного безсоння в учасників віком від 20 до 45 років за критеріями оцінювання PSQI. Гомеопатичний комплекс містив такі компоненти: Arsenicum album, Nux vomica, Kali phosphoricum, Coffea cruda, Argentum nitricum, Ignatia amara, Silicea [67].

Результати PSQI показали, що лікування із застосуванням гомеопатичного засобу призвело до статистично значущого поліпшення в групі дослідження порівняно з групою плацебо щодо суб'єктивної якості сну, його тривалості, ефективності та порушень ( $p = 0,001$ ), в категорії денного сну спостерігали помірний прогрес ( $p = 0,02$ ).

Досвід дослідження на моделях тварин показав, що гомеопатичні препарати можуть модулювати фізіоло-

гію сну, зокрема у мишей [68]. Реєстрували тривалість сну від моменту втрати випрямного рефлексу до його відновлення. Було продемонстровано, що гомеопатичний препарат Nux vomica змінює режим сну та його інтенсивність порівняно з плацебо.

Таким чином, згідно з нашими результатами, комплексний препарат (Coffea 30CH 20 мг, Coffea 200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг) чинить позитивний вплив на лікування порушень сну в дітей із вегетативними дисфункціями. Так, у пацієнтів, які брали участь у дослідженні, відзначали зниження вираженості інсомнії у вигляді підвищення якості сну, поліпшення засинання, зниження частоти пробуджень уночі, подовження реального часу сну, зменшення денної сонливості та зниження рівня стурбованості родини через поганий сон у дитини.

Відсутність побічної дії, хороша переносимість, можливість тривалого застосування та доступна ціна дають змогу рекомендувати лікарський засіб (Coffea 30CH 20 мг, Coffea 200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг) для широкого використання.

## ВИСНОВКИ

1. Порушення сну в дітей є важливою медико-соціальною проблемою, пов'язаною зі зниженням якості життя та загального рівня здоров'я через вплив на когнітивне, психологічне та фізичне благополуччя дитини.

2. При застосуванні в дітей шкільного віку лікарського засобу (Coffea 30CH 20 мг, Coffea 200CH 20 мг, Arnica 30CH 20 мг, Ignatia 1000CH 20 мг, Cimicifuga 200CH 20 мг) спостерігається поліпшення як загальної оцінки якості сну за PSQI, так і окремих компонентів сну. Зокрема клінічне та статистичне поліпшення відзначали в таких компонентах сну, як суб'єктивна якість ( $p < 0,05$ ), затримка (латентність) ( $p < 0,001$ ), тривалість ( $p < 0,001$ ) та денна дисфункція ( $p < 0,001$ ).

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

**Внесок авторів.** Ю. В. Марушко – концепція та дизайн дослідження; С. І. Єсіпова – збір та обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, написання тексту.

## Відомості про авторів

**Марушко Юрій Володимирович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 234-40-62. E-mail: [iurii.marushko@gmail.com](mailto:iurii.marushko@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8066-9369

**Єсіпова Світлана Іванівна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. E-mail: [yesipovas@gmail.com](mailto:yesipovas@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8872-936X

## Information about the authors

**Marushko Yurii V.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 234-40-62. E-mail: [iurii.marushko@gmail.com](mailto:iurii.marushko@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8066-9369

**Yesipova Svitlana I.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: [yesipovas@gmail.com](mailto:yesipovas@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-8872-936X

## ПОСИЛАННЯ

1. Tononi G, Boly M, Cirelli C. Consciousness and sleep. *Neuron*. 2024;112(10):1568-94. doi: 10.1016/j.neuron.2024.04.011.
2. Hall WL. The emerging importance of tackling sleep-diet interactions in lifestyle interventions for weight management. *Br J Nutr*. 2022;128(3):561-8. doi: 10.1017/S000711452200160X.
3. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;30:11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2015.10.002.
4. Jiang W, Hu C, Li F, Hua X, Zhang X. Association between sleep duration and high blood pressure in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hum Biol*. 2018;45(6-8):457-62. doi: 10.1080/03014460.2018.1535661.
5. Sun Y, Laksono I, Selvanathan J, Saripella A, Nagappa M, Pham C, et al. Prevalence of sleep disturbances in patients with chronic non-cancer pain: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;57:101467. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101467.
6. Li L, Zhang S, Huang Y, Chen K. Sleep duration and obesity in children: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(4):378-85. doi: 10.1111/jpc.13434.
7. Madrid-Valero JJ, Martinez-Selva JM, Ordoñana JR. Sleep quality and body mass index: a co-twin study. *J Sleep Res*. 2017;26(4):461-7. doi: 10.1111/jsr.12493.
8. Gálvez-Ortega K, Marceau K, Foti D, Kelleher B. When they just don't sleep: differential impacts of reduced child sleep on depression, anxiety, and stress among caregivers of children with and without neurogenetic syndromes. *Front Psychiatry*. 2024;15:1352881. doi: 10.3389/fpsy.2024.1352881.
9. Touchette E, Fréchet-Boilard G, Petit D, Geoffroy MC, Pennes MH, Côté S, et al. Longitudinal study of childhood sleep trajectories and adolescent mental health problems. *Sleep Adv*. 2024;5(1):zpa013. doi: 10.1093/sleepadvances/zpa013.
10. Lowe CJ, Safati A, Hall PA. The neurocognitive consequences of sleep restriction: A meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:586-604. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.010.
11. Gregory AM, Agnew-Blais JC, Matthews T, Moffitt TE, Arseneault L. ADHD and sleep quality: longitudinal analyses from childhood to early adulthood in a twin cohort. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2017;46(2):284-94. doi: 10.1080/15374416.2016.1183499.
12. Walsh M. Sleep statistics BCPS-AQ ID [Internet]. 2024. Available from: <https://www.singlecare.com/blog/news/sleep-statistics/>.
13. Adjaye-Gbewonyo D, Ng AE, Black LJ. Sleep Difficulties in Adults: United States, 2020. *NCHS Data Brief*. 2022;(436):1-8.
14. Tapia IE, Wise MS. Assessment of sleep disorders in children [Internet]. In: Chervin RD, editors. *UpToDate*; 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-sleep-disorders-in-children>.
15. Paruthi S. Evaluation of suspected obstructive sleep apnea in children [Internet]. In: Chervin RD, editors. *UpToDate*; 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-suspected-obstructive-sleep-apnea-in-children>.
16. Leung TNH, Wong KL, Chan AKC, Li AM. Common childhood sleep problems and disorders. *Curr Pediatr Rev*. 2024;20(1):27-42. doi: 10.2174/1573396318666220827102018.
17. Bailey DR, Attanasio R. *Dental Management of Sleep Disorders*. 2nd Ed. Wiley-Blackwell; 2022. 288 p.
18. Rey JM. IACAPAP e-Textbook of child and adolescent mental health. International association for child and adolescent psychiatry and allied professions [Internet]. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2019. Available from: <https://iacapap.org/resources/e-textbook.html>.
19. Trosman I, Ivanenko A. Classification and epidemiology of sleep disorders in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2021;30(1):47-64. doi: 10.1016/j.chc.2020.08.002.
20. Falup-Pecurariu C, Diaconu Ș, Țiņ D, Falup-Pecurariu O. Neurobiology of sleep (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21(3):272. doi: 10.3892/etm.2021.9703.
21. Mogavero MP, Godos J, Grosso G, Caraci F, Ferri R. Rethinking the role of orexin in the regulation of rem sleep and appetite. *Nutrients*. 2023;15(17):3679. doi: 10.3390/nu15173679.
22. Patel AK, Reddy V, Shumway KR. Physiology, sleep stages [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>.
23. Lim MM, Szymusiak R. Neurobiology of arousal and sleep: updates and insights into neurological disorders. *Curr Sleep Med Rep*. 2015;1(1):91-100. doi: 10.1007/s40675-015-0013-0.
24. Joiner WJ. The neurobiological basis of sleep and sleep disorders. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(5):317-27. doi: 10.1152/physiol.00013.2018.
25. Schwartz MD, Kilduff TS. The neurobiology of sleep and wakefulness. *Psychiatr Clin North Am*. 2015;38(4):615-44. doi: 10.1016/j.psc.2015.07.002.
26. Ono D, Yamanaka A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. *Neurosci Res*. 2017;118:74-81. doi: 10.1016/j.neures.2017.03.013.
27. Briggs C, Hirasawa M, Semba K. Sleep deprivation distinctly alters glutamate transporter 1 apposition and excitatory transmission to orexin and MCH neurons. *J Neurosci*. 2018;38(10):2505-18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2179-17.2018.
28. Reynolds AM, Spaeth AM, Hale L, Williamson AA, LeBourgeois MK, Wong SD, et al. Pediatric sleep: current knowledge, gaps, and opportunities for the future. *Sleep*. 2023;46(7):zsad060. doi: 10.1093/sleep/zsad060.
29. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National sleep foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health*. 2015;1(4):233-43. doi: 10.1016/j.sleh.2015.10.004.
30. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Pediatric sleep duration consensus statement: A step forward. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(12):1705-06. doi: 10.5664/jcsm.6368.
31. Ito E, Inoue Y. The International classification of sleep disorders, third edition. American academy of sleep medicine. Includes bibliographies and index. *Nihon Rinsho*. 2015;73(6):916-23.
32. Segù M, Pollis M, Santagostini A, Meola F, Manfredini D. Correlation between parental-reported tooth grinding and sleep disorders: investigation in a cohort of 741 consecutive children. *Pain Res Manag*. 2020;2020:3408928. doi: 10.1155/2020/3408928.
33. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep regulation, physiology and development, sleep duration and patterns, and sleep hygiene in infants, toddlers, and preschool-age children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(2):29-42. doi: 10.1016/j.cppeds.2016.12.001.
34. Chaput JP, Dutil C. Lack of sleep as a contributor to obesity in adolescents: impacts on eating and activity behaviors. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016;13(1):103. doi: 10.1186/s12966-016-0428-0.
35. Davidson F, Rusak B, Chambers C, Corkum P. The impact of sleep restriction on daytime functioning in school-age children with and without ADHD: A narrative review of the literature. *Can J School Psychol*. 2019;34(3):188-214. doi: 10.1177/0829573518770593.
36. Sawatari H, Chishaki A, Ando SI. The epidemiology of sleep disordered breathing and hypertension in various populations. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(1):12-7. doi: 10.2174/1573402112666160114093307.
37. Marushko YuV, Kostynska NG, Hyshchak TV, Marushko TV. The biological role of chromium and the impact of changes in its content on the course of obesity and hypertension in children (literature review, own research). *Modern Pediatr Ukraine*. 2022;3(123):73-9. doi: 10.15574/SP.2022.123.73.
38. Duenas-Meza E, Severiche-Bueno DF, Santos QC, Talani OJ, Ronderos DM, Stapper C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in children with obstructive sleep apnea living at high altitude. *Sleep Med X*. 2024;(7):100106. doi: 10.1016/j.sleepx.2024.100106.

39. Dutil C, Chaput JP. Inadequate sleep as a contributor to type 2 diabetes in children and adolescents. *Nutr Diabetes*. 2017;7(5):e266. doi: 10.1038/nutd.2017.19.
40. Morrissey B, Taveras E, Allender S, Strugnell C. Sleep and obesity among children: A systematic review of multiple sleep dimensions. *Pediatr Obes*. 2020;15(4):e12619. doi: 10.1111/jjpo.12619.
41. Yesipova S, Marushko Yu, Hyshchak T. Modern Protocols for use of vitamin D in children for preventive and therapeutic purposes. *Fam Med Eur Pract*. 2023;(4):68-75. doi: 10.30841/2786-720X.4.2023.297039.
42. Marushko Yu, Yesipova S. The Problem of lactase deficiency: Diagnosis and treatment approaches in children. *Fam Med Eur Pract*. 2023;3(105):29-34. doi: 10.30841/2786-720X.3.2023.289337.
43. Marushko YuV, Hyshchak TV, Kostynska NG. Research of body weight, height and waist circumference in children of Kyiv at the present stage. *Modern Pediatr Ukraine*. 2022;125(5):60-8. doi: 10.15574/SP.2022.125.60.
44. Gauchat A, Zadra A, El-Hourani M, Parent S, Tremblay RE, Séguin JR. Disturbing dreams and psychosocial maladjustment in children: a prospective study of the moderating role of early negative emotionality. *Front Neurol*. 2020;11:762. doi: 10.3389/fneur.2020.00762.
45. Aslund L, Andreasson A, Lekander M, Henje E, Dennhag I. Disturbed sleep and patterns of psychiatric symptoms and function in a school-based sample of adolescents. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2023;28(4):1524-35. doi: 10.1177/13591045221125479.
46. Lundahl A, Kidwell KM, Van Dyk TR, Nelson TD. A meta-analysis of the effect of experimental sleep restriction on youth's attention and hyperactivity. *Dev Neuropsychol*. 2015;40(3):104-21. doi: 10.1080/87565641.2014.939183.
47. Pagán AF, Ricker BT, Cooley JL, Cummings C, Sanchez CR. ADHD symptoms and sleep problems during middle childhood: the indirect effect of peer victimization. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2024. doi: 10.1007/s10578-024-01666-6.
48. Zhang X, Yin J, Sun X, Qu Z, Zhang J, Zhang H. The association between insomnia and cognitive decline: A scoping review. *Sleep Med*. 2024;124:540-50. doi: 10.1016/j.sleep.2024.10.021.
49. Liu J, Liu X, Ji X, Wang Y, Zhou G, Chen X. Sleep disordered breathing symptoms and daytime sleepiness are associated with emotional problems and poor school performance in children. *Psychiatry Res*. 2016;242:218-25. doi: 10.1016/j.psychres.2016.05.017.
50. Magee C, Robinson L, Keane C. Sleep quality subtypes predict health-related quality of life in children. *Sleep Med*. 2017;35:67-73. doi: 10.1016/j.sleep.2017.04.007.
51. Allen SL, Howlett MD, Coulombe JA, Corkum PV. ABCs of sleeping: A review of the evidence behind pediatric sleep practice recommendations. *Sleep Med Rev*. 2016;29:1-14. doi: 10.1016/j.smrv.2015.08.006.
52. Bacaro V, Carpentier L, Crocetti E. Sleep well, study well: A systematic review of longitudinal studies on the interplay between sleep and school experience in adolescence. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):4829. doi: 10.3390/ijerph20064829.
53. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Sleep disorders in children and adolescents [Internet]. Guideline 00678. DUODECIM Medical Publications, Ltd. 2017. Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents>.
54. Nunes ML, Bruni O. Insomnia in childhood and adolescence: clinical aspects, diagnosis, and therapeutic approach. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6):26-35. doi: 10.1016/j.jped.2015.08.006.
55. Oerbeck B, Overgaard KR, Hjellevik V, Bramness JG, Hansen BH, Lien L. The use of sleep medication in youth residential care. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2020;30(5):335-41. doi: 10.1089/cap.2019.0172.
56. Kwon C-Y, Suh H-W, Choi E-J, Chung S-Y, Kim J-W. Complementary and alternative medicine in clinical practice guideline for insomnia. *J Oriental Neuropsychiatr*. 2016;27:235-48. doi: 10.7231/jon.2016.27.4.235.
57. Jong MC, Ilyenko L, Kholodova I, Verwer C, Burkart J, Weber S, et al. A comparative randomized controlled clinical trial on the effectiveness, safety, and tolerability of a homeopathic medicinal product in children with sleep disorders and restlessness. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:9539030. doi: 10.1155/2016/9539030.
58. Barić H, Đorđević V, Cerovečki I, Trkuija V. Complementary and alternative medicine treatments for generalized anxiety disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther*. 2018;35(3):261-88. doi: 10.1007/s12325-018-0680-6.
59. Cohen EM, Dossett ML, Mehta DH, Davis RB, Lee YC. Factors associated with insomnia and complementary medicine use in children: results of a national survey. *Sleep Med*. 2018;44:82-8. doi: 10.1016/j.sleep.2018.01.007.
60. Beer AM, Burlaka I, Buskin S, Kamenov B, Pettezzano A, Popova D, et al. Usage and attitudes towards natural remedies and homeopathy in general pediatrics: A cross-country overview. *Glob Pediatr Health*. 2016;(3):2333794X15625409. doi: 10.1177/2333794X15625409.
61. Zhao FY, Xu P, Kennedy GA, Conduit R, Zhang WJ, Wang YM, et al. Identifying complementary and alternative medicine recommendations for insomnia treatment and care: a systematic review and critical assessment of comprehensive clinical practice guidelines. *Front Public Health*. 2023;11:1157419. doi: 10.3389/fpubh.2023.1157419.
62. Michael J, Singh S, Sadhukhan S, Nath A, Kundu N, Magotra N, et al. Efficacy of individualized homeopathic treatment of insomnia: Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2019;43:53-9. doi: 10.1016/j.ctim.2019.01.007.
63. Hamre HJ, Glockmann A, von Ammon K, Riley DS, Kiene H. Efficacy of homeopathic treatment: Systematic review of meta-analyses of randomised placebo-controlled homeopathy trials for any indication. *Syst Rev*. 2023;12(1):191. doi: 10.1186/s13643-023-02313-2.
64. Materia Medica by John Henry Clarke [Internet]. Available from: <https://www.materiamedica.info/en/materia-medica/john-henry-clarke/arnic>.
65. Farah NM, Saw Yee T, Mohd Rasdi HF. Self-Reported Sleep Quality Using the Malay Version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-M) In Malaysian Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23):4750. doi: 10.3390/ijerph16234750.
66. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
67. Prajakta U. A clinical study on the efficacy of homeopathic medicines in the treatment of primary insomnia – a pilot study. *African J Biomed Res*. 2024;27:1210-16. doi: 10.53555/AJBR.v27.3098.
68. Sukul A, Sinhabau SP, Sukul NC. Reduction of alcohol induced sleep time in albino mice by potentized Nuxvomica prepared with 90% ethanol. *Br Homeopath J*. 1999;88(2):58-61. doi: 10.1054/homp.1999.0291.

*Стаття надійшла до редакції 22.01.2025. – Дата першого рішення 28.01.2025. – Стаття подана до друку 04.03.2025*

## БІОЕТИЧНІ НОРМИ

*Редакція журналу «Сімейна медицина. Європейські практики» керується правилами рекомендованими міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (ICMJE). (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)*

Роботи з використанням матеріалу людини мають відповідати Гельсінської декларації в редакції 2013 року. Протокол експерименту має бути затверджений локальним комітетом з біоетики і відповідати міжнародним стандартам. При неможливості повного дотримання зазначених норм автор повинен обґрунтувати зміну протоколу, затвердити його локальним комітетом з біоетики і вказати відповідні зміни в розділі Матеріали і методи.

Про досліді з лабораторними тваринами необхідно також повідомили про дотримання норм, стандартів та рекомендацій по роботі з тваринами, яких дотримувався автор:

Керівництво ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments -Дослідження на тваринах: звітування про експерименти in vivo);

Консенсусні рекомендації щодо авторської етики та добробуту для редакторів Міжнародної асоціації ветеринарних редакторів

Директиви ЄС 2010/63 / EU про захист використуваних тварин для наукових цілей.

При проведенні експериментів із залученням будь-яких матеріалів людського походження або участю донорів та/або пацієнтів, автори повинні зазначити, що дослідження проводились відповідно до стандартів біоетики, були ухвалені етичним комітетом установи або Національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень із участю лабораторних тварин. При проведенні експериментів із лабораторними тваринами необхідно зазначити, чи всі рекомендації комітету з біоетики були дотримані відповідно до національних і міжнародних стандартів з утримання та використання тварин.

Якщо наданий рукопис не включає ухвалення комітету з етики, він буде розглядатись відповідно до рекомендацій, розроблених Комітетом з етики наукових публікацій (COPE) – «Керівництво для редакторів: визначення якості досліджень, аудиту та оцінки послуг». Якщо наукове дослідження повинно мати ухвалення етичного комітету, автори повинні надати цю інформацію для продовження процесу обробки рукопису. Якщо необхідні документи не надаються, рукопис не буде опублікований.

Якщо дослідження не потребує ухвалення комітету з етики, авторів просять надати висновок комітету з етики або документ, який зазначає, що дослідження не потребує ухвалення комітету з етики відповідно до законодавства країни, де проводяться дослідження. Якщо автори надають або ухвалення, або документ, що підтверджує, що ухвалення комітету з етики не потрібне, процес обробки статті продовжується. Якщо автори не можуть надати такі документи, рукопис може бути відхиленним.

Висновок локального етичного комітету установи або Національної комісії з біоетики не включає того, що редактори можуть мати власну думку про відповідність проведених досліджень стандартам біоетики.

У статтях, що стосуються досліджень на людях, потрібно включати інформацію про згоду пацієнтів і добровольців брати участь у дослідженнях, а також про отримання ними докладних роз'яснень про те, які процедури вони будуть проходити. Поінформована згода також повинна бути отримана при описі клінічних випадків.

Пацієнти мають право на недоторканність приватного життя. Будь-які медичні втручання, різновиди обстеження та лікування можуть проводитися тільки за умови отримання дозволу (поінформована добровільна згода) від пацієнта або його законного представника. У процесі підготовки статті до публікації у тексті, фотографіях або рисунках не повинні згадуватися персональні дані пацієнтів, якщо тільки вони не являють важливе наукове значення або пацієнт (батьки, опікун) не надає письмову згоду для публікації.

Підписана поінформована добровільна згода зберігається авторами в установі, де проводилось дослідження. Автори повинні сповістити редакцію журналу у письмовому виді про те, що вони отримали на зберігання письмову поінформовану згоду пацієнтів.

Вся інформація щодо питань проведення клінічних досліджень, експериментів на людях або тваринах, детальний опис відповідних процедур при проведенні досліджень, письмове ухвалення локального етичного комітету, отримання поінформованої згоди повинна бути описана у розділі «Матеріали і методи» статті.

# Глюкокортикоїд-індукований мультифокальний остеонекроз: опис клінічного випадку

А. О. Сидорова, О. Б. Яременко, Л. Б. Петелицька, М. І. Загородний

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

Розвиток остеонекрозу (ОН) є відносно рідкісним, проте незворотним ускладненням терапії глюкокортикоїдами. Зазвичай патологічний процес виникає в епіфізах довгих кісток: голови стегнової кістки, дистальній частині стегнової кістки та проксимальному відділі плечової кістки. Однак можливе мультифокальне ураження з локалізацією одночасно у 3 та більше анатомічних зонах.

**Мета дослідження:** продемонструвати клінічний випадок мультифокального ОН (МФОН) на тлі застосування пульс-терапії глюкокортикоїдами для привернення уваги клініцистів до цього рідкісного патологічного стану.

**Матеріали та методи.** З метою інтерпретації клінічного випадку МФОН відповідно до сучасних рекомендацій із діагностики та лікування цього захворювання ми виконали пошук наукових джерел, присвячених ОН, в базах даних PubMed, Web of Science і Scopus, опублікованих англійською мовою в рецензованих журналах до листопада 2024 р. Пошукові терміни включали «остеонекроз», «мультифокальний остеонекроз», «глюкокортикоїди». Проведено інтерпретацію власного клінічного випадку в контексті сучасних наукових даних.

**Результати.** Описаний клінічний випадок демонструє розвиток МФОН у 26-річного військовослужбовця, який отримав високодозову тривалу пульс-терапію метилпреднізолоном у зв'язку з травмою ока. Основним симптомом пацієнта при зверненні був біль у кістках множинної локалізації. Системні захворювання сполучної тканини, тромбоз, антифосфоліпідний синдром були виключені під час проведення діагностичного пошуку. Магнітно-резонансне томографічне сканування виявило ознаки множинного аваскулярного некрозу з ураженням 10 анатомічних ділянок. Пацієнту проведено хірургічне втручання (артроскопічний дебрідмент колінних суглобів, тунелізацію шийки стегнової кістки), інтраартикулярне введення суспензії аспірата кісткового мозку в кульшові та колінні суглоби, а також лікування бисфосфонатами, аторвастатином, препаратами кальцію та вітаміном D. Проте, попри проведені лікування, у хворого через 2 роки від початку терапії зберігався стійкий больовий синдром.

**Висновки.** Поява нового болю в суглобах на тлі застосування глюкокортикоїдів має насторожувати щодо виникнення ОН. Обізнаність про цей патологічний стан та пов'язані з ним чинники ризику мають допомогти клініцистам у виявленні хворих із високим ризиком розвитку ОН та виборі оптимальної дози й тривалості застосування глюкокортикоїдної терапії.

**Ключові слова:** остеонекроз мультифокальний, глюкокортикоїди, пульс-терапія.

## Glucocorticoid-induced multifocal osteonecrosis: a case report

А. О. Sydorova, О. В. Iaremenko, L. B. Petelytska, M. I. Zahorodnyi

The development of osteonecrosis (ON) is a relatively rare but irreversible complication of glucocorticoid therapy. The pathological process usually occurs in the epiphyses of long bones: the femoral head, the distal part of the femur, and the proximal humerus. However, multifocal involvement affecting three or more anatomical zones simultaneously is also possible.

**The objective:** to demonstrate a clinical case of multifocal ON (MFON) associated with glucocorticoid pulse therapy to raise clinicians' awareness of this rare pathological condition.

**Materials and methods.** To interpret a clinical case of MFON in accordance with current recommendations for the diagnosis and treatment of this disease, we conducted a search for scientific sources on ON in the PubMed, Web of Science, and Scopus databases, including articles published in English in peer-reviewed journals up to November 2024. The search terms included "osteonecrosis," "multifocal osteonecrosis" and "glucocorticoids." An interpretation of our own clinical case was performed in the context of current scientific data.

**Results.** The described clinical case demonstrates the development of MFON in 26-year-old military personnel who received high-dose, long-term pulse therapy with methylprednisolone due to an eye injury. The patient's primary symptom upon consultation was bone pain in multiple locations. Systemic connective tissue diseases, thrombophilias, and antiphospholipid syndrome were excluded during diagnostic evaluation. Magnetic resonance imaging scanning revealed signs of multiple avascular necrosis affecting 10 anatomical areas. The patient underwent surgery (arthroscopic debridement of the knee joints, tunneling of the femoral neck), intra-articular administration of bone marrow aspirate suspension into the hip and knee joints, as well as treatment with bisphosphonates, atorvastatin, calcium supplements, and vitamin D. However, despite the treatment, the patient continued to experience persistent pain two years after initiating therapy.

**Conclusions.** The onset of new joint pain during glucocorticoid therapy should raise suspicion of ON. Raising awareness of this pathological condition and its associated risk factors should help clinicians to identify patients at high risk of developing ON and choose the optimal dose and duration of glucocorticoid therapy.

**Keywords:** multifocal osteonecrosis, glucocorticoids, pulse therapy.

**Остеонекроз** (асептичний чи аваскулярний некроз, ОН) – це патологічний процес, що характеризується розвитком субхондральної ішемії кістки, обумовленої різними патогенетичними механізмами, і призводить до загибелі її клітинних компонентів [1]. ОН частіше зустрічається в чоловіків віком 20–50 років, обмежуючи функціональну активність пацієнтів працездатного віку [1–3]. У Великій Британії ОН головки стегнової кістки є третьою за поширеністю причиною тотального ендопротезування кульшового суглоба в пацієнтів віком до 50 років [4]. Мультифокальний ОН (МФОН) – це інвалідизувальний і рідкісний стан, що розвивається лише у 2–3% пацієнтів з ОН і характеризується ураженням  $\geq 3$  різних анатомічних ділянок [3]. Справжня поширеність МФОН може бути вищою через нерозпізнані безсимптомні випадки [5]. Терапія глюкокортикоїдами (ГК) – основний фактор ризику виникнення МФОН. У 5% хворих після застосування пульс-терапії ГК спостерігається виникнення ОН [6]. Зважаючи на зростання використання ГК у загальній клінічній практиці, актуальними питаннями є оцінювання ризику виникнення МФОН, діагностика та лікування цього ускладнення.

**Мета дослідження:** продемонструвати клінічний випадок МФОН на тлі застосування пульс-терапії ГК для привернення уваги клініцистів до цього рідкісного патологічного стану.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою інтерпретації клінічного випадку МФОН відповідно до сучасних рекомендацій із діагностики та лікування цього захворювання виконано пошук наукових джерел, присвячених ОН, у базах даних PubMed, Web of Science і Scopus, опублікованих англійською мовою в рецензованих журналах до листопада 2024 р. Пошукові терміни включали «остеонекроз», «мультифокальний остеонекроз», «глюкокортикоїди». Про-

ведено інтерпретацію власного клінічного випадку в контексті сучасних наукових даних.

### Опис клінічного випадку

Чоловік віком 26 років отримав у березні 2023 р. під час участі в бойових діях в Україні мінно-вибухове поранення правого ока з повною втратою зору. Пацієнт був доставлений у військовий госпіталь, де через ризик розвитку атрофії зорового нерва йому було проведено позапротокольну пульс-терапію внутрішньовенно метилпреднізолоном за схемою: 1000 мг – 3 дні, 500 мг – 3 дні, 250 мг – 3 дні. Через 7–10 днів після початку пульс-терапії у хворого раптово з'явився біль у колінних суглобах, що надалі змінився болем у суглобах множинної локалізації без видимих змін при фізикальному огляді.

Із супутніх захворювань у пацієнта зафіксовано ожиріння II ступеня (індекс маси тіла – 37 кг/м<sup>2</sup>), безсимптомну гіперурикемію, метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки. Пацієнт курих протягом 4 років, зловживання алкоголем категорично заперечував.

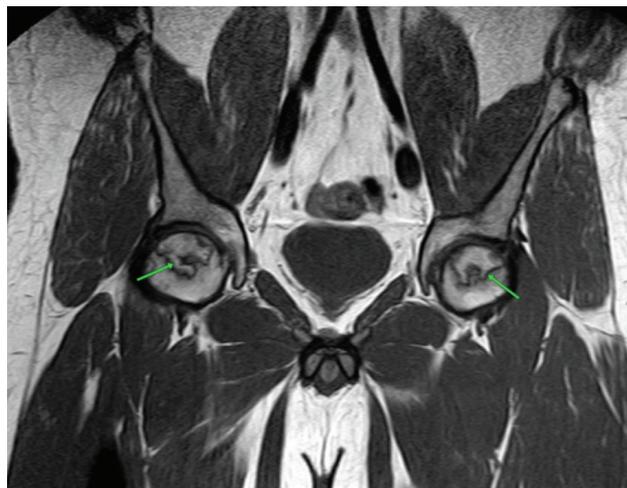
Терапію ГК було припинено, пацієнту проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) суглобів нижніх і верхніх кінцівок, де виявлено множинні ОН:

- двобічно стегнової кістки в ділянці дистального епіметафізу, III стадія (рис. 1);
- двобічно головки стегнової кістки, II стадія (рис. 2);
- двобічно головки плечової кістки, II стадія;
- головки правої ліктьової кістки, II стадія;
- лівої ліктьової кістки в ділянці міжвиросткової щілини, II стадія;
- двобічно кісток зап'ястка (човноподібна та півмісяцева кістка), II стадія [7].

За даними лабораторних досліджень, у хворого спостерігалася підвищення рівня холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти (таблиця). Загальний аналіз крові й коагулограма – без патологічних змін. Сироватковий рівень С-реактивного білка, гомоцистеїну, паратгормону, кальцію – у межах референтних значень. Антинуклеарні антитіла, вовчаковий антикоагулянт, IgM- та IgG-антитіла до кардіоліпіну та b2-глікопротеїну-1 (двічі) – негативні, ан-



**Рис. 1. МРТ правого колінного суглоба від 05.02.2024 (режим Т1, розмір фокуса ОН 5,4 × 1,9 см, позначено стрілкою)**



**Рис. 2. МРТ головок кульшових кісток від 05.02.2024 (режим Т1, розмір обох фокусів ОН 3 × 2,3 см, позначені стрілками)**

## Результати лабораторних досліджень крові

Показник	Рівень	Нормативні значення
С-реактивний білок, мг/л	1,78	0–5
Антинуклеарні антитіла (методом IFT)	1:100	< 1:100
Загальний холестерин, ммоль/л	5,4 ↑	< 5,18
Тригліцериди, ммоль/л	4,97 ↑	< 2,3
Сечова кислота, мкмоль/л	585 ↑	202–416
Фібриноген, г/л	3,55	2–4
Паратиреоїдний гормон, пг/мл	50,8	12–68
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,33	1,1–1,35
25(ОН)D, нг/мл	20 ↓	30

титла до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) – не виявлені. Рівень 25(ОН)D був знижений. Глікований гемоглобін через 3 міс. від початку захворювання становив 6,9%.

Гематолог виключив патологію системи крові.

Пацієнту встановлено діагноз ГК-індукованого МФОН та, відповідно до наявних рекомендацій [8], призначено лікування алендроновію кислотою, аторвастатином, препаратами кальцію, вітаміном D. Також проводили хірургічні втручання включно з інтраартикулярним введенням суспензії аспірата кісткового мозку в кульшові та колінні суглоби, дебридментом колінних суглобів і тунелізацією шийки стегнової кістки.

Застосування надвисоких доз ГК не призвело до відновлення зору в пацієнта (після лікування *visus OD* = 0,1), але обумовило виникнення МФОН. Через 2 роки від часу виникнення МФОН в пацієнта, незважаючи на лікування, зберігається стійкий больовий синдром (4 бали з 10 за візуальною аналоговою шкалою), він також отримує лікування з приводу стероїд-індукованого діабету.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найчастіше при ОН уражаються епіфізи довгих трубчастих кісток, на які припадає найбільше навантаження: головка стегнової кістки (найпоширеніша локалізація), дистальний відділ стегнової кістки, головка плечової кістки, а також таранна кістка. Рідше виникає ОН інших локалізацій, як-от кістки зап'ястка та нижньої щелепи [1]. Використання ГК та надмірне споживання алкоголю є найпоширенішими чинниками ризику розвитку МФОН (приблизно 90% випадків) [2, 9]. Точний час розвитку ОН після призначення ГК залишається невідомим, однак деякі дослідження демонструють виникнення ішемії кістки впродовж перших 2 міс. після початку терапії [2]. За даними попередніх досліджень [10], на частоту розвитку ОН впливають дозування та шлях введення ГК. Зокрема, терапія ГК у добових дозах > 200 мг збільшує ризик появи остеонекротичних уражень, а продовження їх застосування перорально є чинником ризику швидкого прогресування колапсу кістки [11]. Установлено, що найкращим предиктором розвитку МФОН є кумулятивна доза пероральних ГК: при кожному її збільшенні на 1000 мг ризик МФОН зростає на 3,2% [12]. Серед інших етіологічних факторів виникнення МФОН фігурують системний чер-

воний вовчак, ВІЛ-інфекція, порушення згортання крові (дефіцит антитромбіну III, дефіцит протейну S, мутація гена фактора V Лейдена та підвищена активність активатора плазміногену, антифосфоліпідний синдром), хронічна хвороба нирок, запальні захворювання кишківника, розсіяний склероз, променева терапія органів малого таза, синдром Шегрена, серпоподібно-клітинна анемія, хвороба Гоше, панкреатит, лейкемії та лімфоми, низька активність цитохрому P450 3A [2, 6, 10–14]. ОН окремих локалізацій, зокрема головки стегнової кістки, може також бути пов'язаний із травматичними причинами [15].

З огляду на те що інші можливі причини виникнення ОН в нашого пацієнта були виключені за клініко-анамнестичними даними та результатами лабораторного дослідження, етіологія виникнення МФОН була пов'язана із застосуванням ГК у надвисоких дозах протягом 9 днів та, ймовірно, наявністю схильності до ОН, адже ожиріння, гіперліпідемія, зниження рівня вітаміну D та куріння є відомими обтяжливими чинниками виникнення цього патологічного стану [16–18]. Бойова травма військовослужбовця не могла пояснити виникнення МФОН, адже її локалізація не збігалася з фокусами множинних остеонекротичних уражень.

Підвищений рівень сечової кислоти в сироватці крові нашого пацієнта може бути пов'язаний як із метаболічним синдромом, так і з некрозом остеоцитів, що сприяє вивільненню нуклеїнових кислот із клітин, які далі метаболізуються в ураті.

Основними патогенетичними чинниками виникнення ОН вважаються:

- локальна ішемія (визнаний чинник патогенезу ОН головки стегнової кістки, за винятком променево-індукованого);
- емболічний інфаркт;
- розвиток внутрішньокісткового компартмент-синдрому (найтипівіше для алкогольного чи ГК-асоційованого ОН);
- генетична схильність (пояснює, чому лише деякі хворі на тлі терапії ГК й особи з надмірним вживанням алкоголю мають ОН) [10]. Доведено, що окремі генетичні чинники підвищують ризик розвитку ОН на тлі терапії ГК, зокрема поліморфізм генів *IL1B*, металопротеїназ *MMP2*, *MMP8* і *MMP10*, *RETN*, *APOA5* та *APOE*, тоді як поліморфізми генів металопротеїнази *MMP9*, *ABCB1* (3435T > C та 2677T > A) є протективними чинниками виникнення ОН [19–22].

Уявлення про патогенез ОН, асоційованого із застосуванням ГК, ґрунтуються переважно на двох основних теоріях: механічна (розвиток мікропереломів і колапсу кістки через апоптоз остеоцитів, подовження тривалості життя остеокластів) та ішемічна (накопичення жиру в кістковому мозку внаслідок аномального розподілу ліпідів із мікроемболією, пошкодження ендотеліальних клітин, що призводить до гіперкоагуляції) [12]. Гістологічно ОН характеризується поступовим структурним руйнуванням кістки внаслідок її недостатнього кровопостачання, загибелі остеоцитів і клітин кісткового мозку [23].

Клінічна картина зазвичай включає гострий (близько 55% пацієнтів) чи поступовий початок болю в ураженій ділянці. Затримка діагностики ОН через неспецифічний

характер скарг може сягати 12 міс. [24, 25]. Больовий синдром є визначальним прогностичним фактором ОН, адже вираженість болу прямо корелює зі ступенем некрозу та механічною нестабільністю ураженої кістки. Клінічні дослідження показують, що біль часто передує структурним змінам, слугуючи ранньою ознакою розвитку захворювання [26]. Крім інтенсивності болу, до чинників несприятливого прогнозу перебігу ОН відносять також чоловічу стать і несвоєчасне призначення лікування [23].

Найчастішими локалізаціями остеонекротичних уражень у пацієнтів із МФОН є стегно (99%), коліно (82%), плече (67%), над'яtkово-гомилковий суглоб (34%) і зап'ясток (2,5%) [14]. Оскільки ураження головки стегнової кістки спостерігається майже у всіх випадках, візуалізацію кульшових суглобів можна вважати доцільною в усіх пацієнтів із МФОН, незалежно від наявності клінічних симптомів відповідної локалізації.

Діагностика МФОН ускладнюється неспецифічністю симптомів у більшості пацієнтів і відсутністю типових змін під час проведення рентгенографії, яка має низьку чутливість для виявлення цього захворювання [27]. На сьогодні МРТ є золотим стандартом діагностики МФОН. Згідно з результатами останніх досліджень, найвищу чутливість і специфічність для діагностики цього стану має МРТ з високим полем (1,5–3 Тл), а чутливість МРТ з низьким полем і радіонуклідного сканування є приблизно однаковою [14]. Враховуючи вартість, час на проведення обстеження та відсутність радіаційного навантаження, МРТ всього тіла дозволяє оцінити кожну потенційну локалізацію ОН під час одного обстеження, що забезпечує ранню діагностику та покращує прогноз [28].

Для визначення стадій ОН головки стегнової кістки застосовують класифікацію ARCO (Association Research Circulation Osseous) у перегляді 2019 р.:

Стадія 1. Відсутність змін на рентгенограмі, їх наявність при МРТ або сцинтиграфії.

Стадія 2. Рентгенограма виявляє відхилення (ознаки остеосклерозу, вогнищового остеопорозу або кістозних змін у головці стегнової кістки), але без ознак субхондрального перелому, перелому в зоні некрозу або сплюснення головки стегнової кістки.

Стадія 3. Під час рентгенографії або комп'ютерної томографії виявляють перелом у субхондральній ділянці або зоні некрозу. Ця стадія поділяється на підстадії:

- 3А (рання) – сплюснення головки стегнової кістки  $\leq 2$  мм;
- 3В (пізня) – сплюснення головки стегнової кістки  $> 2$  мм.

Стадія 4. Рентгенологічні ознаки остеоартриту із супутнім звуженням суглобової щілини, змінами у вертлюговій западині та/або руйнуванням суглоба [29].

Останні рекомендації з медикаментозного ведення пацієнтів з ОН головки стегнової кістки включають застосування антикоагулянтів, препаратів, що посилюють фібриноліз, гіполіпідемічних препаратів і бісфосфонатів [8]. Бісфосфонати застосовують на ранніх стадіях ОН. Найбільшу доказову базу наразі мають пероральні препарати алендронові кислоти, які уповільнюють прогресування захворювання шляхом пригнічення резорбції кісткової тканини. Вони знижують ризик колапсу кістки, що, своєю чергою, зменшує потребу в ендопротезуванні та знижує рівень болу [30–32]. Деякі автори [32] вважають, що на стадіях ARCO 1–2 (без ознак субхондрального перелому) з метою зменшення болу та набряку кісткового мозку може розглядатися призначення синтетичного аналога простагліну – ілопросту. Серед додаткових методів може застосовуватися гіпербарична оксигенація. Хірургічні методи включають декомпресію кістки (виконують переважно на ранніх етапах асептичного некрозу шляхом формування каналів у кістці для зменшення внутрішнього тиску, що створює простір для нових кровоносних судин), остеотомію та васкуляризовані/неваскуляризовані кісткові трансплантати [8, 33, 34]. Застосування декомпресії ядра та введення аспірата кісткового мозку на ранніх стадіях (до розвитку колапсу кістки) є можливими лікувальними заходами для поліпшення функції, зменшення болювого синдрому, уповільнення рентгенологічного прогресування та зниження ризику тотального ендопротезування [35].

## ВИСНОВКИ

ГК є основним чинником ризику виникнення МФОН. Застосовуючи ГК у клінічній практиці, необхідно ретельно зважувати користь і ризик надвисоких доз, особливо у вигляді нестандартно пролонгованої пульс-терапії. Враховуючи типову затримку діагностики цього стану, поява нового болу в суглобах на тлі застосування ГК має насторожувати щодо можливості виникнення ОН. У таких випадках застосування МРТ є найкращою діагностичною можливістю виявлення ОН на ранніх етапах, що дасть змогу своєчасно призначити лікування для покращення віддалених наслідків.

**Згода пацієнта на публікацію.** Пацієнт дав письмову згоду на публікацію цього клінічного випадку.

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

## Відомості про авторів

**Сидорова Ангеліна Олегівна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (093) 814-79-49. *E-mail:* lina.sydorova@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9451-4114

**Яременко Олег Борисович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 540-96-91. *E-mail:* o.b.iaremenko@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2095-5819

**Петелицька Любов Богданівна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 166-02-93. *E-mail:* l.petelytska@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8330-8681

**Загородний Максим Іванович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (068) 353-99-71. *E-mail:* zagorodny\_m@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-9830-498X

## Information about the authors

**Sydorova Anhelina O.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (093) 814-79-49. E-mail: lina.sydorova@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-9451-4114

**Iarenko Oleg B.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 540-96-91. E-mail: o.b.iarenko@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-2095-5819

**Petelytska Liubov B.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 166-02-93. E-mail: l.petelytska@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-8330-8681

**Zahorodnyi Maksym I.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (068) 353-99-71. E-mail: zagorodny\_m@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-9830-498X

## ПОСИЛАННЯ

1. Matthews AH, Davis DD, Fish MJ, Stinson D, et al. Avascular Necrosis [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537007/>.
2. Ando W, Sakai T, Fukushima W, Kaneuji A, Ueshima K, Yamasaki T, et al. Japanese Orthopaedic Association 2019 Guidelines for osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 2021;26(1):46-68. doi: 10.1016/j.jos.2020.06.013.
3. Bruzese JP. Multifocal osteonecrosis induced by glucocorticoids. *Int J Med Sci Clin Res Stud.* 2023;3(9):2105-07. doi: 10.417191/ijmscrs/v3-i9-53.
4. Lamb JN, Holton C, O'Connor P, Giannoudis PV. Avascular necrosis of the hip. *BMJ.* 2019;365:l2178. doi: 10.1136/bmj.l2178.
5. Sun S, Wang Q, Gong Y, Qi X, Liu J. Multifocal osteonecrosis affecting all four limbs in systemic lupus erythematosus: A case report. *Exp Ther Med.* 2019;18(4):2475-78. doi: 10.3892/etm.2019.7829.
6. Xie XH, Wang XL, Yang HL, Zhao DW, Qin L. Steroid-associated osteonecrosis: Epidemiology, pathophysiology, animal model, prevention, and potential treatments (an overview). *J Orthop Translat.* 2015;3(2):58-70. doi: 10.1016/j.jot.2014.12.002.
7. Hryznovska A. Ukrainian scientific and practical conference with master classes "New foreign clinical guidelines in the practice of internal medicine". *USMYJ.* 2024;147(2):6-25. doi: 10.32345/SUPPLEMENT.2.2024.6-25.
8. Zhao D, Zhang F, Wang B, Liu B, Li L, Kim SY, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). *J Orthop Translat.* 2020;21:100-10. doi: 10.1016/j.jot.2019.12.004.
9. An YS, Park S, Jung JY, Suh CH, Kim HA. Clinical characteristics and role of whole-body bone scan in multifocal osteonecrosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20:23. doi: 10.1186/s12891-019-2401-y.
10. Chang C, Greenspan A, Gershwil ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *J Autoimmun.* 2020;110:102460. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102460.
11. Flouzat-Lachaniette CH, Roubineau F, Heyberger C, Bouthors C, Hernigou P. Multifocal osteonecrosis related to corticosteroid: ten years later, risk of progression and observation of subsequent new osteonecroses. *Int Orthop.* 2016;40(4):669-72. doi: 10.1007/s00264-015-3060-8.
12. Krez A, Lane J, Heilbronner A, Park-Min KH, Kaneko K, Pannellini T, et al. Risk factors for multi-joint disease in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Osteoporos Int.* 2021;32(10):2095-103. doi: 10.1007/s00198-021-05947-x.
13. Hines JT, Jo WL, Cui Q, Mont MA, Koo KH, Cheng EY, et al. Osteonecrosis of the femoral head: An updated review of ARCO on pathogenesis, staging and treatment. *J Korean Med Sci.* 2021;36(24):e177. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e177.
14. Sun W, Shi Z, Gao F, Wang B, Li Z. The pathogenesis of multifocal osteonecrosis. *Sci Rep.* 2016;6:29576. doi: 10.1038/srep29576.
15. Joint Surgery Group of the Orthopaedic Branch of the Chinese Medical Association. Guideline for diagnostic and treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Surg.* 2015;7(3):200-7. doi: 10.1111/os.12193.
16. Gangji V, Soyfoo MS, Heuschling A. Non-traumatic osteonecrosis of the femoral head is associated with low bone mass. *Bone.* 2018;107:88-92. doi: 10.1016/j.bone.2017.11.005.
17. Zhang S, Wang C, Shi L, Xue Q. Beware of steroid-induced avascular necrosis of the femoral head in the treatment of COVID-19-experience and lessons from the SARS epidemic. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:983-95. doi: 10.2147/DDDT.S298691.
18. Zhao DW, Yu M, Hu K, Wang W, Yang L, Wang BJ, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: Results from a nationally representative survey. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(21):2843-50. doi: 10.4103/0366-6999.168017.
19. An F, Zhang L, Gao H, Wang J, Liu C, Tian Y, et al. Variants in RETN gene are associated with steroid-induced osteonecrosis of the femoral head risk among Han Chinese people. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):96. doi: 10.1186/s13018-020-1557-3.
20. Yuan L, Li W, Wang X, Yang G, Yu H, Sun S. The relationship between genetic polymorphisms in apolipoprotein E (ApoE) gene and osteonecrosis of the femoral head induced by steroid in Chinese Han population. *Genes Genomics.* 2018;40(2):225-31. doi: 10.1007/s13258-017-0625-5.
21. Tian Y, An F, Wang J, Liu C, Wu H, Cao Y, et al. MMP2 and MMP10 polymorphisms are related to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head among Chinese Han population. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8298193. doi: 10.1155/2019/8298193.
22. Zhou Z, Hua Y, Liu J, Zuo D, Wang H, Chen Q, et al. Association of ABCB1/MDR1 polymorphisms in patients with glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head: Evidence for a meta-analysis. *Gene.* 2015;569(1):34-40. doi: 10.1016/j.gene.2015.03.023.
23. Migliorini F, Maffulli N, Baroncini A, Eschweiler J, Tingart M, Betsch M. Prognostic factors in the management of osteonecrosis of the femoral head: A systematic review. *Surgeon.* 2023;21(2):85-98. doi: 10.1016/j.surge.2021.12.004.
24. Hauzeur JP, Malaise M, de Maertelaer V. A prospective cohort study of the clinical presentation of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Spine and knee symptoms as clinical presentation of hip osteonecrosis. *Int Orthop.* 2016;40(7):1347-51. doi: 10.1007/s00264-015-3079-x.
25. Giannini S, Mazzotti A, Arceri A. Osteonecrosis of the knee: a concise review of the current literature. *Int J Bone Frag.* 2022;2(1):11-5. doi: 10.57582/IJBF.220201.011.
26. Yang TJ, Sun SY, Zhang L, Zhang XP, He HJ. A Delphi-based model for prognosis of femoral head collapse in osteonecrosis: a multi-factorial approach. *J Orthop Surg Res.* 2024;19(1):762. doi: 10.1186/s13018-024-05247-0.
27. Hussein AH, Jan AA, Alharbi LK, Khalil KA, Abdelrahman AI, El Sayed SM. Rheumatological picture of a patient having multifocal osteonecrosis associated with sickle cell anemia: A case study. *Am J Blood Res.* 2022;12(4):156-62.
28. Yokota S, Sakamoto K, Shimizu Y, Asano T, Takahashi D, Kudo K, et al. Evaluation of whole-body modalities for diagnosis of multifocal osteonecrosis – a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2021;23:83. doi: 10.1186/s13075-021-02473-3.
29. Yoon BH, Mont MA, Koo KH, Chen CH, Cheng EY, Cui Q, et al. The 2019 Revised version of association research circulation osseous staging system of osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty.* 2020;35(4):933-40. doi: 10.1016/j.arth.2019.11.029.
30. D Orth SA, Vijayvargiya M. A Paradigm Shift in Osteonecrosis Treatment with Bisphosphonates: A 20-Year Study. *JB JS Open Access.* 2021;6(4):e21.00042. doi: 10.2106/JBJS.OA.21.00042.
31. Konarski W, Poboży T, Śliwarczyński A, Kotela I, Krakowiak J, Hordowicz M, et al. Avascular necrosis of femoral head-overview and current state of the art. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(12):7348. doi: 10.3390/ijerph19127348.
32. Roth A, Beckmann J, Bohndorf K, Fischer A, Heiß C, Kenn W, et al. S3-Guideline non-traumatic adult femoral head necrosis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136(2):165-74. doi: 10.1007/s00402-015-2375-7.
33. Allsopp BJ, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Vascularized versus nonvascularized bone grafts: What is the evidence? *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(5):1319-27. doi: 10.1007/s11999-016-4769-4.
34. Salas AP, Mazek J, O'Donnell J, Mendez-Perez E, Brizuela-Ventura M, Velasco-Vazquez HA, et al. Hip arthroscopy and core decompression for avascular necrosis of the femoral head using a specific aiming guide: A step-by-step surgical technique. *Arthrosc Tech.* 2021;10(12):2775-82. doi: 10.1016/j.eats.2021.08.015.
35. Pawar N, Vaish A, Vaishya R. Core decompression and bone marrow aspirate concentrate injection for Avascular Necrosis (AVN) of the femoral head: A scoping review. *J Clin Orthop Trauma.* 2021;24:101691. doi: 10.1016/j.jcot.2021.101691.

Стаття надійшла до редакції 05.02.2025. – Дата першого рішення 10.02.2025. – Стаття подана до друку 20.03.2025

# Bullous changes in the lungs in a patient after severe COVID-19 pneumonia (Case report and literature review)

N. V. Chaplynska<sup>1</sup>, V. T. Rudnyk<sup>1</sup>, N. V. Gubina<sup>1</sup>, M. V. Bielinskyi<sup>1</sup>, O. S. Komissarova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The global outbreak of COVID-19 has been associated with various complications, including respiratory issues. This study focuses on a clinical case of bullous lung disease observed in a patient following a severe SARS-CoV-2 infection. The rarity of such complications necessitates a detailed investigation to understand the potential cause-and-effect relationships.

The case under study involves a 60-year-old woman who contracted COVID-19 in February 2021. She underwent prolonged hospitalization with systemic corticosteroids, antibacterial drugs, anticoagulants, oxygen therapy, and non-invasive ventilation. Multiple diagnostic tools, including X-rays, computed tomography scans, and fiberoptic bronchoscopies, were employed to monitor her condition and identify the development of bullous cavities in her lungs.

Initial X-ray examination revealed bilateral polysegmental pneumonia and pneumofibrosis, accompanied by large bullous cavities in the upper lobes of both lungs. Microbiological analyses identified resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Over the observation period from 2021 to 2023, the patient frequently experienced sup-puration and haemoptysis, with no successful eradication of the pathogens. The progressive nature of the disease led to significant deterioration in the patient's respiratory function and overall health, including the development of pulmonary hypertension and right ventricular heart failure.

The formation of bullous cavities in the lungs after COVID-19 may be linked to prolonged inflammatory processes, fibrotic changes, and diffuse alveolar damage. These findings align with other documented cases of bullous lung disease associated with SARS and MERS infections. The study highlights the potential for severe, long-term pulmonary complications following COVID-19, emphasizing the need for continued research into the underlying mechanisms and risk factors. Bullous lung disease presenting after severe SARS-CoV-2 pneumonia is rare and challenging to interpret, particularly due to confounding factors such as secondary bacterial infections and prolonged mechanical ventilation. Although our clinical case does not provide sufficient evidence to establish a direct causative relationship between SARS-CoV-2 infection and bullous pulmonary lesions, it highlights a clinically relevant association warranting further investigation. Clinicians should remain aware of potential pulmonary complications, including bullous changes, in patients recovering from severe COVID-19 pneumonia.

**Keywords:** bullous lung cavities, COVID-19, complications.

## Бульозні зміни в легенях після тяжкої пневмонії, спричиненої COVID-19 (Клінічний випадок та огляд літератури)

Н. В. Чаплинська, В. Т. Рудник, Н. В. Губіна, М. В. Белінський, О. С. Комісарова

Глобальна пандемія COVID-19 спричинила значне зростання кількості випадків респіраторних захворювань. У статті наведено клінічний випадок бульозної хвороби легень, що розвинулася в пацієнтки після перенесеної тяжкої пневмонії, спричиненої інфекцією SARS-CoV-2. Рідкісність подібних ускладнень зумовлює необхідність поглибленого аналізу для кращого розуміння потенційних причинно-наслідкових зв'язків.

У статті розглянуто випадок 60-річної жінки, яка захворіла на COVID-19 у лютому 2021 року. Лікування включало тривалу госпіталізацію з призначенням системних кортикостероїдів, антибактеріальних препаратів, антикоагулянтів, оксигенотерапії та неінвазивної вентиляції легень. Для моніторингу стану пацієнтки та виявлення бульозних порожнин у легенях використовували низку діагностичних інструментів, зокрема рентгенографію, комп'ютерну томографію та фіброbronхоскопію.

Рентгенологічне обстеження легень виявило двосторонню полісегментарну пневмонію та пневмофіброз, що супроводжувалися формуванням великих бульозних порожнин у верхніх частках обох легень. Мікробіологічне дослідження виявило резистентні штами *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*. Упродовж періоду спостереження (2021–2023 рр.) у пацієнтки часто виникали епізоди нагноєння та кровохаркання без успішної ерадикації збудників. Захворювання мало прогресуючий характер зі значним погіршенням дихальної функції та загального стану пацієнтки, включно з розвитком легеневої гіпертензії та правшлуночкової серцевої недостатності.

Формування бульозних порожнин у легенях після COVID-19 імовірно пов'язане з тривалими запальними процесами, фіброзними змінами та дифузним ураженням альвеол. Отримані результати узгоджуються з іншими задокументованими випадками бульозних захворювань легень, асоційованих з інфекціями SARS та MERS. Наведений клінічний випадок ілюструє можливість розвитку тяжких і довготривалих легневих ускладнень після COVID-19, що підкреслює необхідність подальших досліджень основних механізмів і факторів ризику.

Бульозні захворювання легень, що виникають після тяжкої пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2, є рідкісними та складними для інтерпретації, особливо за наявності супутніх ускладнень, як-от вторинні бактеріальні інфекції та тривала механічна вентиляція легень. Хоча наведений клінічний випадок не дозволяє встановити прямий причинно-наслідковий зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 та розвитком бульозних уражень легень, він демонструє клінічно значущу асоціацію, що потребує подальшого вивчення. Клініцисти мають враховувати ймовірність розвитку легеневих ускладнень, зокрема бульозних змін, у пацієнтів, які одужують після тяжкої пневмонії, спричиненої COVID-19.

**Ключові слова:** бульозні ураження легень, COVID-19, ускладнення.

The World Health Organization (WHO) has designated the novel coronavirus infection as a public health emergency of international concern, recognizing it as a global threat on 30 January 2020. On 11 March of the same year, the Director-General of the WHO declared the outbreak of the novel coronavirus disease (COVID-19) a pandemic.

The global introduction of vaccines since 2021 has significantly reduced the burden of COVID-19, despite the emergence of new, more transmissible variants of the pathogen. In light of these considerations, on 5 May 2023, the Director-General of the WHO formally declared the pandemic to be over. However, despite the observed increase in public immunity and a concomitant reduction in hospitalizations and deaths, the Director-General also indicated that there remained significant uncertainties regarding the future evolution of SARS-CoV-2. As of 26 May 2024, a total of 77,555,220 people have been infected with the virus worldwide, with 7,050,201 deaths directly or indirectly associated with the disease [1, 2]. The clinical presentation of the disease caused by the coronavirus is highly variable, ranging from asymptomatic infection to rapid deterioration and death [3].

Over 87% of individuals recovering from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) report at least one lingering symptom, with dyspnea among the most frequent following infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [4]. Pulmonary function tests often reveal physiological impairments such as reduced diffusion capacity and restrictive ventilatory defects [2]. Although studies of post-infectious pulmonary phenomena are ongoing, interstitial lung disease is the most commonly documented abnormality, presenting with features such as organizing pneumonia and fibrotic-like alterations – reticulations, honeycombing, and traction bronchiectasis [5–7]. Furthermore, small airways disease, characterized by air-trapping and mosaic attenuation, has also been noted on chest imaging [8, 9]. In contrast, bullous lung disease has been infrequently reported. This publication is a case report and is not intended to establish a direct cause-and-effect relationship, but only to draw attention to the possible association between severe COVID-19 and bullous changes in the lungs.

The occurrence of bullous lung disease as a consequence of SARS-CoV-2 infection has been documented on only a limited number of occasions [10].

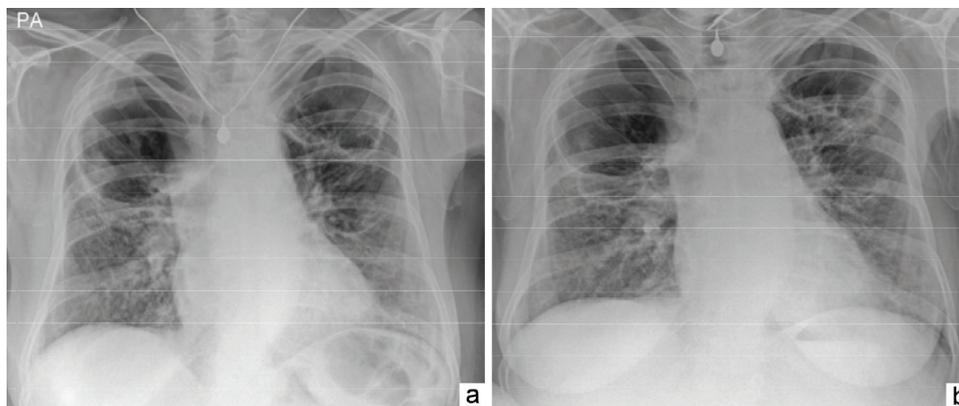
The study was conducted according to the WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. The patient gave written informed consent.

**Clinical case.** A 60-year-old woman had been experiencing symptoms of illness since February 2021, when she contracted the coronavirus disease (PCR for SARS-CoV-2 positive). The initial course of the disease was severe, as

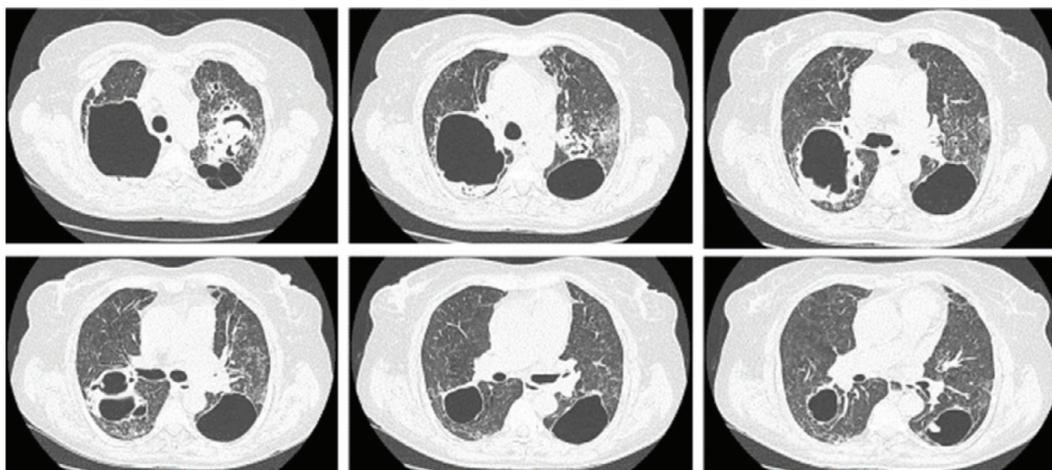
she required intensive oxygen supplementation due to respiratory distress. Chest X-ray examination revealed the presence of bilateral polysegmental pneumonia. Patient was hospitalized from 19.02.2021 to 31.05.2021 in the intensive care unit. The treatment involved the prolonged use of systemic corticosteroids, antibacterial drugs (amoxicillin-clavulanic acid, azithromycin, cefepime, imipenem, moxifloxacin, linezolid), anticoagulants (subcutaneous enoxaparin), oxygen therapy and non-invasive lung ventilation methods (CPAP therapy) in order to alleviate the disease. X-ray on 05.06.2021 (before discharge) revealed signs of pneumofibrosis and bullous changes. The patient was discharged in the care of her family doctor, her complaints on discharge were shortness of breath and mild cough. She received only mucolytics after the discharge. Additionally, the patient's electrocardiogram (ECG) exhibited indications of right heart overload. The clinical blood test demonstrated leukocytosis with a left shift in the formula, and elevated procalcitonin and C-reactive protein levels, which constituted the rationale for antibiotic therapy, which she received (linezolid).

The patient contracted SARS-CoV-2 again in December 2021, received outpatient care, and in January 2022 was admitted to the Ivano-Frankivsk Regional Phthisiology and Pulmonology Centre with cough and signs lung failure. The chest X-rays (Fig. 1a, b) demonstrated an increased and deformed lung pattern, as well as infiltration of the lung tissue in the lower lobes of both lungs, which were absent on 06.05.2021. In the upper lobes, thin-walled bullous cavities with areas of fibrosis, fibrosis-altered lung roots, and unchanged heart borders were observed. The sinuses were free of any abnormalities. She received appropriate treatment that helped with her respiratory function, but did not fully alleviate her from the symptoms. All subsequent hospitalizations to the Department of Thoracic Surgery and Pulmonology of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital and the Regional Phthisiology and Pulmonology Centre were attributed to complaints of intense cough with purulent sputum and haemoptysis, shortness of breath, and fever. A series of X-rays and computed tomography scans revealed the presence of multiple thin-walled cavities in the upper lobes of both lungs. The largest cavity in the right upper lobe measured 8.1 × 9.8 × 8.4 cm, while the largest in the left upper lobe was 6. The dimensions of the lesion were 5 × 4.6 × 8.7 cm, with a horizontal fluid level, multiple small nodules in the adjacent lung tissue, and fibrosis foci subpleural and mediastinal lymphadenopathy (up to 17–18 mm) (Fig. 2).

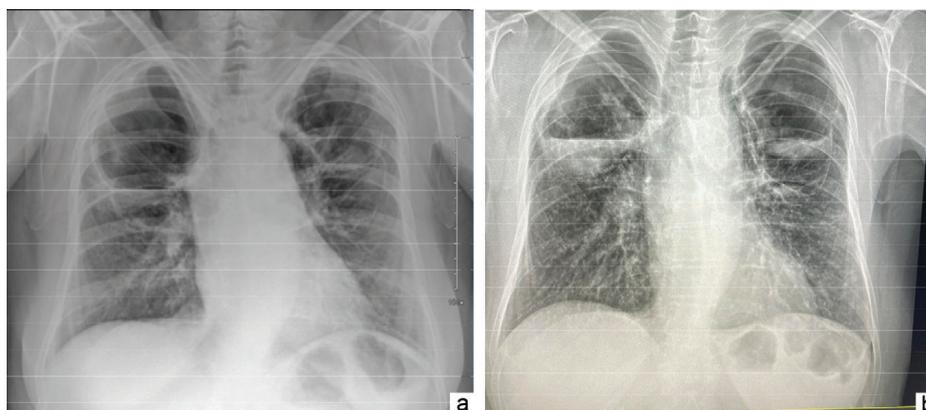
From 2022 to 2023, there were negative radiographic dynamics (Fig. 3a, b), namely thickening of the cavity walls in both lungs, the presence of horizontal contents, increased pulmonary pattern with fibrous changes, and decreased pneumatisation of the lung tissue in the lower lobes.



**Fig 1. X-rays of the patient's chest organs dated 03.12.2021 (a) and 25.01.2022 (b)**



**Fig 2. Results of computed tomography of the patient's chest 19.05.2022**



**Fig. 3. Chest X-rays of the patient on 13.07.2022 (a) and 14.03.2023 (b)**

Considering the persistence of the symptoms, fibrobronchoscopy was performed for diagnostic and therapeutic purposes. Hyperaemia, oedema, increased vulnerability of the bronchial tree mucosa, narrowing of the upper lobe bronchi due to oedema, and thick purulent secretion were detected. Antiseptic solutions were used for sanitation. Microbiological studies of sputum and bronchial lavage water after fibrobronchoscopies revealed *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* cultures with resistance to most antibacterial drugs, except polymyxin and amikacin. During the observation period, the lung cavities were often

accompanied by suppuration and haemoptysis, and eradication of the pathogens was not achieved. The decision of the team of pulmonologists, thoracic surgeons, and radiologists was that the volume of the affected lung tissue was large and did not allow for radical surgical treatment.

During the course of her illness, the patient's overall condition deteriorated considerably. The patient exhibited a notable loss of body weight and presented with clear indications of severe pulmonary failure. Echocardiography demonstrated the presence of pulmonary hypertension (pulmonary artery pressure 34.5 mmHg), right ventricular dilation up

to 3.3 cm, and relative insufficiency of the tricuspid valve with regurgitation 2+, indicative of the formation of a pulmonary heart and right ventricular heart failure. Additionally, she exhibited the onset of type 2 diabetes mellitus, lumbar spondyloarthrosis with L3 antileSION and laterolisthesis, and L2 compression fracture. We attribute the worsening of patients condition to the decreased lung volume due to bullous cavities and persistent infectious locus. The combination of these factors and the prolonged use of antibiotics and corticosteroids in our opinion led to the heart complications (right ventricle heart failure) and onset of type 2 diabetes. It also explains the reason for intense loss of body weight.

The formation of bullous cavities in the lungs following severe SARS-CoV-2 infection remains an infrequently described phenomenon, with only limited cases reported in medical literature thus far [11, 12]. Our patient developed significant bilateral bullous lesions after a prolonged hospitalization due to severe COVID-19 pneumonia, complicated by secondary nosocomial infections involving *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. These pathogens are known to be associated with necrotizing pneumonia, lung abscess formation, and chronic pulmonary sequelae [13]. Thus, the exact contribution of SARS-CoV-2 to the formation of the observed bullous lung disease is uncertain, and differentiation from secondary bacterial complications poses a diagnostic challenge.

Previous studies highlighted potential pathogenic mechanisms for post-viral pulmonary lesions, including prolonged inflammatory reactions, alveolar damage, and diffuse fibrosis [14, 15]. Specifically, similar radiological and histological findings, such as diffuse alveolar injury and subsequent fibrosis, have been documented after infections with SARS-CoV and MERS-CoV [16, 17]. Additionally, pulmonary barotrauma associated with non-invasive ventilation during severe respiratory distress could exacerbate lung damage and potentially facilitate bullae formation [18, 19]. However, distinguishing the direct

viral-induced pathology from secondary bacterial or ventilator-associated damage remains clinically challenging.

In this clinical scenario, the patient's severe clinical deterioration, frequent haemoptysis, and persistent microbial colonization may point to a multifactorial etiology rather than a single causative factor. Therefore, asserting a direct cause-and-effect relationship between COVID-19 alone and bullous changes is scientifically premature. Rather, this case highlights the need for clinicians to maintain vigilance regarding such pulmonary complications in post-COVID-19 patients and underscores the importance of thorough microbiological and radiological follow-up.

Future research, ideally involving a larger cohort of patients, would be necessary to determine the specific pathophysiological role of SARS-CoV-2 infection in the pathogenesis of bullous lung disease and to differentiate it clearly from the effects of secondary nosocomial infections or ventilator-induced trauma.

## CONCLUSIONS

Bullous lung disease presenting after severe SARS-CoV-2 pneumonia is rare and challenging to interpret, particularly due to confounding factors such as secondary bacterial infections and prolonged mechanical ventilation. Although our clinical case does not provide sufficient evidence to establish a direct causative relationship between SARS-CoV-2 infection and bullous pulmonary lesions, it highlights a clinically relevant association warranting further investigation. Clinicians should remain aware of potential pulmonary complications, including bullous changes, in patients recovering from severe COVID-19 pneumonia.

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

**Financial disclosure.** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or non-for-profit sectors.

## Information about the authors

**Chaplynska Nataliia V.** – Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail:* [nchaplynska@gmail.com](mailto:nchaplynska@gmail.com)  
ORCID: 0000-0002-5008-7453

**Rudnyk Viktoriia T.** – Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail:* [vikysja6@ukr.net](mailto:vikysja6@ukr.net)  
ORCID: 0000-0003-2582-8544

**Gubina Nataliia V.** – Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail:* [natali.gubina1974@gmail.com](mailto:natali.gubina1974@gmail.com)  
ORCID: 0000-0001-6049-8865

**Bielinskiy Mykyta V.** – Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail:* [mbelinskiy@ifnmu.edu.ua](mailto:mbelinskiy@ifnmu.edu.ua)  
ORCID: 0000-0001-5013-3838

**Komissarova Olha S.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* [o.komis@ukr.net](mailto:o.komis@ukr.net)  
ORCID: 0000-0001-7513-2217

## Відомості про авторів

**Чапльинська Наталія Володимирівна** – Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail:* [nchaplynska@gmail.com](mailto:nchaplynska@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5008-7453

**Рудник Вікторія Тарасівна** – Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail:* [vikysja6@ukr.net](mailto:vikysja6@ukr.net)  
ORCID: 0000-0003-2582-8544

**Губіна Наталія Василівна** – Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail:* [natali.gubina1974@gmail.com](mailto:natali.gubina1974@gmail.com)  
ORCID: 0000-0001-6049-8865

**Белінський Микита Вадимович** – Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail:* [mbelinskiy@ifnmu.edu.ua](mailto:mbelinskiy@ifnmu.edu.ua)  
ORCID: 0000-0001-5013-3838

**Комісарова Ольга Сергіївна** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.  
*E-mail:* [o.komis@ukr.net](mailto:o.komis@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7513-2217

## REFERENCES

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Geneva: WHO. Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>.
- Tronko MD. Current status of the COVID-19 problem in the world and in Ukraine [Internet]. Health of Ukraine. 2024;65(1). Available from: <https://health-ua.com/terapiya-i-semeynaya-meditsina/covid-19/77172-suchasnij-stan-problemi-COVID19--usvt-vukran>.
- Xu W, Luo X, Wang H, Shen C, Song Y, Sun T, et al. Pulmonary emphysema, bullae, and pneumothorax in COVID-19 pneumonia. Radiol Case Rep. 2021;16(5):995-8. doi: 10.1016/j.radcr.2021.01.055.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603-05. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
- Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. Eur Respir J. 2020;55(6):2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020.
- George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. Thorax. 2020;75:1009-16. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314.
- Flor N, Leidi F, Casella F, Mariani L, Piazza M, Del Medico M, et al. Two-years chest-CT follow-up after severe COVID-19 pneumonia. Intern Emerg Med. 2023;18(4):1243-45. doi: 10.1007/s11739-023-03250-7.
- Ebner L, Funke-Chambour M, von Garnier C, Ferretti G, Ghaye B, Beigelman-Aubry C. Imaging in the aftermath of COVID-19: what to expect. Eur Radiol. 2021;31(6):4390-92. doi: 10.1007/s00330-020-07465-6.
- Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: First results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. Eur Respir J. 2021;57(4):2003690. doi: 10.1183/13993003.03690-2020.
- Sato L, Kinoshita N, Nakamoto T, Ohmagari N. Hemoptysis and a newly formed lung bulla in a case of convalescent COVID-19 pneumonia. Intern Med. 2021;60:803-5. doi: 10.2169/internalmedicine.5684-20.
- Pednekar P, Amoah K, Homer R, Ryu C, Lutchmansingh DD. Case report: Bullous lung disease following COVID-19. Front Med (Lausanne). 2021;8:770778. doi: 10.3389/fmed.2021.770778.
- Metin B, Turan M, Eskitaşcıoğlu E. A giant bulla case that developed in the late period after COVID-19: A case report. J Clin Med Kazakhstan. 2021;18(3):68-70. doi: 10.23950/jcmk/10925.
- Rammaert B, Goyet S, Beaute J. Klebsiella pneumoniae related invasive infections: Epidemiology and clinical burden in Europe. Clin Microbiol Infect. 2020;26(7):874-80. doi: 10.1016/j.cmi.2020.01.002.
- Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. Ann Am Thorac Soc. 2021;18(5):799-806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC.
- Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. Radiology. 2021;299(1):177-86. doi: 10.1148/radiol.2021203153.
- Liu K, Zeng Y, Xie P, Ye X, Xu G, Liu J, et al. COVID-19 with cystic features on computed tomography: A case report. Medicine (Baltimore). 2020;99(18):e20175. doi: 10.1097/MD.00000000000020175.
- Murayama D, Kojima D, Hino A. A case of bulla formation after treatment for COVID-19 pneumonia. Radiol Case Rep. 2021;16(5):1162-64. doi: 10.1016/j.radcr.2021.03.003.
- Pattupara A, Modi V, Goldberg J, Ho KS, Bhatia K, Herrera Y, et al. Pulmonary barotrauma during noninvasive ventilation in patients with COVID-19. Chest. 2020;158(4):A337. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.334.
- Jones L, Nightingale R, Burhan H, Jones G, Barber K, Bond H, et al. Is continuous positive airway pressure therapy in COVID-19 associated with an increased rate of pulmonary barotrauma? ERJ Open Res. 2021;7(4):00886-2020. doi: 10.1183/23120541.00886-2020.

*Стаття надійшла до редакції 10.03.2025. – Дата першого рішення 14.03.2025. – Стаття подана до друку 10.04.2025*

# Сучасні підходи до хірургічного лікування ускладнених ран з урахуванням інноваційних технологій та європейського досвіду (Огляд літератури)

Д. С. Гомола, Г. П. Козинець

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

Ускладнені рани є серйозною проблемою сучасної медицини, оскільки характеризуються тривалим перебігом, стійким запаленням, високим ризиком інфікування та значними труднощами в лікуванні. Вони найчастіше виникають у пацієнтів із цукровим діабетом, судинними патологіями, пролежнями та іншими хронічними захворюваннями, що ускладнює їх загоєння й підвищує ризик розвитку тяжких ускладнень, включно з ампутацією. Традиційні методи лікування, зокрема медикаментозна терапія, перев'язки та хірургічні втручання, не завжди є достатньо ефективними, що зумовлює необхідність упровадження інноваційних стратегій.

Останні дослідження вказують на перспективність застосування клітинних технологій, зокрема мезенхімальних стромальних клітин, які сприяють регенерації тканин, стимулюють ангиогенез і модулюють запальний процес. Біоінженерні шкірні замітники показують високу ефективність у прискоренні закриття ранових дефектів і покращенні процесу загоєння. Плазма, збагачена тромбоцитами, завдяки високому вмісту факторів росту, сприяє проліферації клітин і ремоделюванню тканин, що робить її важливим компонентом сучасної терапії.

Європейський досвід лікування ускладнених ран підтверджує ефективність мультидисциплінарного підходу, який передбачає тісну співпрацю хірургів, ендокринологів, фізіотерапевтів і спеціалістів із догляду за ранами. Це дає змогу своєчасно виявляти ускладнення, контролювати інфекційні процеси та оптимізувати лікувальні стратегії. Важливим компонентом сучасного лікування є цифрові технології, зокрема телемедицина та штучний інтелект, що забезпечують персоналізований моніторинг процесу загоєння ран.

Попри значний прогрес у лікуванні ускладнених ран, їхнє широке впровадження залишається обмеженим через високу вартість інноваційних технологій та необхідність спеціалізованого навчання медичних працівників. Подальший розвиток цієї галузі включає адаптацію європейських протоколів, розширення доступу до біоінженерних матеріалів, вдосконалення регенеративних технологій та покращення стратегій комплексного догляду за пацієнтами.

**Ключові слова:** ускладнені рани, клітинна терапія, мезенхімальні стромальні клітини, біоінженерні шкірні покриття, європейський досвід, регенеративна медицина.

## Modern approaches to the surgical treatment of complicated wounds considering innovative technologies and European experience (Literature review)

D. S. Homola, G. P. Kozynets

Complicated wounds remain a significant challenge in modern medicine due to their prolonged course, persistent inflammation, high risk of infection, and difficulties in treatment. They most commonly occur in patients with diabetes mellitus, vascular pathologies, pressure ulcers, and other chronic diseases, which complicates healing and increases the risk of severe complications, including amputation. Traditional treatment methods, such as medication therapy, wound dressings, and surgical interventions, are not always sufficiently effective, necessitating the implementation of innovative strategies.

Recent studies highlight the potential of cellular therapies, particularly mesenchymal stromal cells, which promote tissue regeneration, stimulate angiogenesis, and modulate inflammatory processes. Bioengineered skin substitutes have demonstrated high efficacy in accelerating wound closure and improving healing outcomes. Platelet-rich plasma with its high concentration of growth factors, enhances cell proliferation and tissue remodeling, making it an important component of modern therapy.

The European experience in the treatment of complicated wounds confirms the effectiveness of a multidisciplinary approach, involving close collaboration between surgeons, endocrinologists, physiotherapists, and wound care specialists. This approach enables timely detection of complications, effective infection control, and optimized treatment strategies. A crucial element of modern wound management is the integration of digital technologies, including telemedicine and artificial intelligence, which provide personalized monitoring of the healing process.

Despite significant advancements in the treatment of complicated wounds, the widespread adoption of innovative technologies remains limited due to high costs and the necessity for specialized medical training. The further development of this field involves adapting European treatment protocols, expanding access to bioengineered materials, improving regenerative technologies, and enhancing comprehensive patient care strategies.

**Keywords:** complicated wounds, cell therapy, mesenchymal stromal cells, bioengineered skin substitutes, European experience, regenerative medicine.

Ускладнені рани залишаються однією з найактуальніших і найсерйозніших проблем сучасної хірургії та охорони здоров'я, яка вимагає комплексного та мультидисциплінарного підходу до лікування. Основною особливістю цих ускладнених станів є порушення регенерації тканин, що призводить до тривалого загоєння, хронічного запалення, високого ризику інфікування та розвитку некротичних змін. Такі патологічні процеси не лише погіршують перебіг захворювання, а й значно підвищують імовірність ампутацій, сепсису та летальних наслідків [26].

Хірурги, травматологи, комбустіологи та пластичні хірурги активно впроваджують інноваційні методи лікування ускладнених ран, зокрема клітинні технології, біоінженерні матеріали, мезенхімальні стромальні клітини (МСК) та модифіковані шкірні клапти [13, 22]. Однак, попри значний технологічний прогрес, проблема залишається актуальною через складний патогенез, різноманітність клінічних проявів та обмежений доступ до передових методів лікування [19].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я [34], поширеність ускладнених ран серед загального населення становить 1–2%, а серед літніх людей – до 5–6%. В Україні кількість таких пацієнтів постійно зростає, особливо серед осіб із цукровим діабетом, судинними патологіями та пролежнями [3, 26]. Ускладнені рани суттєво знижують якість життя пацієнтів, викликаючи інтенсивний біль, обмеження рухливості, порушення сну, емоційний стрес і соціальну ізоляцію [20]. Додатковим ускладненням є високий ризик інфекційних процесів, які можуть призводити до остеомієліту, гангрені та ампутацій [21].

Лікування ускладнених ран є тривалим і фінансово затратним процесом. За даними Європейської асоціації з лікування ран [12], щорічні витрати на терапію таких пацієнтів у країнах ЄС сягають 6–7 млрд євро, що становить 3–4% бюджету охорони здоров'я. Основні витрати пов'язані з госпіталізацією, хірургічними втручаннями, медикаментозною терапією, спеціалізованим доглядом і соціальними виплатами [8, 14]. Крім того, лікування ускладнених ран є тривалим і потребує значних фінансових витрат; на лікування таких пацієнтів у США щорічно витрачається близько 25 млрд доларів. У країнах Європи витрати на лікування пацієнтів із хронічними ранами становлять 2–4% від загального бюджету систем охорони здоров'я, а на лікування одного хворого з виразкою гомілки – 6,5 тис. євро, виразкою стопи – 10 тис. євро на рік [39].

В Україні, попри відсутність точної статистики, лікування одного пацієнта з ускладненою раною може коштувати від 50 000 до 200 000 грн на рік, що створює значні фінансові бар'єри для ефективної терапії [6]. У профільних клініках протягом 6 міс. вдається досягнути загоєння у 70% пацієнтів із хронічними виразками, у загальних стаціонарах – у 45% хворих; протягом 12 міс. у 69% пацієнтів виникає рецидив. Щорічно витрати на лікування ускладнених ран зростають, що зумовлено збільшенням тривалості життя, кількості пацієнтів з ожирінням, цукровим діабетом, динамічним способом життя [39].

Інтеграція передових технологій у лікування ускладнених ран є вкрай важливою. Сучасні підходи, зокрема 3D-друковані каркаси та «розумні» пов'язки, здатні контролювати параметри ранового середовища (вологість, рівень рН) у режимі реального часу [37], що сприяє персоналізованому лікуванню. Висока вартість лікування та значний вплив ускладнених ран на якість життя пацієнтів наголошують на необхідності масштабного упровадження цих інновацій у клінічну практику [38]. Поєднання технологічного прогресу та пацієнтоорієнтованого підходу дасть змогу зменшити довгострокові наслідки ускладнених ран, покращити результати лікування та знизити економічний тягар на систему охорони здоров'я [39].

Окремої уваги заслуговує розвиток біологічних інновацій, зокрема тканинно-інженерних шкірних замінників і терапії на основі факторів росту [17]. Вони не лише імітують природні властивості шкіри, а й сприяють її регенерації завдяки біосумісним матеріалам, які активують клітинну активність у зоні рани [42]. Новітні методи, як-от генотерапія, відкривають можливості для індивідуалізованого лікування, усуваючи ключові фактори, що перешкоджають загоєнню [30].

Успішне упровадження цих досягнень може змінити підхід до лікування ускладнених ран: замість реактивних методів, що спрямовані на боротьбу з наслідками, медицина зможе перейти до проактивного управління, яке надає пріоритет профілактиці та ранньому втручанням [23]. Інтеграція таких інновацій у клінічну практику дозволить не лише покращити результати терапії, а й значно зменшити навантаження, яке ускладнені рани створюють як для окремих пацієнтів, так і для системи охорони здоров'я загалом [41].

### 1. Патогенез і фактори, що перешкоджають загоєнню ускладнених ран

Ускладнені рани є тяжким медичним станом, що розвивається внаслідок порушення природних механізмів регенерації та супроводжується тривалим запаленням, інфекційними ускладненнями й суттєвою затримкою загоєння. На відміну від гострих ран, які проходять через стандартні фази гемостазу, запалення, проліферації та ремоделювання тканин, ускладнені рани характеризуються персистенцією запального процесу, порушенням ангиогенезу та недостатнім синтезом позаклітинного матриксу [11, 26]. Ключовими факторами, що сприяють порушенню процесу загоєння, є розлади мікроциркуляції, гіпоксія, дисбаланс прозапальних та антирегенеративних медіаторів, оксидативний стрес і мікробне забруднення ранового середовища [5, 18].

Розвиток ускладнених ран може бути обумовлений різними етіологічними факторами, серед яких найважливішу роль відіграють судинні порушення, нейропатії, тиск на тканини та інфекційні ускладнення [3, 21]. Артеріальна недостатність є однією з головних причин утворення ускладнених виразок, особливо в пацієнтів із периферійною артеріальною хворобою, атеросклерозом і цукровим діабетом. Оклюзія або стеноз судин спричиняє ішемію та гіпоксію тканин, що значно знижує їхню здатність до регенерації [5].

Діабетичні виразки є окремою категорією ускладнених ран, що характеризуються поєднанням нейропатії, мікроангіопатії та імунної дисфункції [3, 7]. Утрата больової чутливості внаслідок периферійної нейропатії сприяє утворенню мікротравм, які залишаються непоміченими та прогресують у глибокі рани [19]. Armstrong et al. (2017) зазначають, що в пацієнтів із діабетичними виразками спостерігається значне зниження експресії факторів росту, як-от ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) та тромбоцитарний фактор росту (PDGF), що пригнічує ангіогенез і проліферацію фібробластів [3, 13].

Ускладнена венозна недостатність є ще одним значущим фактором розвитку трофічних виразок, які переважно уражають нижні кінцівки [14]. Венозний застої призводять до підвищення венозного тиску, набряку тканин, гіпоксії та відкладення фібрину, що обмежує дифузію кисню до клітин [20].

Пролежні є особливою категорією ускладнених ран, які виникають унаслідок тривалого механічного тиску на тканини. Найчастіше вони зустрічаються у пацієнтів з обмеженою рухливістю, які не можуть змінювати положення тіла, що призводить до локальної ішемії, некрозу та вторинного інфікування [6, 14].

Інфекційні ураження ускладнених ран є критичним фактором, що перешкоджає нормальному загоєнню [9, 16]. Біоплівки, які формуються на поверхні рани, створюють захисний бар'єр для бактерій та значно ускладнюють лікування, оскільки мікроорганізми в біоплівках мають високу резистентність до антибіотиків та антисептиків [16, 36]. Найпоширенішими патогенами є *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterococcus* spp. [9, 37].

Основними механізмами, які гальмують загоєння ускладнених ран, є гіпоксія, тривале запалення, оксидативний стрес, дефіцит ростових факторів і мікробне забруднення ранового середовища [5, 11, 18, 22].

Гіпоксія є одним із ключових факторів, що ускладнює репаративні процеси, оскільки зниження рівня кисню пригнічує проліферацію фібробластів, синтез колагену та ангіогенез [5, 22].

Запалення є ще одним важливим патогенетичним механізмом, який перешкоджає загоєнню ран [11, 24, 39]. У нормі запальна реакція є тимчасовим процесом, що сприяє очищенню рани від патогенів і некротичних тканин. Проте при ускладнених ранах запальний процес стає персистентним, що призводить до пошкодження здорових тканин і руйнування позаклітинного матриксу [39]. Надмірна експресія прозапальних цитокінів, як-от фактор некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіну (IL) 1 $\beta$  та IL-6, стимулює апоптоз клітин, знижує активність фібробластів і порушує процес епітелізації [24].

Оксидативний стрес є ще одним фактором, що погіршує загоєння ускладнених ран. Підвищена продукція активних форм кисню призводить до пошкодження клітинних мембран, білків і дезоксирибонуклеїнової кислоти, яка порушує нормальні клітинні процеси [18, 26]. Крім того, активні форми кисню сприяють персистенції запалення, активуючи транскрипційний фактор (NF- $\kappa$ B), що стимулює продукцію прозапальних цитокінів [11, 18].

Фактори росту, як-от VEGF, PDGF і трансформівний фактор росту бета (TGF- $\beta$ ), відіграють важливу роль у процесі загоєння ускладнених ран [13, 19, 25]. Нормальний процес загоєння включає активну участь факторів росту, які стимулюють ангіогенез, проліферацію фібробластів і ремоделювання тканин. Однак в ускладнених ранах їхній рівень значно знижений, що уповільнює процеси регенерації [19, 25].

Формування біоплівок є ще одним ключовим патогенетичним механізмом, що утруднює терапію ускладнених ран [16, 37]. Біоплівки містять бактеріальні колонії, які захищені екстрацелюлярним матриксом, що робить їх резистентними до антибіотиків та імунної відповіді організму [16, 37, 41].

Таким чином, розуміння патогенетичних механізмів ускладнених ран є ключовим для розробки ефективних терапевтичних стратегій, спрямованих на покращення мікроциркуляції, стимуляцію репаративних процесів і боротьбу з тривалим запаленням [5, 18, 26, 39]. Інноваційні методи лікування, що включають застосування регенеративної медицини, клітинної терапії та біоінженерних матеріалів, відкривають нові перспективи для покращення результатів лікування таких пацієнтів.

## 2. Фактори, що утруднюють загоєння ускладнених ран

Загоєння ускладнених ран є складним біологічним процесом, що регулюється взаємодією численних молекулярних і фізіологічних факторів. У той час як гострі рани зазвичай проходять стандартні етапи репарації (запалення, проліферація, ремоделювання), ускладнені залишаються у фазі персистентного запалення, що перешкоджає нормальному відновленню тканин [11, 26]. Більшість дослідників погоджуються, що серед основних перешкод до ефективного загоєння є гіпоксія, дефіцит ростових факторів, тривале запалення та метаболічні порушення [11, 24, 39].

### 2.1. Гіпоксія: бар'єр для регенерації чи стимул ангіогенезу

Дефіцит кисню є ключовим обмежувальним фактором у загоєнні ран, оскільки він порушує проліферацію клітин, ангіогенез і синтез позаклітинного матриксу [5, 22]. Як зазначають deJardins-Park et al. (2018), нормальний механізм оксигенації тканин забезпечує метаболічні потреби клітин, проте при ішемії або венозному застої його надходження значно зменшується [18]. Це призводить до активації анаеробного гліколізу, накопичення лактату та зміни кислотно-основного стану, що додатково перешкоджає репаративним процесам [18].

З іншого боку, дослідження Power et al. (2022), Auavoo et al. (2021) показують, що гіпоксія може бути тригером ангіогенезу через активацію фактора, індукованого гіпоксією (HIF-1 $\alpha$ ) та VEGF [5, 22]. Однак в ускладнених ранах цей механізм часто є порушеним через оксидативний стрес і високу активність протеаз, які руйнують фактори росту [18, 26].

### 2.2. Дефіцит ростових факторів: наслідок тривалого запалення чи основна причина порушеного загоєння

Фактори росту, зокрема VEGF, PDGF та TGF- $\beta$ , є ключовими регуляторами процесів ангіогенезу, проліферації клітин і синтезу колагену [13, 19, 25]. У нормаль-

них умовах вони виділяються макрофагами й фібро-бластами у відповідь на запалення та гіпоксію. Однак у ускладнених ранах рівень цих факторів часто знижений, що перешкоджає репаративним процесам [11, 26, 39].

Цікаво, що деякі дослідження вказують на можливість зовнішнього введення факторів росту як стратегії для покращення загоєння [19, 25]. Наприклад, Kirsner et al. (2012) виявили, що застосування VEGF-індукованих гелів може покращувати ангиогенез у моделях ускладнених ран [19].

### 2.3. Тривале запалення: невіддільний етап чи патологічний процес

Запалення є ключовою фазою загоєння, однак в ускладнених ранах воно набуває патологічного характеру через постійну активацію прозапальних цитокінів, як-от TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 [24, 39]. Ці молекули не лише стимулюють міграцію нейтрофілних гранулоцитів, а й призводять до надмірної активності матричних метало-протеїназ, які руйнують позаклітинний матрикс і перешкоджають формуванню грануляційної тканини [39].

Водночас Eming et al. (2007, 2019) зазначають, що модуляція запального середовища може бути перспективною терапевтичною стратегією [11, 30]. Зокрема, використання біоінженерних перев'язувальних матеріалів з імуномодулювальними властивостями може сприяти зниженню рівня прозапальних цитокінів і створенню сприятливого середовища для репарації тканин [26, 39].

### 2.4. Метаболічні порушення: незалежний фактор чи частина патогенезу

Цукровий діабет та ожиріння є факторами, які значно погіршують процес загоєння ран [3, 21]. Хронічна гіперглікемія зумовлює ендотеліальну дисфункцію, порушує імунну відповідь і сприяє оксидативному стресу, що негативно впливає на проліферацію клітин та ангиогенез [19, 25]. Крім того, у пацієнтів з ожирінням підвищений рівень прозапальних адипокінів, як-от TNF- $\alpha$  та IL-6, що додатково підтримує запальний процес у рані [3, 21, 24].

Ці дані вказують на необхідність комплексного підходу до лікування ускладнених ран у пацієнтів із метаболічними порушеннями, що включає не лише локальну терапію, а й системний контроль рівня глюкози, корекцію ожиріння та нутритивну підтримку [3, 21, 24].

Ускладнені рани є наслідком комплексної взаємодії між порушеним метаболізмом, гіпоксією, дефіцитом ростових факторів і стійким запаленням [5, 18, 26, 39]. Хоча кожен із цих факторів розглядається як окремий бар'єр для загоєння, вони тісно взаємопов'язані, утворюючи порочне коло патологічних змін [5, 11, 26, 39].

Дискусія в науковій літературі триває щодо того, які саме механізми є первинними у розвитку ускладнених ран, а які є їхнім наслідком [11, 24, 39]. Більшість дослідників зійшлися на думці, що терапевтичні стратегії мають бути спрямовані не лише на локальне загоєння рани, а й на системну корекцію метаболічних і запальних порушень [3, 21, 24].

Використання інноваційних методів лікування, як-от регенеративної медицини, біоінженерних матеріалів та таргетної імунотерапії, може змінити підхід до лікування ускладнених ран у майбутньому [18, 26, 39]. Подальші дослідження в цій сфері мають бути спрямовані на

інтеграцію різних терапевтичних підходів і вивчення їхньої комбінованої ефективності, що відкриє нові перспективи для лікування ускладнених ран [5, 18, 26, 39].

### 3. Сучасні підходи до лікування ускладнених ран

Ускладнені рани залишаються однією з найактуальніших проблем сучасної медицини через їхню схильність до тривалого перебігу, високий ризик інфікування та обмежену ефективність традиційних методів лікування [26, 27, 38]. Дослідження в цій галузі свідчать, що комплексний підхід до терапії, який поєднує традиційні методи, технології лікування негативним тиском (Negative Pressure Wound Therapy – NPWT), регенеративну медицину та інноваційні біоінженерні матеріали, є ключем до покращення результатів лікування [14, 19, 25, 33].

Одним з основних напрямків традиційного лікування є консервативна терапія, що включає медикаментозну корекцію, контроль інфекційного процесу, раціональний догляд за раною та фізіотерапевтичні методи [9, 26, 32]. Дебридмент некротичних тканин є важливим етапом терапії, оскільки дає змогу зменшити бактеріальне навантаження, усунути нежиттєздатні тканини та стимулювати утворення грануляційної тканини [26, 29, 35]. За даними O'Meara et al. (2015), систематичний аналіз клінічних випадків продемонстрував, що своєчасний дебридмент сприяє швидшому загоєнню та покращує загальний прогноз [28, 35].

Однак навіть після очищення рана залишається вразливою до вторинного інфікування та часто потребує додаткових втручань [26, 29, 35]. Перев'язувальні матеріали, наприклад гідроколоїди, альгірати, гідрогелі та срібловмісні пов'язки, застосовуються для підтримання оптимального мікрооточення рани й профілактики бактеріальної контамінації [6, 9, 32, 40].

Останніми роками в лікуванні ускладнених ран спостерігається активне впровадження технологій NPWT, що є важливим доповненням до традиційних методів [19, 23, 30]. NPWT працює за принципом створення контрольованого вакуумного середовища, яке покращує мікроциркуляцію, знижує набряк та активує проліферативні процеси в рані [19, 23, 30]. Дослідження Gurtner et al. (2008) підтвердили, що NPWT сприяє прискореному очищенню рани, зменшенню обсягу ексудату та покращенню процесів ангиогенезу [27].

Крім того, у метааналізі Eming et al. (2007) було встановлено, що використання негативного тиску значно скорочує потребу в подальших хірургічних втручаннях, зменшує тривалість лікування та загальні витрати на терапію [30].

На тлі обмежень традиційних методів і технологій негативного тиску регенеративна медицина постає як один із найперспективніших напрямків у лікуванні ускладнених ран [13, 22, 24, 37]. Її ключовими підходами є застосування факторів росту; плазми, збагаченої тромбоцитами; клітинних технологій; тканинно-інженерних шкірних замінників і генної терапії [10, 15, 22, 41].

Фактори росту, зокрема VEGF, PDGF і TGF- $\beta$ , відіграють вирішальну роль у стимуляції проліферації клітин, ангиогенезу та ремоделюванні тканин [11, 30]. За даними Eming et al. (2019), місцеве застосування фак-

торів росту сприяє покращенню загоєння ран завдяки активації сигнальних шляхів, що регулюють клітинну міграцію та диференціацію [11].

Серед інших інноваційних технологій все більше уваги привертають біоінженерні шкірні замітники, як-от Apligraf, Dermagraft та Integra [13, 16, 22, 24]. Вони імітують структуру природного дермального й епідермального шарів шкіри та забезпечують оптимальне середовище для росту клітин і репарації тканин [13, 16, 22, 24].

Окрему увагу в лікуванні ускладнених ран привертає використання МСК, які здатні диференціюватися в різні типи тканин і мають потужні ангіогенетичні та імуномодулювальні властивості [15, 22, 24].

Дослідження Eming et al. (2019) підтверджують, що трансплантація МСК сприяє зменшенню запалення, прискоренню утворення грануляційної тканини та покращенню ангіогенезу [11].

Окрім клітинної терапії, перспективним напрямком є генотерапія, яка має потенціал персоналізованого лікування ускладнених ран [20, 37]. Вона дає змогу модифікувати експресію генів, що регулюють ангіогенез, запальну відповідь і ремоделювання тканин [20, 37].

Попередні експериментальні дослідження продемонстрували можливість використання аденовірусних векторів для доставки генів VEGF, що сприяє стимуляції утворення нових судин у зонах ускладнених ран [20, 37, 41].

Отже, сучасні підходи до лікування ускладнених ран включають традиційні методи догляду, хірургічні втручання, використання технологій негативного тиску, регенеративну медицину та інноваційні біотехнології [10, 13, 19, 22].

Попри значний прогрес у цій галузі, жоден із цих методів не є універсальним, і оптимальна стратегія лікування залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, супутніх захворювань і характеру ранового процесу [10, 13, 19, 22, 26, 30, 41].

Інтеграція кількох методів одночасно, а також подальший розвиток біотехнологій, тканинної інженерії та персоналізованої медицини можуть забезпечити нові можливості для покращення лікування пацієнтів з ускладненими ранами [10, 13, 19, 22, 26, 30, 41].

#### 4. Новітні методи та інноваційні технології

Сучасні підходи до лікування ускладнених ран дедалі частіше орієнтуються на використання інноваційних технологій, що мають на меті покращення регенерації тканин, усунення запальних процесів і відновлення мікроциркуляції. Хоча традиційні методи й залишаються основою терапії, часто є недостатньо ефективними у випадках тяжких ускладнених уражень, що призводить до необхідності розширення арсеналу лікувальних стратегій.

Одним із найперспективніших напрямів є клітинні технології, зокрема використання аутологічних клітинних продуктів, зокрема МСК, епітеліальних клітин, фібробластів та імуномодулювальних клітин. Дослідження Falanga et al. [13] підтверджують, що трансплантація культивованих фібробластів у зону рани сприяє збільшенню синтезу колагену та глікозаміногліканів, що покращує механічну стабільність тканин. Крім того, клітинна терапія демонструє здатність стимулювати ан-

гіогенез внаслідок підвищення експресії факторів росту VEGF і PDGF, що прискорює відновлення судинної сітки та нормалізацію місцевого кровообігу [11].

Ще одним перспективним методом є застосування збагаченої тромбоцитами плазми, що містить високу концентрацію тромбоцитів, факторів росту та біоактивних молекул, які сприяють проліферації фібробластів, ангіогенезу та синтезу колагену. Дослідження Chicharro-Alcántara et al. [10], Wang et al. [15] та Alves & Grimalt [1] свідчать про ефективність плазми, збагаченої тромбоцитами, у пацієнтів з ускладненими ранами, особливо у випадках, пов'язаних із цукровим діабетом, атеросклерозом і венозною недостатністю.

МСК також викликають значний науковий інтерес, оскільки вони володіють потужними репаративними властивостями та здатні диференціюватися в різні типи клітин. МСК, отримані з кісткового мозку, жирової тканини, пуповинної крові чи амніотичної рідини, не тільки стимулюють ангіогенез, а й регулюють імунну відповідь, що має важливе значення при ускладнених запальних процесах. Дослідження Ayavoo et al. [22] підтвердили, що трансплантація МСК значно знижує рівень прозапальних цитокінів, як-от TNF- $\alpha$  та IL-6, нормалізує склад позаклітинного матриксу й покращує епітелізацію, що сприяє прискоренню загоєння ран.

Іншим інноваційним підходом є використання біоінженерних шкірних заміників, що базуються на культивованих кератиноцитах, синтетичних матрицях і біологічно активних матеріалах. Технології Apligraf, Dermagraft та Integra демонструють високу ефективність у стимуляції епітелізації, зменшенні ризику інфекційних ускладнень і формуванні якісної регенованої шкіри. Дослідження Groeber et al. [17] та Tottoli et al. [25] підкреслюють переваги цих технологій порівняно з традиційною аутодермопластиком, оскільки вони не потребують створення великого донорського дефекту та забезпечують значно швидше закриття рани.

У міру розвитку медицини значну увагу приділяють цифровим технологіям, телемедицині та використанню штучного інтелекту в управлінні ускладненими ранами. Інтеграція цифрових рішень дозволяє лікарям віддалено контролювати стан пацієнтів, що сприяє своєчасному втручання, зменшенню кількості госпіталізацій та покращенню прихильності до лікування. Дослідження Gonzalez et al. [33] підтвердили, що використання мобільних додатків, які допомагають пацієнтам самостійно відстежувати стан рани та отримувати рекомендації, підвищує ефективність терапії та знижує фінансове навантаження на систему охорони здоров'я.

Ще одним аспектом, що набуває значної уваги, є імунонутриціологія – використання специфічних поживних речовин для покращення імунної функції та стимуляції регенерації тканин. Дефіцит білків, незамінних амінокислот, поліненасичених жирних кислот, вітамінів (А, С, Е) та мікроелементів (цинк, селен) негативно впливає на процеси загоєння, що особливо важливо для пацієнтів з ускладненими захворюваннями.

Таким чином, сучасні методи лікування ускладнених ран швидко розвиваються, охоплюючи клітинну терапію, біоінженерію, цифрові технології, персоналізовану медицину танутриціологічні підходи. Інтеграція

цих стратегій допомагає значно покращити результати терапії, скоротити час загоєння та мінімізувати ризики ускладнень. Однак кожен із цих методів має певні обмеження, зокрема високу вартість, необхідність додаткових досліджень і вдосконалення технологічних процесів.

Подальші наукові розробки у сфері регенеративної медицини, молекулярної біології та біотехнологій можуть створити нові можливості для лікування тяжких ускладнених ран, що зрештою підвищить якість життя пацієнтів і зменшить економічне навантаження на систему охорони здоров'я.

### 5. Європейський досвід лікування ускладнених ран

Європейський досвід лікування ускладнених ран ґрунтується на системному підході, що включає дотримання доказових клінічних рекомендацій, широке застосування інноваційних технологій та мультидисциплінарне управління пацієнтами. Упровадження уніфікованих клінічних протоколів дає змогу стандартизувати лікування та покращувати результати терапії, зменшуючи ризики ускладнень і потребу в ампутаціях.

Зокрема, Європейське товариство з лікування ран (EWMA) та Міжнародна робоча група з лікування діабетичних виразок (IWGDF) розробили рекомендації, що визначають ключові принципи лікування ускладнених ран на основі доказової медицини. Вони передбачають комплексне оцінювання стану рани, зокрема визначення глибини ураження, наявності некротичних тканин і ступеня бактеріального обсіменіння. Важливим аспектом є дебридмент – видалення некротичних тканин, що є критично необхідним для створення оптимальних умов для репарації та зниження ризику інфекційних ускладнень [14]. Дослідження підтверджують, що регулярний дебридмент прискорює загоєння ускладнених виразок, особливо в пацієнтів із діабетичною стопою та венозною недостатністю [20].

Європейські клінічні рекомендації також наголошують на важливості оптимізації мікроциркуляції через контроль артеріального тиску, регулювання рівня глюкози у крові в пацієнтів із цукровим діабетом і корекцію анемії, що може негативно впливати на репаративні процеси [14]. Ще одним важливим компонентом є антисептики, спрямовані на ерадикацію біоплівки – мікробних утворень, що значно утруднюють лікування ускладнених ран і знижують ефективність антибіотикотерапії. Використання антисептичних перев'язувальних матеріалів, зокрема гідрогелів, колагенових матриць і пов'язок зі сріблом чи медом, значно покращує результати лікування, знижуючи бактеріальне навантаження та створюючи оптимальне середовище для загоєння [4].

Наприклад, у Великій Британії широко застосовуються гідрофайберні пов'язки (Hydrofiber), які не лише ефективно абсорбують ексудат, а й підтримують вологий мікроклімат, що сприяє регенерації тканин [6].

Європейські країни активно впроваджують мультидисциплінарний підхід у лікуванні ускладнених ран, що передбачає тісну співпрацю хірургів, ендокринологів, ангіологів, фізіотерапевтів, медсестер і спеціалістів із догляду за ранами. Дослідження свідчать, що мультидисциплінарні команди знижують рівень ускладнень на 40% і підвищують ефективність лікування на 30% [23].

У Німеччині функціонують спеціалізовані центри лікування ускладнених ран (Wound Care Centers), де пацієнти отримують комплексну допомогу, що включає судинну хірургію, інфекційний контроль, фізіотерапію та індивідуалізовані програми догляду [22]. Високий рівень координації між спеціалістами дозволяє своєчасно виявляти порушення мікроциркуляції, коригувати рівень глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом, а також застосовувати інноваційні методи фізіотерапії, як-от NPWT, магнітотерапію та лазеротерапію [19].

Окрім традиційних методів лікування, в Європі активно впроваджуються інноваційні підходи, зокрема клітинна терапія, біоінженерні шкірні покриття та персоналізована медицина.

Одним із найперспективніших напрямків є застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, яка містить високі концентрації факторів росту, що стимулюють ангіогенез, проліферацію фібробластів та утворення нової грануляційної тканини [11].

Біоінженерні шкірні покриття, як-от Apligraf, Dermagraft та Integra, широко застосовуються у Франції, Німеччині та Великій Британії завдяки їхній здатності забезпечувати оптимальне середовище для регенерації тканин. Вони поділяються на дві основні категорії: матриці та покриття, що містять живі клітини. Матриці, наприклад Integra, складаються з біологічних або синтетичних матеріалів, які імітують структуру дерми, створюючи каркас для міграції клітин і стимулюючи утворення нової тканини. Натомість покриття, що містять живі клітини, зокрема Apligraf і Dermagraft, включають фібробласти та кератиноцити, які сприяють ангіогенезу, синтезу позаклітинного матриксу та ремоделюванню тканин. Завдяки поєднанню цих компонентів біоінженерні покриття ефективно стимулюють регенерацію шкіри та зменшують ризик ускладнень [17].

Ще одним важливим напрямком є використання телемедицини та цифрових технологій для віддаленого моніторингу стану ускладнених ран. Досвід Франції та Іспанії свідчить, що телемедичні платформи дозволяють не лише зменшити потребу у фізичних візитах до клінік, а й покращити якість догляду за пацієнтами, які проживають у віддалених регіонах [16].

Мобільні додатки, що забезпечують можливість фотографування ран, аналізу їхнього стану та отримання консультацій лікарів у режимі реального часу, значно підвищують прихильність пацієнтів до лікування та сприяють своєчасній корекції терапії. Окрім цього, застосування алгоритмів машинного навчання та штучного інтелекту дає змогу аналізувати великі обсяги клінічних даних і прогнозувати ризик ускладнень, що допомагає лікарям ухвалювати більш обґрунтовані рішення щодо подальшої тактики лікування [42].

Таким чином, європейський досвід демонструє, що успішне лікування ускладнених ран базується на доказовій медицині, комплексному міждисциплінарному підході та активному впровадженні новітніх технологій.

Дотримання єдиних клінічних рекомендацій, використання інноваційних перев'язувальних матеріалів, біоінженерних конструкцій та клітинної терапії значно покращує результати лікування й сприяє зниженню рівня ампутацій та інвалідизації пацієнтів.

Водночас виклики, пов'язані з вартістю сучасних технологій та необхідністю широкого навчання медичного персоналу, залишаються актуальними.

Подальший розвиток лікування ускладнених ран у Європі передбачає вдосконалення телемедичних підходів, персоналізованої медицини та інтеграцію штучного інтелекту в процес прийняття клінічних рішень, що в перспективі може суттєво підвищити ефективність лікування та оптимізувати витрати систем охорони здоров'я.

### 6. Європейські клінічні кейс-стаді

Європейський досвід лікування ускладнених ран свідчить про зростаючу інтеграцію інноваційних технологій та передових терапевтичних підходів, спрямованих на покращення клінічних результатів і вирішення соціально-економічних викликів, пов'язаних із цими патологіями.

Ускладнені рани, що часто розвиваються в пацієнтів із цукровим діабетом, судинними захворюваннями та ожирінням, є серйозною проблемою охорони здоров'я, оскільки зачіпають близько 1% населення Європи, а лише у Великій Британії їхня поширеність сягає 2,5 млн осіб [29].

У відповідь на цю проблему європейські системи охорони здоров'я упроваджують передові методи лікування, зокрема NPWT, що сприяє покращенню мікроциркуляції та зменшенню набряку шляхом контролюваного відсмоктування, створюючи оптимальне середовище для загоєння ран [27].

Використання смарт-пов'язок із вбудованими датчиками дозволяє проводити моніторинг рівня вологості, рН та бактеріального обсіменіння в режимі реального часу, що сприяє більш індивідуалізованому підходу до терапії [16]. Значним кроком уперед є впровадження тканинно-інженерних шкірних замінників і терапії на основі факторів росту, оскільки ці підходи сприяють регенерації тканин завдяки біосумісним матеріалам і стимулюють клітинну активність у зоні рани [27]. Додатково досліджуються перспективи генної терапії для персоналізації лікування шляхом корекції специфічних дефектів, що перешкоджають загоєнню [30].

Європейський підхід до лікування ускладнених ран також наголошує на важливості мультидисциплінарного менеджменту, що включає командну співпрацю хірургів, ендокринологів, нутриціологів, психологів і медсестер, які спеціалізуються на догляді за ранами. Цей підхід забезпечує комплексне врахування всіх аспектів стану пацієнта, включно з фізичними, психологічними та харчовими факторами, що впливають на швидкість загоєння [27].

Дослідження показують, що пацієнти, які отримують мультидисциплінарний догляд, демонструють кращі результати лікування, знижений рівень ускладнень і вищу прихильність до терапії [8]. Окрім цього, велике значення надається освітнім заходам для пацієнтів, оскільки інформованість щодо догляду за ранами та важливості дотримання лікувальних рекомендацій значно покращує результати терапії та знижує ризик рецидиву [16].

Економічне навантаження ускладнених ран у Європі є суттєвим, перевищуючи 5 млрд євро на рік, що вказує на необхідність ефективних стратегій управлін-

ня для оптимізації використання ресурсів і зменшення витрат, пов'язаних із тривалим лікуванням і можливими ускладненнями [29]. Інтеграція інноваційних підходів у лікуванні допомагає не лише покращити результати терапії, а й зменшити фінансове навантаження на систему охорони здоров'я завдяки скороченню часу лікування та зменшенню кількості ускладнень. Приклади успішного впровадження клітинних технологій в європейських країнах свідчать про значний потенціал регенеративної медицини в лікуванні ускладнених ран.

Нідерланди, Швейцарія та Німеччина активно використовують аутологічні фібробласти, МСК й біоінженерні шкірні замінники, що значно покращують швидкість та якість загоєння [13].

У Великій Британії клінічні дослідження показали, що трансплантація культивованих фібробластів у зону ускладнених ран може збільшувати швидкість загоєння на 50% порівняно зі стандартними методами [18]. Використання МСК, отриманих із жирової тканини, продемонструвало здатність стимулювати ангиогенез, покращувати мікроциркуляцію та зменшувати запалення, що є критичним для пацієнтів із діабетичною стопою [24].

Швейцарія є лідером у застосуванні біоінженерних тканинних конструкцій, як-от Apligraf та Dermagraft, що забезпечують швидке відновлення втраченого епідермального шару та значно скорочують період реабілітації [25]. Попри успіхи клітинної терапії та біоінженерних методів, широке впровадження цих технологій залишається обмеженим через високу вартість, складність транспортування та потребу в спеціалізованому обладнанні.

Однак в Європі активно розробляються нові методи доставки клітинних продуктів, зокрема аутологічні клітинні спреї, які дозволяють наносити культивовані кератиноцити безпосередньо на рану в амбулаторних умовах [18]. Також зростає популярність готових біоінженерних шкірних замінників, які не потребують попереднього культивування клітин пацієнта, що значно спрощує їх використання та покращує доступність регенеративних технологій у клінічній практиці [25].

Європейський досвід доводить, що дотримання чітких клінічних протоколів, інтеграція передових технологій та мультидисциплінарний підхід є ключовими факторами успішного лікування ускладнених ран. Використання сучасних перев'язувальних матеріалів; плазми, збагаченої тромбоцитами; клітинної терапії та біоінженерних шкірних покриттів дає змогу значно знизити частоту ампутацій, покращити результати терапії та якість життя пацієнтів.

Додатково, впровадження телемедицини та створення спеціалізованих центрів лікування ускладнених ран є перспективними напрямками, що можуть бути адаптовані до умов української медицини.

Подальше вдосконалення цих технологій, зокрема розробка доступніших біоінженерних матеріалів, персоналізована клітинна терапія та інтеграція штучного інтелекту для моніторингу й прогнозування стану пацієнтів, сприятиме значному прогресу в лікуванні ускладнених ран. Це, своєю чергою, не лише підвищить ефективність лікування, а й оптимізує витрати системи охорони здоров'я, що є критично важливим у сучасних умовах медичної реформи та економічних викликів.

## ВИСНОВКИ

Лікування ускладнених ран залишається значним викликом сучасної медицини через складність патогенезу, тривале запалення, високий ризик інфікування та низьку ефективність традиційних методів терапії. Попри використання консервативних і хірургічних підходів, проблема тривалого незагоювання ран залишається актуальною, що зумовлює необхідність еспроадження інноваційних стратегій лікування. Суттєвий прогрес у лікуванні ускладнених ран пов'язаний із розвитком клітинних технологій, біоінженерних тканинних замінників, факторів росту та використанням NPWT. Упровадження МСК, збагаченої тромбоцитами плазми та біоінженерних конструкцій сприяє активізації ангиогенезу, покращенню мікроциркуляції та прискоренню процесів регенерації.

Досвід європейських країн підтверджує ефективність мультидисциплінарного підходу, що дозволяє значно знизити частоту ускладнень і покращити клі-

нічні результати. Попри успіхи інноваційних методів у Європі, їх широке застосування в Україні залишається обмеженим через високу вартість, недостатню кількість спеціалізованих центрів та обмежену обізнаність медичних працівників щодо сучасних терапевтичних можливостей. Адаптація європейських клінічних протоколів, інтеграція регенеративних технологій та розвиток мультидисциплінарного підходу в Україні можуть суттєво покращити якість лікування ускладнених ран, зменшити кількість вторинних патологічних станів і мінімізувати економічне навантаження на систему охорони здоров'я.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на оптимізацію клітинних технологій, розробку доступних біоінженерних матеріалів і вдосконалення методів моніторингу стану пацієнтів з ускладненими ранами.

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

## Відомості про авторів

**Гомола Дмитрій Сергійович** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 292-70-68. *E-mail: Dmytrii.homola@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-5857-9262

**Козинець Георгій Павлович** – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 292-70-68. *E-mail: juri444@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0960-2265

## Information about the authors

**Homola Dmytrii S.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 292-70-68. *E-mail: Dmytrii.homola@gmail.com*

ORCID: 0009-0003-5857-9262

**Kozynets Georgii P.** – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 292-70-68. *E-mail: juri444@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0960-2265

## ПОСИЛАННЯ

- Alves R, Grimalt R. A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disord.* 2018;4(1):18-24. doi: 10.1159/000477353.
- Reda Y, Farouk A, Abdelmonem I, El Shazly OA. Surgical versus non-surgical treatment for acute Achilles' tendon rupture. A systematic review of literature and meta-analysis. *Foot Ankle Surg.* 2020;26(3):280-8. doi: 10.1016/j.fas.2019.03.010.
- Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2367-75. doi: 10.1056/NEJMra1615439.
- Atkin L, Bućko Z, Conde Montero E, Cutting K, Mellling A, Weller C. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *J Wound Care.* 2019;28(3):1-49. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup3a.S1.
- Power G, Moore Z, O'Connor T. Measurement of pH, exudate composition and temperature in wound healing: a systematic review. *J Wound Care.* 2017;26(7):381-97. doi: 10.12968/jowc.2017.26.7.381.
- Mishra A, Kushare A, Gupta MN, Ambre P. Advanced dressings for chronic wound management. *ACS Appl Bio Mater.* 2024;7(5):2660-76. doi: 10.1021/acssabm.4c00138.
- Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. Diagnosis and management of diabetic foot complications. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2018. doi: 10.2337/db20182-1.
- Teot L, Ohura N. Challenges and management in wound care. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(1S-1):9-15. doi: 10.1097/PRS.0000000000007628.
- Woodfield J, Deo P, Davidson A, Chen TY, van Rij A. Patient reporting of complications after surgery: what impact does documenting postoperative problems from the perspective of the patient using telephone interview and postal questionnaires have on the identification of complications after surgery? *BMJ Open.* 2019;9(7):e028561. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028561.
- Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, Carrillo-Poveda JM, Cuervo-Serrato B, Peláez-Gorrea P, et al. Platelet rich plasma: New insights for cutaneous wound healing management. *J Funct Biomater.* 2018;9(1):10. doi: 10.3390/fb9010010.
- Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2019;6(265):165. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337.
- European Wound Management Association (EWMA). EWMA guidelines on best practice in wound care. *EWMA J.* 2022;22(1):5-19.
- Perez-Lopez S, Perez-Basterrechea M, Garcia-Gala JM, Martínez-Revuelta E, Fernández-Rodríguez A, Álvarez-Viejo M. Stem cell and tissue engineering approaches in pressure ulcer treatment. *J Spinal Cord Med.* 2023;46(2):194-203. doi: 10.1080/10790268.2021.1916155.
- Kobayashi L, Coimbra R, Goes AMO Jr, Reva V, Santorelli J, Moore EE, et al. American Association for the Surgery of Trauma-World Society of Emergency Surgery guidelines on diagnosis and management of peripheral vascular injuries. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89(6):1183-96. doi: 10.1097/TA.0000000000002967.
- Wang Z, Feng C, Chang G, Liu H, Li S. The use of platelet-rich plasma in wound healing and vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *Skin Res Technol.* 2023;29(9):e13444. doi: 10.1111/srt.13444.
- González de la Torre H, Quintana-Lorenzo ML, Perdomo-Pérez E, Verdú J. Correlation between health-related quality of life and venous leg ulcer's severity and characteristics: a cross-sectional study. *Int Wound J.* 2017;14(2):360-8. doi: 10.1111/iwj.12610.
- Przekora A. A concise review on tissue engineered artificial skin grafts for chronic wound treatment: Can we reconstruct functional skin tissue in vitro? *Cells.* 2020;9(7):E1622. doi: 10.3390/cells9071622.
- DesJardins-Park HE, Foster DS, Longaker MT. Fibroblasts and wound healing: An update. *Regen Med.* 2018;13(5):491-5. doi: 10.2217/rme-2018-0073.
- Al-Mousawi A, Sanese G, Baljer B, Lo Torto F, Hausien O, Perra A, et al. Use of the Keystone Perforator Island Flap in the treatment of chronic lower extremity wounds complicated by osteomyelitis. *Injury.* 2020;51(3):744-9. doi: 10.1016/j.injury.2019.12.010.
- Goodall RJ, Ellauzi J, Tan MKH, Onida S, Davies AH, Shalhoub J. A systematic review of the impact of foot

- care education on self efficacy and self care in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;60(2):282-92. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.03.053.
21. Abu El Hawa AA, Bekeny JC, Dekker PK, Zolper EG, Tirrell AR, Kennedy CJ, et al. Surgical management of lower extremity wounds in the solid organ transplant patient population: Surgeon beware. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2022;11(1):10-8. doi: 10.1089/wound.2020.1380.
22. Ayavoo T, Murugesan K, Gnanasekaran A. Roles and mechanisms of stem cell in wound healing. *Stem Cell Investig.* 2021;(8):4. doi: 10.21037/sci-2020-027.
23. Rasovic KM, Wukich DK, Nouvong A. Multidisciplinary management of diabetic foot ulcers. *Curr Diab Rep.* 2021;21(9):85. doi: 10.1007/s11892-021-01416-3.
24. Farabi B, Roster K, Hirani R, Tepper K, Atak MF, Safai B. The efficacy of stem cells in wound healing: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):3006. doi: 10.3390/ijms25053006.
25. Tottoli EM, Leoni A, Ballestriero R, Pellegrini G, Migliorini F. Advances in tissue-engineered skin substitutes for wound healing. *J Clin Med.* 2020;9(8):2483. doi: 10.3390/jcm9082483.
26. Sotelo LD, Williams T, Wang Z, Leyden J, Franklin A, Kaizawa Y, et al. Analysis of cell-seeded, collagen-rich hydrogel for wound healing. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(8):e3049. doi: 10.1097/GOX.0000000000003049.
27. Cen J, Zhang Y, Bai Y, Ma S, Zhang C, Jin L, et al. Research progress of stem cell therapy for endometrial injury. *Mater Today Bio.* 2022;16:100389. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100389.
28. Shadmand E, Solhjoo K, Taghipour A, Tayer AH, Sadeghi F, Meshkin A. Healing effects of autologous platelet gel and growth factors on cutaneous leishmaniasis wounds in addition to antimony; a self-controlled clinical trial with randomized lesion assignment. *BMC Res Notes.* 2023;16(1):200. doi: 10.1186/s13104-023-06470-4.
29. Luria S. Treatment of upper extremity palsies, gunshot wounds and scaphoid nonunion: my preferred approaches. *J Hand Surg Eur Vol.* 2022;47(6):580-9. doi: 10.1177/17531934221092569.
30. Zhang Z, Slobodianski A, Arnold A, Nehlsen J, Hopfner U, Schilling AF, et al. High efficiency low cost fibroblast nucleofection for GMP compatible cell-based gene therapy. *Int J Med Sci.* 2017;14(9):798-803. doi: 10.7150/ijms.19241.
31. Liang W, Huang L, Whelchel A, Yuan T, Ma X, Cheng R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) regulates wound healing and mitochondrial metabolism in the cornea. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023;120(13):e2217576120. doi: 10.1073/pnas.2217576120.
32. Deng H, Li B, Shen Q, Zhang C, Kuang L, Chen R, et al. Mechanisms of diabetic foot ulceration: A review. *J Diabetes.* 2023;15(4):299-312. doi: 10.1111/1753-0407.13372.
33. Haensel D, Dai X. Epithelial-to-mesenchymal transition in cutaneous wound healing: Where we are and where we are heading. *Dev Dyn.* 2018;247(3):473-80. doi: 10.1002/dvdy.24561.
34. World Health Organization. Prevention and management of wound infection [Internet]. Geneva: WHO; Emergency Preparedness (WPE); 2013. 3 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/prevention-and-management-of-wound-infection>.
35. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD011038. doi: 10.1002/14651858.
36. Huitema L, Phillips T, Alexeev V, Igoucheva O. Immunological mechanisms underlying progression of chronic wounds in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol.* 2021;30(12):1724-33. doi: 10.1111/exd.14411.
37. Ghosh R, Singh P, Pandit AH, Tariq U, Bhunia BK, Kumar A. Emerging technological advancement for chronic wound treatment and their role in accelerating wound healing. *ACS Appl Bio Mater.* 2024;7(11):7101-32. doi: 10.1021/acsbam.4c01064.
38. Stoffels I, Alt C, Bekeschus S, Klode J. Modern ulcer surgery: Invasive treatment options using the example of therapy-resistant venous leg ulcers. *Hautarzt.* 2020;71(11):843-9. doi: 10.1007/s00105-020-04691-3.
39. Flanagan M. Wound healing and skin integrity: Principles and practice. Wiley-Blackwell; 2013. 320 p.
40. Mamun AA, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. *Front Immunol.* 2024;15:1395479. doi: 10.3389/fimmu.2024.1395479.
41. Labib A, Winters R. Complex Wound Management [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576385/>.
42. Jari Litany RI, Praseetha PK. Tiny tots for a big-league in wound repair: Tools for tissue regeneration by nanotechniques of today. *J Control Release.* 2022;349:443-59. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.07.005.

*Стаття надійшла до редакції 10.02.2025. – Дата першого рішення 14.02.2025. – Стаття подана до друку 19.03.2025*

# RETRACTED ARTICLE: Апоптоз кардіоміоцитів як фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця (Огляд літератури)

О. І. Гринів, В. В. Романуха, В. Т. Рудник, Н. І. Барила  
Івано-Франківський національний медичний університет

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це поширена патологія, яка є однією з основних причин серцево-судинної смертності. Патології серцево-судинної системи можуть розвиватися в людей різного віку, зокрема у працездатного населення, і це може негативно впливати на соціально-економічний стан суспільства.

У цій науковій роботі проаналізовано процеси апоптозу кардіоміоцитів та їхній вплив на пошкодження міокарда при ішемії.

Проведено систематичний огляд актуальних публікацій, присвячених ролі апоптозу кардіоміоцитів у механізмі розвитку ІХС. Пошук літератури здійснювався в електронній науковій бібліографічній базі PubMed. Для відбору публікацій використовувалися ключові слова: “ischemic heart disease”, “apoptosis of cardiomyocytes”, “cell death”. Пошук охоплював дослідження за останні 10 років (2015–2025 рр.). Основними критеріями включення в дослідження були: наявність експериментальних даних або клінічних спостережень щодо апоптозу кардіоміоцитів при ІХС; публікації в рецензованих журналах англійською або українською мовами. До огляду не включалися публікації без повного тексту, статті з нечітким описом методів дослідження та оглядові матеріали без нових експериментальних даних.

Результати аналізу показали, що запобігання апоптозу кардіоміоцитів на сьогодні є важливою терапевтичною метою. Ішемія/реперфузія, гіпертрофія, зумовлена переважанням, а також ремоделювання міокарда після інфаркту тісно пов'язані з процесом апоптозу міоцитів. Це свідчить про те, що сучасні методи лікування, які вже довели свою ефективність при цих захворюваннях, можуть реалізовувати свій ефект, зокрема шляхом впливу на процеси апоптозу.

Таким чином, вивчення апоптозу та його регуляції є важливим не лише для розуміння процесу розвитку серцево-судинних захворювань, а й для створення нових терапевтичних підходів. Апоптоз – це контрольований процес загибелі клітин, який відіграє центральну роль у розвитку серцевих захворювань, зокрема ішемії/реперфузії, гіпертрофії міокарда та постінфарктного ремоделювання.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, апоптоз, кардіоміоцити, програмована клітинна смерть.

## RETRACTED ARTICLE: Cardiomyocyte apoptosis as a risk factor for ischemic heart disease development (Literature review)

О. І. Гринів, В. В. Романуха, В. Т. Рудник, Н. І. Барила

Ischemic heart disease (IHD) is a common pathology that plays a key role in cardiovascular mortality. Cardiovascular diseases affect people of all ages, including the actively working population, which can have a negative impact on the social and economic status of society.

In this research work the processes of cardiomyocyte apoptosis and their impact on myocardial damage during ischaemia is analyzed.

A systematic review of published relevant studies on the role of cardiomyocyte apoptosis in the mechanism of IHD was conducted. The information was searched in the electronic scientific bibliographic databases PubMed. The key words used to select publications were “ischemic heart disease”, “apoptosis of cardiomyocytes”, “cell death”. The search covered studies over the past 10 years (2015–2025). The main inclusion criteria were: studies containing experimental data or clinical observations on cardiomyocyte apoptosis in IHD; publications in peer-reviewed journals in English or Ukrainian. The review did not include publications with missing full text, articles without clear data on research methods, or review articles without new experimental data.

The analysis showed that preventing cardiomyocyte apoptosis is an extremely important therapeutic goal today. Ischaemia/reperfusion, overload-induced hypertrophy, and myocardial remodelling after infarction are associated with myocyte apoptosis. This suggests that modern treatment approaches that have proven effective in these diseases can achieve their effect, in particular, by influencing the processes of apoptosis.

Thus, the study of apoptosis and its regulation is important not only for understanding the development of cardiovascular diseases, but also for creating new therapeutic approaches. Apoptosis is a controlled process of cell death and is of great importance in the field of cardiac pathology, namely, in ischaemia/reperfusion, myocardial hypertrophy, and post-infarction remodelling.

**Keywords:** ischemic heart disease, apoptosis, cardiomyocytes, programmed cell death.

Вивчення ролі факторів, що зумовлюють апоптоз, а також тих, що його інгібують, може відкрити нові можливості в діагностиці та лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН), особливо ішемічного генезу. Такі фактори можуть бути важливими маркерами для визначення ризику та прогнозу серцево-судинних захворювань (ССЗ). Розуміння регуляції апоптозу відкриває перспективи для створення нових терапевтичних стратегій, здатних позитивно впливати на пацієнтів із ССЗ, включно з інфарктом міокарда, реперфузійним пошкодженням і ХСН.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є глобальною медичною проблемою та однією з провідних причин смертності у світі. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) на сьогодні є найпоширенішим і найбільш руйнівним проявом ІХС, який суттєво впливає на показники захворюваності та смертності. Основними факторами, що індують апоптоз у серцево-судинній системі, є гіпоксія, ішемія, перерозтягнення міокарда, ацидоз та оксидативний стрес [1, 2].

**Метою роботи** є аналіз впливу апоптозу на кардіоміоцити та його ролі в патогенезі ІХС.

Проведено систематичний огляд актуальних опублікованих досліджень, присвячених ролі апоптозу кардіоміоцитів у механізмі розвитку ІХС. Пошук літератури здійснювався в електронній науковій бібліографічній базі PubMed. Для відбору публікацій використовувалися ключові слова: “ischemic heart disease”, “apoptosis of cardiomyocytes”, “cell death”. Пошук охоплював публікації за останні 10 років (2015–2025 рр.). Основними критеріями включення в дослідження були: наявність експериментальних даних або клінічних спостережень щодо апоптозу кардіоміоцитів при ІХС; публікації в рецензованих журналах англійською або українською мовами. До огляду не включалися публікації без повного тексту, статті з нечітким описом методів дослідження та оглядові матеріали без нових експериментальних даних.

Апоптоз, який можна описати як запрограмовану клітинну смерть, є енергозалежним і чітко регульованим біологічним процесом. Він відіграє важливу роль в усуненні потенційно шкідливих клітин, забезпечуючи організму здоров'я та нормальне функціонування. Термін «апоптоз» було уведено ще в 1972 р. британськими дослідниками J. F. Kerr, E. Wiley та A. Kerr [3, 4]. На сьогодні триває активний пошук чутливих маркерів, що асоціюються з апоптозом. Ці маркери можуть бути використані для прогностичної стратифікації пацієнтів, особливо після ГІМ. До того ж відкриття таких маркерів вважається перспективним для розробки терапевтичних стратегій, спрямованих на збереження здоров'я та порятунку життя [5, 6]. Зокрема, ліганди сімейства фактора некрозу пухлин (TNF-related apoptosis-inducing ligand – TRAIL), які можуть індукувати апоптоз, можуть бути перспективними прогностичними маркерами в пацієнтів із ГІМ. Це відкриває нові можливості для лікування та реабілітації таких пацієнтів [7–9].

Процес апоптозу, контрольований механізмами клітинної смерті, завершується формуванням апоптозних тілець і є основним способом руйнування клітин за умов ішемії. Ця форма загибелі клітин є результатом

взаємодії між активаторами та супресорами апоптозу. Важливими внутрішньоклітинними факторами, які зумовлюють процес апоптозу, є каспази. Ці ферменти відіграють ключову роль у руйнуванні клітин шляхом розщеплення білків до залишків аспарагінової кислоти. Існують кілька типів каспаз: ініціаторні каспази (2, 8–10), ефекторні (3, 6, 7) та запальні (1, 4, 5). Каспази в клітинах перебувають у неактивному стані, згодом шляхом протеолізу вони активуються, що призводить до каскаду апоптозу [10, 11].

Апоптоз – це складний регульований процес загибелі клітин, і одним із ключових регуляторів цього процесу є родина білків Bcl-2. Це сімейство включає як білки, що зумовлюють апоптоз, так і ті, що його інгібують. Деякі дослідники відзначають, що під час адаптації легень до тривалого перебування в несприятливих умовах відбувається збільшення прояву білка Bax та зменшення Bcl-2 [12, 13].

На останніх стадіях ХСН інтенсивність апоптозу корелює з концентрацією білків Bax та Bak. Можна дійти висновку, що при ХСН виникає дисбаланс між сигналами виживання і смерті, що призводить до ініціації апоптозу [14, 15].

Група дослідників під керівництвом Т. Koseki, N. Inohara, S. Chen та співавт. надала опис інгібітора апоптозу, специфічного для серцевої тканини – ARC, за допомогою якого клітина «захистається» від загибелі в умовах гіпоксії [14, 16].

Білки теплового шоку HSP, зокрема HSP-10, HSP-27, HSP-60, HSP-70, HSP-90, також беруть участь у регуляції апоптозу в клітинах міокарда. Активація HSP-27 і HSP-70 під впливом кардіотрофіну-1, етанолу і гербаміцину А відіграє важливу роль у захисті кардіоміоцитів від ушкоджень, спричинених ішемією. Ці білки також зменшують вплив цераміду та гіпоксії, що сприяє зменшенню апоптозу і збереженню цитохромів у мітохондріях. Субодиниці HSP-10 та HSP-60 також є важливим механізмом захисту кардіоміоцитів від апоптозу, особливо під час ішемії та реперфузії міокарда. Слід зазначити, що регуляція апоптозу в серцево-судинній системі також залежить від впливу різних факторів росту, зокрема IGF-1 (інсуліноподібний фактор росту 1) та HGF (фактор росту гепатоцитів), які відіграють важливу роль у цьому процесі [14, 17].

Всередині клітини існує тісний взаємозв'язок між  $Ca^{2+}$  та апоптозом. У серцевій тканині існують численні  $Ca^{2+}$ -залежні механізми, які зумовлюють апоптоз, зокрема кальпаїн,  $Ca^{2+}$ -залежна цистеїнова протеаза, що, своєю чергою, призводить до підвищення проапоптогенної активності. Деякі дослідники зосередили увагу на кальциневрині, який є регульованою фосфатазою, залежною від кальмодуліну та  $Ca^{2+}$ . Він відіграє роль у запобіганні апоптозу і може мати протекторну функцію щодо кардіоміоцитів [14, 18, 19].

Оскільки втрата кардіоміоцитів визначає захворюваність і смертність у пацієнтів, важливо розуміти регуляторні механізми сигналізації апоптозу. Блокування апоптозу в клітинах серця може бути перспективною стратегією лікування ССЗ. Каспази, критичні ферменти в ініціації та здійсненні апоптозу, були основними мішенями для розробки антиапоптогенної терапії.

Дослідження демонструють, що існує також каспаза-незалежний шлях, який може відігравати важливу роль у серцевому апоптозі. Однак, механізми та потенційне значення каспаза-незалежного апоптозу в серці досі недостатньо вивчені. Серед сигнальних шляхів апоптозу виокремлюють зовнішній (рецептор-залежний), внутрішній та гранулозалежний. Зовнішній шлях реалізується через взаємодію позаклітинних лігандів смерті з «рецепторами смерті», які є членами сімейства рецепторів ФНП (фактора некрозу пухлин). Зв'язування ліганду з рецептором ініціює подальшу взаємодію рецептора з білками-адаптерами, що супроводжується активацією ініціаторної каспази-8. Активована каспаза-8 запускає протеазний каскад у цитоплазмі, який, зрештою, активує ефektorні каспази [20–22]. Внутрішній шлях супроводжується активацією цитохрому С, який задіюється при гіпоксії, підвищеній температурі, низькому рівні факторів росту і може бути реалізований за допомогою енергії, що вивільняється мітохондріями. Ця енергія використовується для вивільнення проапоптотичних білків, як-от цитохром С, ендонуклеаза G та індуктор апоптозу. Апоптоз, зумовлений вивільненням цитохрому С, активує каспазу-9 як ініціатор, яка, своєю чергою, запускає дію ефektorних каспаз. Каспаза-3, білок, який регулює апоптоз, діє, індукуючи розщеплення важливих клітинних білків, і змінює цілісність клітини. Як наслідок, каспаза-3 розглядається як ще один механізм апоптозу.

У той час як ендонуклеаза G та індуктор апоптозу беруть участь у здійсненні апоптозу, вони можуть викликати фрагментацію ДНК незалежно від каспаз [1, 23, 24].

Гранзим-залежний шлях передачі сигналу полягає в наступному: цитотоксичні Т-лімфоцити посилюють загибель клітин двома шляхами – шляхом активації FasL/FasR-опосередкованого сигнального шляху та шляхом секреції перфоруїну, який створює мембранні пори, через які гранули типу А і типу В проникають у клітини. Гранула А провокує загибель клітини, активуючи некаспазні ефektorи, що призводять до пошкодження ДНК, тоді як гранула В активує каспази-3 і -10, запускаючи мітохондріальний сигнальний шлях через часткову деградацію білка Bid [25–28].

Анексини, зокрема анексин А5, є особливими білками, що здатні передавати сигнали. Вони зв'язуються з фосфоліпідами та утворюють зворотні зв'язки з клітинами, які експресують фосфатидилсерин [1, 3, 29].

Регуляція внутрішнього шляху апоптозу опосередкована сімейством Bcl-2. Ця родина включає як білки, що зумовлюють апоптоз, так і ті, що його інгібують. Bcl-2 та Bcl-XL відіграють роль в інгібуванні проапоптотичних білків, захищаючи клітини від загибелі. Примітно, що за певних умов після активації каспазами Bcl-2 і Bcl-XL можуть перетворюватися на проапоптотичні молекули, які сприяють вивільненню цитохрому С [1, 30, 31]. Проапоптотичні білки поділяються на кілька підродин, зокрема Вах і Вак. Ці білки мають здатність стримувати апоптоз, який активується внутрішніми стимулами. Водночас слід зазначити, що здатність Вах запобігати апоптозу залежить від співвідношення Bcl-2/Вах. Якщо переважає Bcl-2, це

сприяє захисту клітин від апоптозу, якщо ж Вах – клітини стають більш чутливими до апоптозу [1, 32].

Білкі сімейства Bcl-2 відіграють важливу роль у патогенезі серцевих захворювань, зокрема інфаркту міокарда, ХСН та гіпертрофії міокарда. Підвищення рівня Вах і зниження Bcl-2 спостерігається при хронічній гіпоксії, розтягненні міокарда та хронічній гіпертензії. Bcl-2 бере участь в інгібуванні апоптозу кардіоміоцитів, процесу, який частково регулюється через взаємодію з фактором транскрипції p53 [33–35].

Реперфузія впливає на баланс апоптозу в кардіоміоцитах, що проявляється підвищенням рівня проапоптотичних білків і зниженням рівня антиапоптотичних [1, 36, 37].

На ранніх етапах ремоделювання міокарда відзначається активація апоптозу в кардіоміоцитах, пов'язана зі збільшенням рівня проапоптотичного білка Вах. У цей період у кардіоміоцитах індукується апоптоз, що призводить до змін у міокарді. На пізніших етапах ремоделювання міокарда спостерігається зменшення кількості кардіоміоцитів, що містять Вах. Це пов'язано з пригніченням апоптозу та його наслідків, які проявляються змінами складу клітинного заселення міокарда [3, 38].

Анексин V – кальцій-чутливий глікопротеїн, який слугує маркером апоптозу. Здатність цього білка до антикоагуляції робить його важливим для оцінки процесів загибелі клітин. При інфаркті міокарда в крові виявляється підвищена кількість мононуклеарів, позначених анексином V. Це пов'язано з пошкодженням ендотелію та руйнуванням атеросклеротичних бляшок. Іншим важливим учасником регуляції апоптозу є білок теплового шоку, який виявляє антиапоптотичну дію та підтримує клітинний гомеостаз в умовах стресу [20, 39, 40].

Виявлено, що короточасна ішемія з наступними інтервалами реперфузії може індукувати специфічний фенотип, що забезпечує клітинний захист у разі тривалих періодів ішемії та реперфузії. Існує часовий інтервал, протягом якого відбувається активація захисних механізмів, – від кількох хвилин після початку дії стимулу до 120 хвилин. Цей процес супроводжується активацією різних сигнальних білків, зокрема протеїнкіназного каскаду (кінази та Akt-кінази), які виявляють антиапоптотичні властивості [41, 42].

Важливо зазначити, що бета-блокатори можуть сповільнювати процес апоптозу, пригнічуючи активність кальмодулінкінази. Карведілол – представник нейрогормональних антагоністів третього покоління – блокує як  $\beta_1$ -, так і  $\beta_2$ -адренергічні рецептори, посилюючи вазодилатацію внаслідок  $\alpha_1$ -адренергічної дії, а у підвищених концентраціях блокує іонні канали. Карведілол не проявляє симпатоміметичної активності. Крім цього, карведілол виявляє антиоксидантні, протизапальні та антиапоптотичні властивості, які сприяють його клінічній ефективності в різних категоріях пацієнтів і забезпечують кардіопротекторний ефект [12, 43, 44].

Доведено, що активація  $\beta_1$ -адренорецепторів може ініціювати апоптоз кардіоміоцитів шляхом підвищення внутрішньоклітинної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  і активації  $\text{Ca}^{2+}$ -залежної протеїнкінази II. Це підтверджується дослідженнями, згідно з якими інгібування

Ca<sup>2+</sup>-залежної протеїнкінази ефективніше підтримує апоптоз, ніж інгібування кальцину, кальциневрину/PP2B або протеїнкінази, асоційованої з клітинною загибеллю [12, 45, 46].

Захист клітин міокарда від апоптозу наразі є однією з найбільш актуальних цілей терапії. Водночас важливо розуміти, що успішне лікування має не лише пригнічувати прояви апоптозу на певному етапі, а й поліпшувати функціонування серця. Багато препаратів здатні запобігати морфологічним змінам у клітинах, а також впливати на біохімічні маркери апоптозу, зокрема фрагментацію ДНК, однак вони не завжди можуть запобігати загибелі самих клітин. Відтермінування процесу апоптозу може виявитися марним або навіть шкідливим, якщо в результаті клітини піддаються некрозу з подальшим розвитком запалення [47]. З іншого боку, деякі дослідження свідчать про те, що пригнічення апоптозу сприяє покращенню ремоделювання шлуночків та їхньої скоротливої функції після інфаркту, хоча довгострокові наслідки цієї стратегії залишаються невідомими [48–50].

## ВИСНОВКИ

Апоптоз кардіоцитів є провідним фактором ризику розвитку ІХС, особливо в умовах хронічної гіпоксії. Його активація зумовлює прогресування таких патологій, як інфаркт міокарда та серцева недостатність. Запобігання апоптозу може включати як блокування його сигнальних шляхів, так і регуляцію факторів, що впливають на цей процес. Оскільки апоптоз є контрольованим механізмом клітинної загибелі, його регуляція відкриває нові можливості для терапії. Вивчення взаємодії між проапоптотичними й антиапоптотичними факторами має важливе значення для прогнозування перебігу захворювання та вибору ефективних лікувальних стратегій. Максимальна ефективність антиапоптотичної терапії спостерігається на ранніх етапах патологічного процесу, тоді як на пізніх стадіях її вплив є обмеженим.

Таким чином, дослідження механізмів апоптозу та його регуляції залишається одним із перспективних напрямків сучасної медицини, що може сприяти розробці нових методів лікування ІХС.

## Відомості про авторів

**Гринів Олена Іллівна** – Івано-Франківський національний медичний університет; тел.: (095) 894-29-70. *E-mail:* ms.gryniv@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9998-6775

**Романуха Вікторія Василівна** – Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail:* vromanuha@gmail.com

ORCID: 0009-0006-0036-0729

**Рудник Вікторія Тарасівна** – Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail:* vikysja6@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2582-8544

**Баріла Надія Іванівна** – Івано-Франківський національний медичний університет. *E-mail:* nbaryla@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-7744-2427

## Information about the authors

**Hryniv Olena I.** – Ivano-Frankivsk National Medical University; tel.: (095) 894-29-70. *E-mail:* ms.gryniv@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9998-6775

**Romanukha Viktoriia V.** – Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail:* vromanuha@gmail.com

ORCID: 0009-0006-0036-0729

**Rudnyk Viktoriia T.** – Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail:* vikysja6@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2582-8544

**Baryla Nadiia I.** – Ivano-Frankivsk National Medical University. *E-mail:* nbaryla@ifnmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-7744-2427

## ПОСИЛАННЯ

- Hrebenyk MV, Honcharuk VV. Specifics of myocardial remodeling in patients with atrial fibrillation and associated arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Achiev Clin Experimental Med.* 2022;(1):75-80. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12822.
- Zhang G, Dong D, Wan X, Zhang Y. Cardiomyocyte death in sepsis: Mechanisms and regulation (Review). *Mol Med Rep.* 2022;26(2):257. doi: 10.3892/mmr.2022.12773.
- Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease. *J Transl Med.* 2017;15(1):87. doi: 10.1186/s12967-017-1191-y.
- Sheng SY, Li JM, Hu XY, Wang Y. Regulated cell death pathways in cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(8):1521-35. doi: 10.1038/s41401-023-01068-9.
- Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals – A review. *Braz J Biol.* 2021;81(4):1133-43. doi: 10.1590/1519-6984.228437.
- Huang X, Wang J. miR-1 Mediated AMPK Pathway on Cardiomyocyte Apoptosis in Hypertensive Rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2022;68(7):135-40. doi: 10.14715/cmb/2022.68.7.22.
- Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: Disease message and therapeutic target potentials. *Biosci Rep.* 2019;39(1):BSR20180992. doi: 10.1042/BSR20180992.
- Dong Y, Chen H, Gao J, Liu Y, Li J, Wang J. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;136:27-41. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001.
- Alarco W. Diabetes and Heart Failure. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc.* 2020;1(1):6-14. doi: 10.47487/apcycc.v1i1.5.
- Romanukha W, Hryniv OI. Influence of micronutrient deficiency and dietary habits on the immune response and intestinal microbiocenosis in patients with inflammatory bowel disease. *Rep Vinnytsia National Med Uni.* 2024;28(3):520-3. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-23.
- Chen ZS, Yu MM, Wang K, Meng XL, Liu YC, Shou ST, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit cardiomyocyte apoptosis and attenuate sepsis-induced cardiomyopathy. *Nutrition.* 2023;106:111886. doi: 10.1016/j.nut.2022.111886.
- Romanukha W, Hryniv OI, Nyschchuk-Oliinyk NB, Malinina NR. Rationale for the use of canagliflozin in the treatment of patients with diabetes mellitus. *Probl Endocrine Pathol.* 2024;81(3):68-75. doi: 10.21856/j-PEP.2024.3.09.
- Lu X, Yang B, Qi R, Xie Q, Li T, Yang J, et al. Targeting WWP1 ameliorates cardiac ischemic injury by suppressing KLF15-ubiquitination mediated myocardial inflammation. *Theranostics.* 2023;13(1):417-37. doi: 10.7150/tno.77694.
- Ministry of Health of Ukraine. Cardiovascular diseases: Risk factors and prevention [Internet]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/health/zahvorjuvannja-sercevo-sudinnoi-sistemi-faktori-riziku-ta-profilaktika>.
- Song Y, Ren X, Gao F, Li F, Zhou J, Chen J, et al. LINC01588 regulates WWP2-mediated cardiomyocyte injury by interacting with HNRNPL. *Environ Toxicol.* 2022;37(7):1629-41. doi: 10.1002/tox.23512.
- Sun T, Dong C, Xiong S. Cardiomyocyte-derived HMGB1 takes a protective role in CVB3-induced viral myocarditis via inhibiting cardiac apoptosis. *Immunol Cell Biol.* 2023;101(8):735-45. doi: 10.1111/imcb.12660.

17. Shi H, Yu Y, Liu X, Yu Y, Li M, Wang Y, et al. Inhibition of calpain reduces cell apoptosis by suppressing mitochondrial fission in acute viral myocarditis. *Cell Biol Toxicol*. 2022;38(3):487-504. doi: 10.1007/s10565-021-09634-9.
18. Yang Y, Li W, You B, Zhou C. Advances in cell death mechanisms involved in viral myocarditis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:968752. doi: 10.3389/fcvm.2022.968752.
19. Yu K, Zhou L, Wang Y, Yu C, Wang Z, Liu H, et al. Mechanisms and therapeutic strategies of viral myocarditis targeting autophagy. *Front Pharmacol*. 2022;13:843103. doi: 10.3389/fphar.2022.843103.
20. Hryniv O. Chest pain: A review of modern first aid principles and approaches. *Health Educ*. 2023;(3):10-6. doi: 10.32782/health-2023.3.2.
21. Xia B, Ding J, Li Q, Zheng K, Wu J, Huang C, et al. Loganin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by modulating oxidative stress and cellular apoptosis via activation of JAK2/STAT3 signaling. *Int J Cardiol*. 2024;395:131426. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131426.
22. Jghef MM, Boukholda K, Chtourou Y, Fiebich BL, Kebieche M, Soulimani R, et al. Punicalagin attenuates myocardial oxidative damage, inflammation, and apoptosis in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: Biochemical, immunohistochemical, and in silico molecular docking studies. *Chem Biol Interact*. 2023;385:110745. doi: 10.1016/j.cbi.2023.110745.
23. Ergene S, Hemsinli D, Karakisi SO, Tmkaya L, Mercantepe T, Yilmaz A, et al. Resveratrol Attenuates Degeneration and Apoptosis of Cardiomyocytes Induced by Aortic Clamping. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2023;38(6):e20230224. doi: 10.21470/1678-9741-2023-0224.
24. Li J, Wang H, Chen L, Zhong J, Wang J, Xiao J. Ischemia-reperfusion injury in human AC16 cardiomyocytes is modulated by AXIN1 depending on c-Myc regulation. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(10):4844-50. doi: 10.1097/MS9.0000000000001139.
25. Holt A, Strange JE, Nouravesh N, Nielsen SK, Malik ME, Schjerning AM, et al. Heart failure following anti-inflammatory medications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(15):1459-70. doi: 10.1016/j.jacc.2023.02.027.
26. Fang Z, Lee H, Liu J, Wong KA, Brown LM, Li X, et al. Complement C3 reduces apoptosis via interaction with the intrinsic apoptotic pathway. *Cells*. 2023;12(18):2282. doi: 10.3390/cells12182282.
27. Xiang Q, Yi X, Zhu XH, Wei X, Jiang DS. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;35(3):219-34. doi: 10.1016/j.tem.2023.10.010.
28. Xing Y, Gao Z, Bai Y, Wang W, Chen C, Zheng Y, et al. Golgi protein 73 promotes LPS-Induced Cardiac dysfunction via mediating myocardial apoptosis and autophagy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2024;83(1):116-25. doi: 10.1097/FJC.0000000000001487.
29. Kok CY, MacLean LM, Rao R, Tsurusaki S, Kizana E. Promoter optimization circumvents Bcl-2 transgene-mediated suppression of lentiviral vector production. *Biomolecules*. 2023;13(9):1397. doi: 10.3390/biom13091397.
30. Zhang Y, Zhan B, Hu Y, Chen S, Zhang Q. Sevoflurane inhibits the apoptosis of hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocytes via regulating miR-27a-3p-mediated autophagy. *J Pharm Pharmacol*. 2021;73(11):1470-79. doi: 10.1093/jpp/rgab111.
31. Tong M, Zablocki D, Sadoshima J. The role of Drp1 in mitophagy and cell death in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;142:138-45. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.015.
32. Ramos H, Altieri M. Cirrhotic cardiomyopathy – Clinically fact or academic curiosity? Review: Part 1: definition, epidemiology, pathology and clinical manifestations. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2024;81(1):178-95. doi: 10.31053/1853.0605.v81.n1.44416.
33. Chan GH-H, Chan E, Kwok CT-K, Leung GP-H, Lee SM-Y, Seto S-W. The role of p53 in the alternation of vascular functions. *Front Pharmacol*. 2022;13:981152. doi: 10.3389/fphar.2022.981152.
34. Ren D, Li F, Gao A, Cao Q, Liu Y, Zhang J. Hypoxia-induced apoptosis of cardiomyocytes is restricted by ginkgolide B-downregulated microRNA-29. *Cell Cycle*. 2020;19(10):1067-76. doi: 10.1080/15384101.2020.1731651.
35. Yang H, He X, Wang C, Zhang L, Yu J, Wang K. Knockdown of TUG 1 suppresses hypoxia-induced apoptosis of cardiomyocytes by up-regulating miR-133a. *Arch Biochem Biophys*. 2020;681:108262. doi: 10.1016/j.abb.2020.108262.
36. Chai Q, Miao J, Liu M, Zhang Z, Meng Z, Wu W. Knockdown of SGLT1 prevents the apoptosis of cardiomyocytes induced by glucose fluctuation via relieving oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Biochem Cell Biol*. 2021;99(3):356-63. doi: 10.1139/bcb-2020-0491.
37. Zhou F, Feng T, Lu X, Wang H, Chen Y, Zhang Q, et al. Interleukin 35 protects cardiomyocytes following ischemia/reperfusion-induced apoptosis via activation of mitochondrial STAT3. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2021;53(4):410-8. doi: 10.1093/abbs/gmab007.
38. Bai B, Zeng G, Chen R, Ai Y, Qiang H. Upregulation of iASPP ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and oxidative stress in cardiomyocytes by upregulating Nrf2 signaling. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(3):e22686. doi: 10.1002/jbt.22686.
39. Han M, Chen XC, Sun MH, Gai MT, Yang YN, Gao XM, et al. Overexpression of Ikb $\alpha$  in cardiomyocytes alleviates hydrogen peroxide-induced apoptosis and autophagy by inhibiting NF- $\kappa$ B activation. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):150. doi: 10.1186/s12944-020-01327-2.
40. Huang P, Yang D, Yu L, Shi Y. Downregulation of lncRNA ZFAS1 protects H9c2 cardiomyocytes from ischemia/reperfusion-induced apoptosis via the miR-590-3p/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2020;22(3):2300-06. doi: 10.3892/mmr.2020.11340.
41. Li Q, Yang J, Zhang J, Liu XW, Yang CJ, Fan ZX, et al. Inhibition of microRNA-327 ameliorates ischemia/reperfusion injury-induced cardiomyocytes apoptosis through targeting apoptosis repressor with caspase recruitment domain. *J Cell Physiol*. 2020;235(4):3753-67. doi: 10.1002/jcp.29270.
42. Liu C, Lu D, You J, Lu Y, Sun J, Pan J, et al. Efficacy of water fraction from *Dioscorea cirrhosa* on oxidative stress and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes induced by H2O2. *J Tradit Chin Med*. 2021;41(1):51-8. doi: 10.19852/j.cnki.jtcm.2021.01.007.
43. Wen Z, Mai Z, Zhu X, Wu T, Chen Y, Geng D, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate cardiomyocyte apoptosis in hypoxic conditions through microRNA144 by targeting the PTEN/AKT pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):36. doi: 10.1186/s13287-020-1563-8.
44. Wu H, Zhu H, Zhuang Y, Zhang J, Ding X, Zhan L, et al. LncRNA ACART protects cardiomyocytes from apoptosis by activating PPAR- $\gamma$ /Bcl-2 pathway. *J Cell Mol Med*. 2020;24(1):737-46. doi: 10.1111/jcmm.14781.
45. Zhang B, Mao S, Liu X, Li S, Zhou H, Gu Y, et al. MiR-125b inhibits cardiomyocyte apoptosis by targeting BAK1 in heart failure. *Mol Med*. 2021;27(1):72. doi: 10.1186/s10020-021-00328-w.
46. Wang Y, Jiang Y, Sun X, Shen X, Wang H, Dong C, et al. Downregulation of miR-200a protects cardiomyocyte against apoptosis. *Biomed Pharmacother*. 2020;123:109303. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109303.
47. Wei L, Zhou Q, Tian H, Su Y, Fu GH, Sun T. Integrin  $\beta$ 3 promotes cardiomyocyte proliferation and attenuates hypoxia-induced apoptosis via regulating the PTEN/Akt/mTOR and ERK1/2 pathways. *Int J Biol Sci*. 2020;16(4):644-54. doi: 10.7150/ijbs.39414.
48. Bennett MR. Apoptosis in the cardiovascular system. *Heart*. 2002;87(5):480-7. doi: 10.1136/heart.87.5.480.
49. Zhou L, He M, Li X, Lin E, Wang Y, Wei H, et al. Molecular mechanism of aluminum-induced oxidative damage and apoptosis in rat cardiomyocytes. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(1):308-17. doi: 10.1007/s12011-021-02646-w.
50. Chen L, Li S, Zhu J, You A, Huang X, Yi X, et al. Mangiferin prevents myocardial infarction-induced apoptosis and heart failure in mice by activating the Sirt1/FoxO3a pathway. *J Cell Mol Med*. 2021;25(6):2944-55. doi: 10.1111/jcmm.16329.

Стаття надійшла до редакції 24.01.2025. – Дата першого рішення 29.01.2025. – Стаття подана до друку 03.03.2025

# Перспективне фармацевтичне консультування при лікуванні тривожно-депресивних розладів (Огляд літератури)

К. С. Гоштинар, М. В. Хайтович

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

Психічні розлади, які уражають близько 450 млн осіб у всьому світі, асоціюються з низкою коморбідних патологічних станів, збільшенням витрат на лікування та посиленням використанням ресурсів систем охорони здоров'я. Ще до повномасштабної війни 30% українців відзначали щонайменше один епізод психічних розладів протягом життя, але у наш час ситуацію істотно погіршив травматичний досвід воєнних дій.

У XXI ст. ключовими учасниками менеджменту пацієнтів із тривожно-депресивними розладами стали клінічні фармацевти, які можуть виконувати скринінг цих розладів; проводити моніторинг лікування хворих з уже встановленим діагнозом; виявляти осіб із ліко-пов'язаними проблемами (ЛПП).

Успіх моніторингу лікування та скринінгу суїцидальних намірів, проведеного клінічними фармацевтами, підтверджено у низці досліджень. Фармацевти виявляли неприхильність до застосування антидепресантів, побічні ефекти лікування та інші ЛПП, і після схвалення лікарем-куратором усували їх та організовували спостереження за пацієнтом. Запропоновано різні моделі участі клінічного фармацевта у веденні хворих із тривожно-депресивними розладами (створення ресурсного центру при аптеці, працевлаштування фармацевта на повну зайнятість при психіатричному стаціонарі, формування системи дистанційних телемедичних консультацій клінічних фармацевтів тощо). Комплексна медична допомога за участю клінічного фармацевта характеризується фармакоекономічною доцільністю, що важливо для умов сучасної України.

**Висновки.** Враховуючи значну завантаженість вітчизняних лікарів первинної ланки та високу поширеність психічних розладів в умовах війни, в Україні різко зросла потреба в тісній співпраці лікарів із клінічними фармацевтами. Така взаємодія здатна покращити прихильність пацієнтів психіатричного профілю до лікування, зменшити кількість ЛПП, підвищити ймовірність досягнення терапевтичних цілей та знизити сумарні витрати на лікування.

**Ключові слова:** тривожно-депресивні розлади, клінічні фармацевти, ліко-пов'язані проблеми.

## Prospective pharmaceutical counseling in the management of anxiety and depressive disorders (Literature review)

K. S. Hoshtynar, M. V. Khaitovych

Mental disorders, which affect approximately 450 million individuals worldwide, are associated with a range of comorbid pathological conditions, increased healthcare costs, and increased use of healthcare resources. Even before the onset of full-scale war, 30% of Ukrainians reported experiencing at least one episode of a mental disorder during their lifetime. However, in our time the situation has been significantly worsened by the traumatic experience of military activity.

In the 21st century, clinical pharmacists have emerged as key participants in the management of patients with anxiety and depressive disorders. Their roles include screening for such disorders; monitoring the treatment of patients with established diagnoses; identifying individuals experiencing drug-related problems (DRP).

The effectiveness of treatment monitoring and the screening of suicidal ideations conducted by clinical pharmacists has been confirmed in numerous studies. Pharmacists showed aversion to the use of antidepressants, side effects of treatment and other DRP, after approval by the supervising physician, they eliminated them, and also organized patient monitoring. Various models of clinical pharmacist participation in the management of patients with anxiety and depressive disorders were proposed (creation of a resource center at the pharmacy, full-time employment of a pharmacist at a psychiatric hospital, formation of a system of remote telemedical consultations of clinical pharmacists, etc.). Comprehensive medical care with the participation of a clinical pharmacist is characterized by pharmacoeconomic feasibility, which is important for the conditions of modern Ukraine.

**Conclusions.** Given the considerable workload of primary care physicians and the high prevalence of mental health disorders in war conditions, Ukraine is experiencing an urgent need for closer collaboration between physicians and clinical pharmacists. Such interaction can improve psychiatric patient adherence to treatment, reduce DRP, increase the likelihood of achieving therapeutic goals, and reduce overall treatment costs.

**Keywords:** anxiety-depressive disorders, clinical pharmacists, medication-related problems.

Психічні розлади становлять вагому глобальну загрозу, оскільки значна частка населення світу не може отримати навіть базову медичну допомогу у зв'язку з відсутністю або незадовільним функціонуванням системи охорони психічного здоров'я. Психопатології уражають близько 450 млн осіб у всьому світі,

становлячи 13% загальносвітового тягаря хвороб. При цьому очікується, що до 2030 р. цей показник зросте до 15%. Розлади психічного здоров'я асоціюються з низкою коморбідних патологічних станів, збільшенням витрат на лікування та посиленням використанням ресурсів систем охорони здоров'я [1–4].

Ще до повномасштабної війни близько 30% українців відзначало щонайменше один епізод психічних розладів протягом життя [5], а у 2019 р. поширеність депресивних розладів в Україні достовірно перевищувала показник Європейського Союзу (5,2 проти 4,6% відповідно) [6]. У наш час ситуацію істотно погіршив травматичний досвід військових дій, який несприятливо вплинув на всіх громадян України від раннього дитячого до старечого віку. Такі події, як смерть близьких або втрата контакту з ними (зокрема через «травму свідка»), перебування під окупацією, руйнування житла й інфраструктурних об'єктів, вимушене переміщення (всередині країни чи за її межами), роз'єднання сімей, фінансові труднощі та погіршення доступу до медичної допомоги тощо, призвели до глибокої кризи психічного здоров'я [7–9].

За даними опитування, станом на 2023 р. депресію відзначали 46,5% респондентів з України, тривожність – 46,3%, стрес – 28,6%. Водночас понад 50% учасників цього опитування не зверталися по психіатричну/психологічну допомогу [10]. Аналіз даних 7 національно репрезентативних вибірок (n = 14 140) виявив, що повномасштабна війна призвела до різкого зростання частки осіб, які відзначають суїцидальні думки (з 0,55% у грудні 2021 р. до 1,70% у липні 2022 р.). Поширеність відчуття безпомічності зросла майже утричі: з 6,55% у грудні 2021 р. до 17,10% у липні 2022 р. Автори зауважують, що поширеність зазначених маркерів психічних порушень продовжуватиме підвищуватися паралельно до збільшення тривалості війни. Слід зауважити, що психічні розлади не лише суттєво впливають на загальний тягар хвороб, а й сповільнюють економічне та соціальне відновлення країни після війни [11], що обумовлює важливість невідкладного вивчення цього питання.

Унаслідок різкого посилення стресового навантаження в Україні стрімко зросло призначення антидепресантів. Так, Т. С. Негода й Ж. М. Полова (2024) проаналізували медичні картки вітчизняних пацієнтів і провели опитування фармацевтів та психіатрів із цього питання. Науковиці виявили, що для лікування асоційованих із війною психічних розладів переважно призначають антидепресанти, представлені 18 міжнародними непатентованими найменуваннями та 37 брендовими назвами. Найчастіше призначали сертралін у дозі 50 мг/добу; також зросла частота застосування амітриптиліну та есциталопраму [12].

Психічні розлади часто співіснують із різноманітними соматичними хворобами. Так, за даними масштабного мультинаціонального дослідження СОМЕТ-G (2024; n = 54 826), від 1/3 до 2/3 пацієнтів з основним діагнозом соматичного профілю мали той чи інший психічний коморбідний стан. Найчастіше розлади супроводжували неврологічні та аутоімунні хвороби. Наявність біполярних розладів, психозів, депресії асоціювалася з більш раннім (на 15–20 років) розвитком соматичної мультиморбідності, інвалідизації, смерті. Такі тенденції призводять до збільшення сумарного тягара симптомів і функціональних розладів, зниження якості життя, зростання витрат на лікування, особливо в осіб похилого віку [13]. Крім того, коморбідність ускладнює вибір оптимального лікування. Для усунення цієї проблеми запропоновано призначати для кож-

ного коморбідного пацієнта куратора лікування, який буде налагоджувати та координувати комунікацію між різними вузькими спеціалістами з метою запобігання подвійним або суперечливим призначенням, розвитку міжлікарських взаємодій, контролю побічних явищ і підвищення прихильності до лікування. Роль куратора може виконувати соціальний працівник, психолог, лікар первинної ланки, клінічний фармацевт [14].

Слід зауважити, що в Україні досі побутує активна стигматизація осіб із психічними розладами. Крім того, Україна успадкувала радянську систему медичної допомоги при психічних розладах, характеристиками якої є надмірна кількість стаціонарних закладів психіатричного профілю та крайня недостатність наближених до пацієнта громадських служб психічного здоров'я [15, 16]. Натомість у другій половині ХХ ст. у багатьох країнах світу відбулася зміна парадигми лікування пацієнтів із психічними розладами. Ця зміна, яка передбачала перехід від стаціонарного лікування до амбулаторного, створила потребу у функціонуванні мультидисциплінарних команд для покращення лікування таких хворих і поглибила доцільність співпраці лікарів-клініцистів із фармацевтами, покликаними оптимізувати фармакотерапію. Роль клінічних фармацевтів значно зросла у ХХІ ст., коли вони стали ключовими учасниками менеджменту як амбулаторних, так і стаціонарних пацієнтів [17]. У масштабному метааналізі (298 досліджень) виявлено, що залучення до ведення хворих клінічних фармацевтів справляє позитивний вплив на контроль таких важливих показників, як глікований гемоглобін, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, артеріальний тиск, а також достовірно зменшує кількість побічних ефектів і покращує якість життя пацієнтів [18]. Що стосується психіатрії, у цій галузі робота клінічного фармацевта відіграє роль об'єднуючої ланки між пацієнтами й лікарями, забезпечуючи достатньо частий моніторинг, регулярне спостереження та оцінювання стану [19].

Загалом недостатня кількість і висока завантаженість фахівців із психічного здоров'я, а також регіональні відмінності в доступності психіатричної медичної допомоги значно утруднюють лікування пацієнтів із тривожно-депресивними розладами. У зв'язку з цим важливо, щоб усі професіонали в галузі охорони здоров'я докладали зусиль до зменшення тягара психічних розладів, зокрема тривожності та депресії. Раннє виявлення тривожно-депресивних розладів у процесі скринінгу та моніторинг ефективності й безпеки лікування дають змогу покращити наслідки для пацієнтів [20]. На думку експертів Міжнародної фармацевтичної федерації, фармацевти можуть сприяти підтримці психічного здоров'я та добробуту пацієнтів і запобігати розвитку психічних розладів. Завдяки доступності для пацієнтів фармацевти можуть:

- виявляти осіб, які, ймовірно, мають психічні патологічні стани;
- проводити скринінг для виявлення тих пацієнтів, які потребують подальшого оцінювання або спостереження лікаря;
- проводити моніторинг лікування хворих з уже встановленим діагнозом [21].

За рекомендаціями Національного інституту вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE,

2016), протягом 2 тиж. після призначення або підвищення дози антидепресантів слід спостерігати за пацієнтом із метою зменшення ймовірності передчасного припинення лікування або суїцидальних намірів [22]. Однак лікарі первинної ланки та їхній допоміжний персонал перевантажені завданнями клінічної та адміністративної зон відповідальності, тому часові обмеження і відсутність систематизації процесу спостереження залишаються суттєвою перешкодою на шляху до належного нагляду за пацієнтом із тривожно-депресивними розладами на первинній ланці медичної допомоги. Телемоніторинг, який проводить фармацевт, здатен усунути цю перешкоду. У ретроспективному обсерваційному дослідженні за участю 380 дорослих пацієнтів із депресією клінічні фармацевти отримували електронні картки хворих, яким було призначено антидепресанти, і зв'язувалися з ними телефоном протягом 2 тиж. після початку лікування, ставлячи питання щодо прихильності до рекомендацій лікаря загальної практики, наявності побічних ефектів і появи суїцидальних намірів. Залежно від відповідей, клінічний фармацевт підтверджував доцільність продовження стартового плану лікування, рекомендував змінити фармакотерапію (препарат, дозу або час приймання) чи використовував шкалу скринінгу суїцидальних намірів P4 Suicidality Screener. Ця шкала дозволяє не лише визначити ризик суїциду, а й запропонувати оптимальну для певного пацієнта тактику дій (звернення до сімейного лікаря, обговорення цього питання з членами сім'ї, консультація фахівця гарячої лінії з питань суїциду). Підсумки розмови в електронному форматі та запит на зміну призначеного препарату надсилали сімейному лікарю. У зазначеному дослідженні фармацевтам удалося успішно зв'язатися з 68% пацієнтів. Неприхильність до застосування антидепресантів було зафіксовано в 19% учасників, побічні ефекти (найчастіше нестабільність настрою, розлади сну, нудота/блювання) – у 27%, а суїцидальні наміри – у 4%. Більшість пацієнтів, в яких було виявлено проблеми, асоційовані з лікуванням депресії, не зверталися для розв'язання цих проблем до свого сімейного лікаря, натомість проведення такого моніторингу допомогло своєчасно донести важливу інформацію лікарям загальної практики. На думку авторів, проведення клінічними фармацевтами телемоніторингу терапії антидепресантами є цінним альтернативним методом контролю стану пацієнтів після призначення антидепресантів або підвищення їхньої дози. Подібні заходи дають змогу оптимізувати прихильність до лікування, зменшити тягар побічних ефектів і мінімізувати ризик суїцидів, водночас не підвищуючи навантаження на працівників первинної ланки медичної допомоги [23].

Крім того, залучення до процесу лікування клінічних фармацевтів, добре обізнаних з особливостями призначених препаратів, може допомогти зменшити ймовірність ліко-пов'язаних проблем (ЛПП), які являють собою випадки або ситуації, асоційовані з медикаментозним лікуванням, що реально або потенційно перешкоджає результатам медичної допомоги [24]. Для класифікації ЛПП запропоновано низку систем, найчастіше з яких в Європі застосовуються системи PI Doc та Westerlund, а PCNE, DOCUMENT та GSASA використовуються рідше [25]. ЛПП поділяють на вісім ти-

пів: неліковані патологічні стани (потреба в додатковій фармакотерапії), занадто низькі або надлишково високі дози, зайві препарати, неможливість отримати необхідні ліки, невідповідний вибір препаратів, міжлікарські взаємодії та небажані побічні явища [26]. Деякі автори пропонують поділяти ЛПП на два домени: пов'язані з ефективністю препаратів та зумовлені побічними ефектами [27]. Залежно від обраної класифікації ЛПП, їхня поширеність у популяції дослідження може становити від 30 до 70%. Різні дослідники називають різноманітні групи препаратів, що найчастіше викликають ЛПП. Зокрема, цю здатність часто документують для вітамінів, антибіотиків, варфарину, дигоксину, нестероїдних протизапальних препаратів, кортикостероїдів та антидепресантів. Предикторами й факторами ризику ЛПП є стаціонарне лікування, велика кількість призначених медикаментів, ожиріння, наявність алергій, ниркова недостатність, похилий вік і жіноча стать [27, 28].

Вагому роль фармацевтів у запобіганні ЛПП доводить ціла низка різнопланових наукових робіт. Так, у рандомізованому клінічному дослідженні пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії було поділено на дві групи: у групі втручання клінічні фармацевти контролювали стан хворих через 90 та 180 днів після виписування та за потреби надавали рекомендації щодо корекції лікування, натомість група контролю обмежувалася рекомендаціями, наданими лікарем стаціонару при виписуванні. Ті чи інші ЛПП, пов'язані переважно з вибором препарату чи дози, виникли у 84% загальної популяції дослідження. У групі втручання клінічні фармацевти надали рекомендації щодо 91,5% ЛПП, більшість із яких (94,7%) отримали схвалення лікаря-куратора. За даними контролю, через 90 днів кровотеча розвинулася в 16,6% осіб групи контролю та в жодного пацієнта групи втручання, а через 180 днів – у 33,3 та 16,6% відповідно. Таким чином, включення клінічного фармацевта до лікування сприятливо впливає на результати для пацієнта [29].

У дослідженні за участю 914 пацієнтів із хронічною хворобою нирок було зафіксовано 463 ЛПП в 420 (45,95%) пацієнтів, що приблизно відповідає 0,51 ЛПП на одну особу. Найвища частка ЛПП (43,84%) стосувалася безпеки лікування; подібну частку становили ЛПП, асоційовані з ефективністю фармакотерапії (43,20%). З наданих клінічними фармацевтами рекомендацій у життя було втілено 85,53%, що призвело до повного усунення 84,23% ЛПП. Після втручання фармацевта частка пацієнтів із ЛПП знизилась до 7,77%, що відповідає в середньому 0,08 випадку на одну особу [30]. В іншому дослідженні за участю пацієнтів із неврологічними розладами серед ЛПП домінували міжлікарські взаємодії (83%), а середня кількість ЛПП на одного хворого становила 1,75. Лікарі-куратори схвалили 89,87% фармацевтичних втручань, модифікувавши терапію, що призвело до зменшення кількості ЛПП [31].

Своєчасне виявлення ЛПП є особливо важливим при менеджменті тривожно-депресивних розладів, тому протягом останніх кількох деkad зростає потреба у клінічних фармакологах, обізнаних із психотропними препаратами. Роль таких фахівців полягає в моніторингу лікування ін'єкційними препаратами тривалої дії, незалежному призначенні фармакологічних засобів, контролі ведення па-

Приклади втручань клінічного фармацевта

№	Проблема	Втручання клінічного фармацевта
1	Пацієнт страждав на хронічне безсоння та депресію й одночасно приймав 2 препарати (золпідем 10 мг/добу та темазепам 30 мг/добу)	Відміна темазепаму, призначення міртазепіну в дозі 15 мг/добу
2	Пацієнт одночасно приймав флувоксамін, сертралін і венлафаксин (небезпеки: підвищений ризик побічних ефектів, потенціал міжлікарських взаємодій, серотоніновий синдром)	Узгоджена з лікарем поступова відміна одного антидепресанту з потенційним припиненням ще одного
3	Резистентна депресія з перевищенням максимальної дози міртазепіну (60 мг/добу при дозволених 45 мг/добу)	Зменшення дози до 45 мг/добу
4	Поеднання пароксетину 20 мг/добу з лінезолідом 600 мг/добу (небезпека: розвиток серотонінового синдрому)	Призупинення застосування пароксетину на час антибіотикотерапії інфекції сечових шляхів лінезолідом (7 днів)
5	Розвиток шлуночкової тахікардії та подовження інтервалу Q–T в пацієнта з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором, який отримує есциталопрам	Заміна есциталопраму на сертралін
6	Одночасне застосування препаратів звירוбою та есциталопраму зі зменшенням ефективності останнього в пацієнта з легкою депресією	Відміна есциталопраму
7	Приймання під час лактації флуоксетину, який виділяється в грудне молоко	Перехід із флуоксетину на сертралін
8	Жінка, яка приймала пароксетин, завагітніла	Заміна пароксетину на сертралін
9	Поява нудоти, блювання, діареї, головного болю, тремору та розладів сну на тлі різкої відміни есциталопраму	Пояснення особливостей відміни антидепресантів, призначення повторного застосування есциталопраму в малій дозі (5 мг/добу) з ретельним моніторингом симптомів

цієнтів із хронічними психічними хворобами, проведенні особистих консультацій, забезпечення освітньої підтримки психічного здоров'я тощо. Також фармацевти є ключовою ланкою медичної допомоги при психічних розладах завдяки їхній глибокій обізнаності щодо потенційних побічних ефектів та ускладнень застосування відповідних ліків. Кілька прикладів корекції ЛПП клінічними фармацевтами в пацієнтів із депресією наведено в таблиці [32].

Окрім роботи з ЛПП, фармацевти успішно здійснюють скринінг та оцінювання стану пацієнтів. Так, у португальському обсерваційному та крос-секційному дослідженні (n = 591) клінічні фармацевти проводили скринінгове анкетування пацієнтів за опитувальниками GAD-7 (шкала генералізованого тривожного розладу) та PHQ-9 (шкала загального здоров'я пацієнта). За результатами скринінгу, у 12,1% пацієнтів, в яких не було раніше діагностовано депресію, спостерігалися помірні або навіть тяжкі симптоми цього розладу (оцінка за PHQ-9  $\geq 10$  балів). Недіагностовану тривожність було зафіксовано у близько 18% респондентів.

Скринінг також виявив недостатній контроль тривожності та депресії за допомогою фармакотерапії. У 39,4% осіб із діагностованим тривожним розладом було зафіксовано наявність тривожності за опитувальником GAD-7. Аналогічно, симптоми депресії спостерігалися в 49,5% пацієнтів із діагностованою депресією, які отримували призначене лікування. Ці дані наголошують на важливості моніторингу терапії для покращення її ефективності [20].

У подібному дослідженні, проведеному у США, інтеграція клінічного фармацевта в команду фахівців із лікування психічних розладів вже через 12 тиж. призвела до зниження середньої оцінки пацієнтів за опитувальниками PHQ-9 та GAD-7 на 10 (95% довірчий інтервал (ДІ) [6,2–13,8],  $p < 0,001$ ) та 8 (95% ДІ [3,1–12,9],  $p = 0,006$ ) балів відповідно. Середня прихильність до фармакотерапії на тлі контактів із клінічним фармацевтом становила 82,9% [33]. Аналогічно, шотландське

пілотне дослідження передбачало скерування хворих із психічними розладами сімейним лікарем до клінічного фармацевта, який спеціалізується на такій проблемі. У результаті цього вдалося знизити оцінку за шкалами PHQ-9 та GAD-7 на 50% у 45,3% пацієнтів. Автори дійшли висновку, що клінічні фармацевти можуть надавати високоякісну допомогу пацієнтам із помірно тяжкою та тяжкою тривожністю й депресією, і що таку модель доцільно впроваджувати в загальну практику [34].

У деяких провінціях Канади запроваджено програму Bloom Program (рис. 1), яка передбачає активну роль клінічного фармацевта у веденні пацієнтів із психічними хворобами [35].

Аналіз електронних карток пацієнтів програми виявив, що найчастіше до фармацевта зверталися особи з тривожністю (69%), депресією (62%) та розладами сну (35%). Також нерідко зустрічалися випадки зловживання психоактивними речовинами (16%), посттравматичний стресовий розлад (15%), біполярний розлад (11%). Коморбідні соматичні захворювання спостерігалися в 57% пацієнтів. Провідною причиною звернення пацієнтів до фармацевта виступала потреба в удосконаленні контролю симптомів і покращення рутинного щоденного функціонального стану. Близько чверті пацієнтів зверталися для контролю побічних ефектів, а 11% – за допомогою в покращенні прихильності до лікування. У програмі з метою спрощення режиму лікування у зв'язку із занепокоєнням щодо призначених медикаментів або для допомоги у відміні певних препаратів, зазвичай седативних і снодійних, взяли участь 20% пацієнтів. Цікаво, що частота візитів була найвищою на початку лікування психотропними засобами, а тривалість візитів із часом зменшувалася. У середньому тривалість контрольного візиту становила 15 хв, однак 13,3% усіх прийомів займали понад 1 год. В абсолютній більшості випадків консультація клінічного фармацевта дозволяла усунути проблему або хоча б покращити ситуацію (рис. 2).



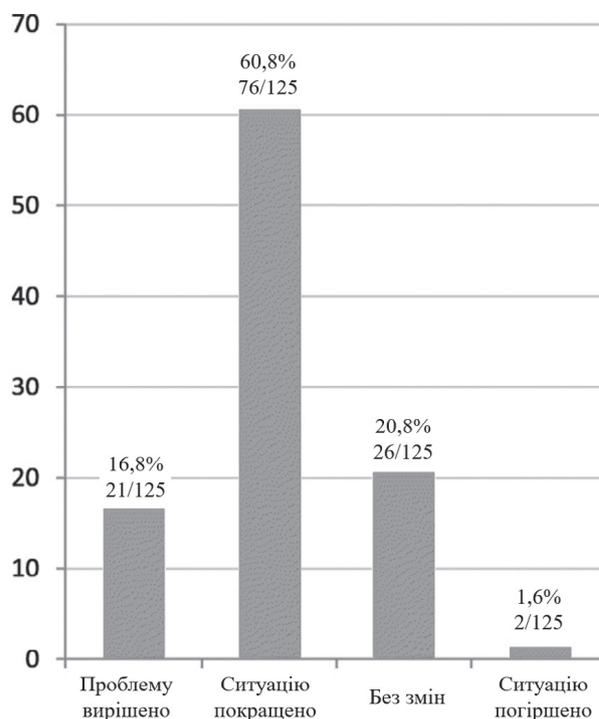
**Рис. 1. Ролі клінічного фармацевта в програмі Bloom Program (Канада) [35]**

Автори окремо наголошують на кількох моментах застосованої програми, зокрема на тому, що:

- фармацевти отримували пропорційне відшкодування за витрачений час;
- зустрічі проводилися в комфортній приватній обстановці під час особистих консультацій [35].

Натомість у цьогорічному дослідженні Al Shakhori та співавт. (2025) продемонстрували, що дистанційні телемедичні консультації клінічних фармацевтів також мають значний успіх у покращенні прихильності до лікування. Найчастішими причинами звернення за телемедичною допомогою фармацевта були: потреба в інформації щодо хвороби/лікування, корекція дози, усунення побічних реакцій [32]. Телемедичні фармацевтичні консультації підтвердили свою успішність і під час пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) [36].

Цікаву модель функціонування клінічного фармацевта детально описують болгарські науковці. На їхню думку, обов'язками фармацевта в комплексному веденні пацієнта є збір специфічної анамнестичної інформації (поточне лікування, дози, режим, наявність алергій, анамнез щеплень, попередній досвід фармакотерапії), аналіз цієї інформації для виявлення ЛПП й визначення ефективності й безпеки призначеного лікування, вивчення прихильності та довготривале спостереження з оцінкою досягнення терапевтичних цілей (рис. 3). Автори також пропонують клінічним фармацевтам приділяти особливу увагу певним групам населення: підліткам, жінкам у післяпологовому періоді, особам похилого віку [37].



**Рис. 2. Результат звернень до фармацевта з певною проблемою**

Іншу систему – модель Айхбергера – застосовують у Німеччині. Вона передбачає працевлаштування клінічного фармацевта на повну зайнятість у психіатричній лікарні. За даними ретроспективного аналізу, найчастішими причинами звернень до фармацевта в разі застосування такої моделі були: вибір належного препарату (31,3%), міжлікарські взаємодії (25,2%), імовірні побічні ефекти (17%) та заміна препарату (12,2%) [38].

У 2023 р. спеціалізована робоча група Європейського товариства клінічних фармацевтів видала детальний коментар щодо участі цих спеціалістів у лікуванні пацієнтів із психічними розладами. Залучення клінічних фармацевтів до співпраці стосовно цих хворих із лікарями первинної ланки та закладами довготривалої медичної допомоги дозволяло зменшити:

- призначення потенційно невідповідних медикаментів на 20–50%;
- сумарну кількість призначених медикаментів на > 10%;
- кількість потенційних міжлікарських взаємодій на 30–79%.

Автори коментаря вказують, що активне впровадження роботи мультидисциплінарних команд за участю фармацевтів утруднюється через нюанси законодавства, локальні особливості клінічної практики, правила відшкодування вартості лікування та відсутність стандартизації психіатричної медичної допомоги. Крім того, спеціалізація «психіатричний фармацевт» існує лише в кількох країнах, наприклад у США, хоча у Великій Британії фармацевти можуть призначати рецептурні психотропні засоби [39].

Систематичний огляд і метааналіз 64 публікацій підтвердив, що залучення клінічного фармацевта до командної роботи з пацієнтами, які мають психічні



**Рис. 3. Обов'язки клінічного фармацевта в комплексному веденні пацієнта**

розлади, достовірно покращує такі показники, як прихильність до лікування, контроль хвороби та частота госпіталізацій [40]. В іншому метааналізі на зазначену тематику наголошено, що фармацевти є доступними для пацієнта спеціалістами та часто володіють високим ступенем довіри хворих, що обумовлює доцільність інтеграції таких фахівців у мультидисциплінарні команди з лікування психічних розладів. Комплексна медична допомога за участю клінічного фармацевта також характеризується фармакоекономічною доцільністю [17], що досить важливо для умов сучасної України.

### ВИСНОВКИ

Психічні розлади є поширеними в усьому світі, і, за прогнозами науковців, їхня поширеність продовжуватиме зростати. Повномасштабна війна спричинила значний несприятливий вплив на стан психічного здоров'я українців, водночас зменшивши загальні потужності системи охорони здоров'я.

Ураховуючи значну завантаженість вітчизняних лікарів первинної ланки клінічними та адміністративними задачами, а також надвисоку поширеність психічних розладів із тенденцією до подальшого зростання, в Україні різко збільшилася потреба в тісній співпраці лікарів та інших фахівців у галузі охорони здоров'я з клінічними фармацевтами. Така взаємодія здатна покращити прихильність пацієнтів психіатричного профілю до лікування, зменшити кількість побічних явищ і ЛПП, підвищити ймовірність досягнення терапевтичних цілей, знизити сумарні витрати на лікування та позитивно вплинути на систему охорони здоров'я загалом внаслідок зменшення навантаження на неї.

Позитивний досвід інших країн (США, Канади, Великої Британії, Болгарії, Німеччини тощо) свідчить про значні переваги інтеграції клінічного фармацевта в мультидисциплінарну команду з ведення пацієнтів із тривожно-депресивними розладами.

### Інформація про авторів

**Гоштиняр Катерина Сергіївна** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (093) 775-50-57. *E-mail: Kateryna.hoshtynar@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-6516-4522

**Хайтович Микола Валентинович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 352-17-86. *E-mail: nik3061@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6412-3243

### Information about the authors

**Hoshtynar Kateryna S.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (093) 775-50-57. *E-mail: Kateryna.hoshtynar@gmail.com*

ORCID: 0009-0000-6516-4522

**Khaitovych Mykola V.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 352-17-86. *E-mail: nik3061@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6412-3243

## ПОСИЛАННЯ

- Carbonell Á, Navarro-Pérez JJ, Mestre MV. Challenges and barriers in mental healthcare systems and their impact on the family: A systematic integrative review. *Health Soc Care Community*. 2020;28(5):1366-79. doi: 10.1111/hsc.12968.
- Hui D, Chibli D, Catanzano S. Evaluation of a psychiatric pharmacist consultation service in a multispecialty outpatient clinic. *JACCP*. 2024;7(2):108-14. doi: 10.1002/jac5.1921.
- Rubio-Valera M, Chen TF, O'Reilly CL. New roles for pharmacists in community mental health care: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(10):10967-90. doi: 10.3390/ijerph111010967.
- Kelly DL, Love RC. Psychiatric pharmacist's role in overcoming barriers to clozapine use and improving management. *Ment Health Clin*. 2019;9(2):64-9. doi: 10.9740/mhc.2019.03.064.
- World Bank Group. *Mental health in transition. Assessment and Guidance for Strengthening Integration of Mental Health into Primary Health Care and Community-Based Service Platforms in Ukraine 2017*. Kyiv: World Bank Group; 2017. 132 p.
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *Global Health Data Exchange. GBD Results Tool. Prevalence of depressive disorders (%) in Ukraine and European Union 2019* [Internet]. IHME; 2019. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- Seleznova V, Pinchuk I, Feldman I, Virchenko V, Wang B, Skokauskas N. The battle for mental well-being in Ukraine: Mental health crisis and economic aspects of mental health services in wartime. *Int J Ment Health Syst*. 2023;17(1):28. doi: 10.1186/s13033-023-00598-3.
- Goto R, Guerrero APS, Speranza M, Fung D, Paul C, Skokauskas N. War is a public health emergency. *Lancet*. 2022;399(10332):1302. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00479-2.
- Karatzias T, Shevlin M, Ben-Ezra M, McElroy E, Redican E, Vang ML, et al. War exposure, posttraumatic stress disorder, and complex posttraumatic stress disorder among parents living in Ukraine during the Russian war. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;147(3):276-85. doi: 10.1111/acps.13529.
- Chudzicka-Czupala A, Hapon N, Chiang SK, Żywiołek-Szeja M, Karamushka L, Lee CT, et al. Depression, anxiety and post-traumatic stress during the 2022 Russo-Ukrainian war, a comparison between populations in Poland, Ukraine, and Taiwan. *Sci Rep*. 2023;13(1):3602. doi: 10.1038/s41598-023-28729-3.
- An J, Wang T, Chen B, Oleksienko A, Lin C. Mental health of residents of Ukraine exposed to the Russia-Ukraine conflict. *JAMA Netw Open*. 2025;8(2):e2459318. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.59318.
- Nehoda TS, Polova ZhM. Methodological approaches to the formation of an optimal range of antidepressants for the inpatient treatment of marital law mental disorders. *Health Educ*. 2024;(1):113-20. doi: 10.32782/health-2024.1.15.
- Fountoulakis KN, Karakatsoulis GN, Abraham S, Adorjan K, Ahmed HU, Alarcón RD, et al. Somatic multimorbidity and disability in patients with psychiatric disorders in comparison to the general population: a quasi-epidemiological investigation in 54,826 subjects from 40 countries (COMET-G study). *CNS Spectr*. 2024;29(2):126-49. doi: 10.1017/S1092852924000026.
- Rosenfeld LC, Wang P, Holland J, Ruble M, Parsons T 3rd, Huang H. Care management of comorbid medical and psychiatric illness: A conceptual framework for improving equity of care. *Popul Health Manag*. 2022;25(2):148-56. doi: 10.1089/pop.2021.0366.
- Muijen M, McCulloch A. Reform of mental health services in Eastern Europe and former Soviet republics: progress and challenges since 2005. *BJPsych Int*. 2019;16(1):6-9. doi: 10.1192/bji.2017.34.
- Quirke E, Klymchuk V, Suvalo O, Bakolis I, Thornicroft G. Mental health stigma in Ukraine: Cross-sectional survey. *Glob Ment Health (Camb)*. 2022;8:e11. doi: 10.1017/gmh.2021.9.
- El-Den S, Collins JC, Chen TF, O'Reilly CL. Pharmacists' roles in mental healthcare: Past, present and future. *Pharm Pract (Granada)*. 2021;19(3):2545. doi: 10.18549/PharmPract.2021.3.2545.
- Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: Systematic review and meta-analyses. *Med Care*. 2010;48(10):923-33. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181e57962.
- Vitija A, Amirthalingam A, Soltani A. The impact of digital interventions on medication adherence in paediatric populations with attention deficit hyperactivity disorder, depression, and/or anxiety: A rapid systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2022;(12):4017-27. doi: 10.1016/j.sapharm.2022.07.042.
- Condinho M, Ramalhinho I, Vaz-Velho C, Sinogas C. Mental Health evaluation in community pharmacies: a cross-sectional study. *Pharmacy (Basel)*. 2024;12(3):89. doi: 10.3390/pharmacy12030089.
- International Pharmaceutical Federation (FIP). *Mental Health Care: A Handbook for Pharmacists*. 2022 [Internet]. Netherlands: FIP Practice Transformation Programme on NCDs; 2022. Available from: <https://www.fip.org/file/5212>.
- National Institute for Health and Care Excellence [NICE]. *Depression in adults: recognition and management: Clinical guideline No CG90* [Internet]. NICE; 2009. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>.
- Bhat S, Kroehl ME, Trinkley KE, Chow Z, Heath LJ, Billups SJ, et al. Evaluation of a clinical pharmacist-led multidisciplinary antidepressant telemonitoring service in the primary care setting. *Popul Health Manag*. 2018;21(5):366-72. doi: 10.1089/pop.2017.0144.
- Dagnev EM, Ayalew MB, Alemnew Mekonnen G, Geremew AB, Abdela OA. Drug-related problems and associated factors among adult psychiatric inpatients in Northwest Ethiopia: Multicenter cross-sectional study. *SAGE Open Med*. 2022;10:20503121221112485. doi: 10.1177/20503121221112485.
- Hochhold D, Nørgaard LS, Stewart D, Weidmann AE. Identification, classification, and documentation of drug related problems in community pharmacy practice in Europe: A scoping review. *Int J Clin Pharm*. 2025;47(2):247-69. doi: 10.1007/s11096-024-01834-7.
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533-43.
- Garin N, Sole N, Lucas B, Matas L, Moras D, Rodrigo-Troyano A, et al. Drug related problems in clinical practice: A cross-sectional study on their prevalence, risk factors and associated pharmaceutical interventions. *Sci Rep*. 2021;11(1):883. doi: 10.1038/s41598-020-80560-2.
- Gayathri B, Divasish LE, Soni M, Hup GK, Prasath KH. Drug related problems: A systemic literature review. *Int J Pharm Ther*. 2018;9(1):7-13.
- Ayhan YE, Aksoy M, Abdulrahman Y, Şahin Eröksüz ZS, Vezir D, Mercümeç B, et al. Evaluation of the effect of management of drug-related problems on clinical outcomes of pulmonary embolism outpatients: A randomized controlled trial. *J Clin Med*. 2025;14(4):1202. doi: 10.3390/jcm14041202.
- Zhang S, Zhang GB, Huang P, Ren Y, Lin B, Shao YF, et al. Drug-related problems in hospitalized patients with chronic kidney diseases and clinical pharmacist interventions. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):849. doi: 10.1186/s12877-023-04557-y.
- Jimmy N, Upadhya M, Jaison JM, Sidheque S, Sundaramurthy H, Nemichan-
- dra SC, et al. A clinical pharmacist-led approach on reducing drug related problems among patients with neurological disorders: An interventional study. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2023;11:100302. doi: 10.1016/j.rcsop.2023.100302.
- Al Shakhori M, Arain S, Abdul-salim S, Salim KM, Al Dhamen M, Almutairi S, et al. Effectiveness of a pharmacist-led tele-psychiatric clinic in managing drug-related problems. *J Pharm Policy Pract*. 2025;18(1):2460038. doi: 10.1080/20523211.2025.2460038.
- Harms M, Haas M, Larew J, De-Jongh B. Impact of a mental health clinical pharmacist on a primary care mental health integration team. *Ment Health Clin*. 2018;7(3):101-05. doi: 10.9740/mhc.2017.05.101.
- Buist E, McLelland R, Rushworth GF, Stewart D, Gibson-Smith K, MacLure A, et al. An evaluation of mental health clinical pharmacist independent prescribers within general practice in remote and rural Scotland. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(5):1138-42. doi: 10.1007/s11096-019-00897-1.
- Murphy AL, Gardner DM, Jacobs LM. Patient care activities by community pharmacists in a capitation funding model mental health and addictions program. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):192. doi: 10.1186/s12888-018-1746-3.
- Arain S, Al Shakhori M, Thorakkattil SA, Mohiuddin SI, Al-Ghamdi F. Implementation of pharmacist-led telepsychiatry services: challenges and opportunities in the midst of COVID-19. *J Technol Behav Sci*. 2022;7(4):468-76. doi: 10.1007/s41347-022-00266-2.
- Kamushева M, Ignatova D, Golda A, Skowron A. The potential role of the pharmacist in supporting patients with depression – A literature-based point of view. *Integr Pharm Res Pract*. 2020;9:49-63. doi: 10.2147/IPRP.S239672.
- Hahn M, Ritter C, Roll SC. Validation of pharmacist-physician collaboration in psychiatry: The Eichberger-model'. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1001-04. doi: 10.1007/s11096-018-0664-2.
- Stuhec M, Hahn M, Taskova I, Bayraktar I, Fitzgerald I, Molitschnig L, et al. Clinical pharmacy services in mental health in Europe: A commentary paper of the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Mental Health. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(5):1286-92. doi: 10.1007/s11096-023-01643-4.
- Werremeyer A, Bostwick J, Cobb C, Moore TD, Park SH, Price C, et al. Impact of pharmacists on outcomes for patients with psychiatric or neurologic disorders. *Ment Health Clin*. 2020;10(6):358-80. doi: 10.9740/mhc.2020.11.358.

Стаття надійшла до редакції 26.03.2025. – Дата першого рішення 31.03.2025. – Стаття подана до друку 07.05.2025