

**ОГЛЯД ПОДІЙ XVII КОНФЕРЕНЦІЇ
WONCA, 2025 ТА ДОСВІД УКРАЇНИ**

7

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОНТРАЦЕПЦІЇ
У ПАЦІЄНТІВ З АНТИФОСФОЛІПІДНИМ
СИНДРОМОМ ТА СИСТЕМНИМ
ЧЕРВОНИМ ВОВЧАКОМ:
РЕКОМЕНДАЦІЇ EULAR/ACR**

32

**КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ
У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ
З СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО
АПНОЕ СНУ**

69

**ОБҐРУНТУВАННЯ МОДЕЛІ
ПРОФІЛАКТИКИ ОСТЕОАРТРОЗА
КОЛІННОГО СУГЛОБА**

75

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ,
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
АЛЕРГІЧНОГО ГРИБКОВОГО
РИНОСИНУСИТУ**

120

**АНЕМІЯ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)**

154



СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

4 (114)/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

Наказ від 17.12.2025 № 5184 “Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 17.12.2025”

Підписано до друку 26.12.2025.

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
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

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

Тираж – 8000 прим.
Періодичність видання – 4 номери на рік.

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

Фотовивід і друк

«Наша друкарня» ФОП Симоненко О.І.
Київська обл. м. Бориспіль, вул. Київський шлях, 75, кв. 63.
Тел. +38(067) 172-86-37

© Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, 2025

© ГО «Українська асоціація сімейної медицини», 2025

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

© Professional-Event All Rights Reserved, 2025

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

УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА. ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ FAMILY MEDICINE. EUROPEAN PRACTICES

Всеукраїнський науково-практичний журнал

ПОЧЕСНИЙ ПРЕЗИДЕНТ ВИДАННЯ

О.К. Толстанов – член-кореспондент НАМН України,
доктор мед. наук, професор, президент Української асоціації сімейної медицини,
Заслужений лікар України

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Л.В. Хімюн

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. Мамчиш
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

4 (114)/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

Order dated December 17, 2025 No. 5184 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from December 17, 2025»

Passed for printing 26.12.2025.

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

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

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

E-mail: asprofosvit@gmail.com

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

Circulation – 8000 copies
Periodicity – 4 issues per year

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

Imagesetter and Printing

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

© SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE, 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)
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. Chohey
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

TABLE OF CONTENTS №4 (114)/2025

TOPICAL ISSUES

New vision for primary health care and sustainable development: XVII WONCA World / WONCA Europe Conference 2025 in review and experience of Ukraine
O. K. Tolstanov, L. V. Khimion, O. V. Protsiuk, O. B. Vlasenko7

Modern management of pain relief therapy in Ukraine based on the results of a sociological study on the effectiveness of medical care for military personnel with severe injuries and limb amputations
A. M. Strokan12

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Does interactive training change the attitude of healthcare professionals towards COVID-19 vaccination in the long-term period?

O. V. Ilkov, P. O. Kolesnyk, O. V. Rusanovska, V. V. Chincheva, Ch. Anukam, V. Yu. Voloshyn, I. O. Khramtsova, Yu. Yu. Chomolyak, Yu. S. Sich19

Problems of domestic regulatory and legal regulation of the quality of clinical trials during martial law
I. S. Asaulenko25

Modern approaches to contraception in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: EULAR / ACR recommendations
V. M. Zhdan, M. V. Tkachenko, M. Yu. Babanina, H. V. Volchenko, O. A. Kyrian, Yu. M. Kitura, I. V. Ivanytskyi, V. G. Lebid32

Indicators of blood pressure and composition of gut microbiome in patients with essential arterial hypertension
V. A. Tovstyha, V. P. Shipulin40

Functional dyspepsia control: practical solutions for the modern physician
M. B. Shcherbynina45

Problems and opportunities of diagnosing reflux-induced cardialgia in the elderly at the health care primary level
N. D. Chukhrienko52

Adherence to treatment in different cohorts: assessment using the MMAS-8 questionnaire (Ukrainian version) and determinants of compliance in individuals with HIV infection and viral hepatitis
I. H. Paliy, D. V. Palii, O. O. Ksenchyn, O. O. Voinalovych, O. A. Haiduk, P. Morisky, I. V. Chernova60

INTERNAL DISEASES

Cognitive impairment in military personnel with obstructive sleep apnea syndrome
M. M. Seliuk, S. A. Bychkova, S. S. Taranukhin, V. I. Bulda, O. A. Mialovytska, M. M. Kozachok, O. V. Seliuk69

RHEUMATOLOGY

Justification of the model of prevention of osteoarthritis of the knee joint
V. I. Havrylovych, A. S. Biduchak75

CARDIOLOGY

Clinical significance of cholestasis-associated liver dysfunction after myocardial infarction: the role of the De Ritis ratio
N. M. Tereshchenko, Yu. Yu. Kovalchuk81

Use of esmolol to treat postoperative arterial hypertension in patients with ischemic heart disease
S. Musayev88

GASTROENTEROLOGY

Effectiveness of a 14-day eradication therapy regimen with the combined drug Pilobact Neo in patients with Helicobacter pylori-associated disease: a retrospective study
D. T. Janelidze93

PEDIATRICS

Characteristics of the clinical course of community-acquired pneumonia depending on the SARS-CoV-2 virus infection in children of the North-Eastern region of Ukraine
O. I. Smiyan, L. V. Taramak, K. O. Smiyan, O. H. Vasylieva, V. A. Horbas, Ya. S. Lopa98

ONCOLOGY

Optimization of chronic myeloid leukemia management using arginine glutamate as a detoxifying agent under monitoring of laboratory parameters of intoxication syndrome
I. M. Maikut-Zabrodska, L. V. Khimion 107

LECTURES AND REVIEWS

Prevalence of Helicobacter pylori infection among children with digestive tract pathology in Ukraine: a systematic review and meta-analysis
I. H. Paliy, O. O. Ksenchyn, D. V. Palii, A. H. Kapiton, O. M. Muzychuk 112

Modern aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic fungal rhinosinusitis (Literature review)
I. R. Tsvirinko, D. D. Zabolotna, O. S. Komissarova 120

Rational treatment of patients with functional dyspepsia (Literature review)
O. Yu. Filippova 127

Digital mental-psychological health literacy in primary care: an interdisciplinary review for family physicians in the post-crisis era
O. A. Cherepiekhina, V. M. Mazin, O. V. Puchyna, V. O. Koval, V. A. Bulanov 140

Rheumatological perspectives on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (Literature review)
Ye. D. Yehudina, S. A. Trypilka 146

Anemia of chronic disease (literature review and a clinical case)
O. A. Karnabeda, T. V. Yehorova, K. A. Khurdepa 154

Peculiarities of therapy of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: from well-known drugs to the search for new approaches to therapy (Literature review)
A. P. Stakhova, O. M. Karmazina, Ya. O. Karmazin 162

PREPARATION OF ARTICLES

These guidelines for authors are developed in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals formulated by the International Committee of Medical Journal Editors ([link](#)).

The Editorial Board of the Journal «Family medicine. European practices» accepts manuscripts on the condition that they have not been submitted for publication to other journals and meet the design requirements for scientific articles. Manuscripts in English and Ukrainian are accepted. Articles in English are published without Ukrainian translation.

In order to send a submission, the author (a representative from a group of authors) should register at <https://family-medicine.com.ua>.

Manuscripts should be submitted as a Microsoft Word (.docx) file, attached to the email sent to the editorial office. Preferably the last name of the author (the first author) in the file title should be written in Latin characters. Text pages should be in A4 format with a 2 cm margin on the left, top and bottom sides and 1 cm margin on the right. The font type should be Times New Roman, font size – 14, line spacing – 1.5. Text alignment – to page width; text emphasis – bold or italics. Correct use of dashes (–) and hyphens (–) is encouraged.

Manuscripts should be accompanied by a free-form application letter signed by the authors. Authors should sign the last page of the manuscript and indicate the contribution of each author to the manuscript.

An article should consist of the following elements: title, text, abstract in Ukrainian and English with a list of keywords, references, information about the authors.

Title

The following information should be provided:

- UDC (Universal Decimal Classification)
- Full name of the authors
- Title (titles of scientific articles should be informative, convey the main premise of the article (no more than 150 characters))
- Full name of the organization (including legal address, without abbreviations)
- ORCID (<https://orcid.org>).

Text

The text of the article should correspond in structure and content to the chosen type of scientific publication (original article, review article, description of clinical cases, materials of scientific medical forums).

No abbreviations are allowed in the article, except those commonly accepted in scientific literature.

All measurements should be given in the SI unit system. Abbreviations used in the article should be numbered after the first occurrence. Illustrations (tables, figures) should be placed in the text after the first mention.

Bibliographical references should have numbers in square brackets, which correspond to the numbers in the reference list of cited literature.

All tables, illustrations, and references used should be added to the article.

Tables should be given a title and a sequential number. All tables should be mentioned in the article. Tables should be placed in the body of the article immediately after the paragraph where they are mentioned. Notes to the table should be placed under it.

Abstract

Abstracts should be attached to the article in Ukrainian and English. Abstracts in all languages must contain the title of the article, names of the authors (initials and last name), names of the organizations (full name, without abbreviations), city, country

and a list of keywords. Abstracts should be at least 1,800 characters long.

The text of the abstract is an independent and full-fledged source of information with a brief and coherent summary of the publication, highlighting the content of the article. References to literature sources, figures and tables in the abstract are not allowed.

Abstracts of original articles should be structured and include the following sections (subheadings): Purpose of research, Materials and Methods, Results, Conclusions and Keywords. Abstracts of review articles do not need to be structured. Abstracts of articles describing clinical cases can be structured with the following subheadings: Introduction, Clinical case, Conclusions and Keywords.

References

The list of references is written in Latin characters according to the standards of the National Library of Medicine (NLM). Sources in Ukrainian are given in the same spelling as listed and registered on the English-language pages of the journal websites. If a source does not have a name in English, it should be transliterated.

The list of references needs to be formatted in accordance with the Vancouver style in English.

References in the text should be put in square brackets, full bibliographic description of the source should be given in the list of references (in order of mention in the text).

Only peer-reviewed sources (articles of scientific journals and monographs) used in the text of the article should be added to the list of references. If it is necessary to refer to an article in the media or text from an online source, information about the source should be included in the reference.

The list of references should include at least 25 sources in research papers and 40–50 sources in theoretical papers or reviews.

It is preferable to cite sources published not earlier than 5–10 years ago. At least half of the sources on the list should be articles by foreign authors. Use of materials published by journals which are indexed in international scientometric bases such as Scopus, Web of Science and bibliographic database MEDLINE is welcomed. It is obligatory to specify DOI of all cited sources, which can be found at www.crossref.org. If the author or the year of publication can't be identified, it is better to avoid citing such a source due to its unreliability.

Authors should read and follow Elsevier's guidelines for manuscript and references at this link. The following sources will also be useful: Bookshelf Citing Medicine and Recommendations on Bibliographic References in Research Papers. It is convenient to form a list of sources using such software products as reference managers: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) and Zotero.

Information about the authors

Information about the authors should be given at the end of the manuscript in Ukrainian and English without abbreviations:

- Last name, first name, patronymic (in full).
- Academic degree, academic rank, name of the institution where the author works by main place of work.
- Work address including postal code, office telephone number (personal, if desired).
- E-mail address of every author.
- ORCID identifier (<https://orcid.org>).

The editorial office uses the information provided by the author about himself, which he does not edit or clarify, and is not responsible for incorrectly specified information about the author.

ЗМІСТ № 4 (114) / 2025

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- Нове бачення первинної медичної допомоги і сталий розвиток: огляд подій XVII конференції WONCA 2025 та досвід України
О. К. Толстанов, Л. В. Хіміон, О. В. Процюк,
О. Б. Власенко7
- Сучасний менеджмент знеболювальної терапії в Україні за результатами соціологічного дослідження ефективності надання медичної допомоги військовим із важкими пораненнями та ампутаціями кінцівок
А. М. Строкань12

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Чи змінює інтерактивний тренінг ставлення медичних працівників до вакцинації проти COVID-19 у довгостроковій перспективі?
О. В. Ільков, П. О. Колесник, О. В. Русановська,
В. В. Чинчева, Ч. Анукам, В. Ю. Волошин,
І. О. Храмова, Ю. Ю. Чомоляк, Ю. С. Січ19
- Проблеми вітчизняного нормативно-правового регулювання якості клінічних досліджень під час воєнного стану
І. С. Асауленко.....25
- Сучасні підходи до контрацепції у пацієнток з антифосфоліпідним синдромом та системним червоним вовчаком: рекомендації EULAR / ACR
В. М. Ждан, М. В. Ткаченко, М. Ю. Бабаніна,
Г. В. Волченко, О. А. Кир'ян, Є. М. Кітура, І. В. Іваницький,
В. Г. Лебідь32
- Показники артеріального тиску та склад кишкового мікробіому у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією
В. П. Шипулін, В. А. Товстига40
- Контроль функціональної диспепсії: практичні рішення для сучасного лікаря
М. Б. Щербиніна45
- Problems and opportunities of diagnosing reflux-induced cardialgia in the elderly at the health care primary level
N. D. Chukhrienko52
- Прихильність до лікування в різних когортах: оцінка за шкалою MMAS-8 (українська версія) та детермінанти комплаєнсу в осіб із ВІЛ-інфекцією та вірусними гепатитами
І. Г. Палій, Д. В. Палій, О. О. Ксенчин, О. О. Войналович,
О. А. Гайдук, Ф. Моріські, І. В. Чернова60

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

- Когнітивні порушення у військовослужбовців із синдромом обструктивного апное сну
М. М. Селюк, С. А. Бичкова, С. С. Таранухін, В. І. Бульда,
О. А. Мяловицька, М. М. Козачок, О. В. Селюк69

РЕВМАТОЛОГІЯ

- Обґрунтування моделі профілактики остеоартриту колінного суглоба
В. І. Гаврилович, А. С. Бідучак75

КАРДІОЛОГІЯ

- Клінічне значення холестаза-асоційованої дисфункції печінки після інфаркту міокарда: роль коефіцієнта де Рітіса
Н. М. Терещенко, Ю. Ю. Ковальчук.....81
- Use of esmolol to treat postoperative arterial hypertension in patients with ischemic heart disease
S. Musayev88

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

- Ефективність 14-денної схеми ерадикаційної терапії з комбінованим препаратом Пілобакт Нео у пацієнтів із *Helicobacter pylori*-асоційованою патологією: ретроспективне дослідження
Д. Т. Джанелідзе.....93

ПЕДІАТРІЯ

- Characteristics of the clinical course of community-acquired pneumonia depending on the SARS-CoV-2 virus infection in children of the North-Eastern region of Ukraine
O. I. Smiyan, L. V. Taramak, K. O. Smiyan, O. H. Vasylieva,
V. A. Horbas, Ya. S. Lopa.....98

ОНКОЛОГІЯ

- Оптимізація лікування хронічної мієлоїдної лейкемії із застосуванням аргініну глутамату як засобу детоксикації під контролем лабораторних показників інтоксикаційного синдрому
І. М. Майкут-Забродська, Л. В. Хіміон..... 107

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

- Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among children with digestive tract pathology in Ukraine: a systematic review and meta-analysis
I. H. Paliy, O. O. Ksenchyn, D. V. Paliy, A. H. Kapitun,
O. M. Muzychuk 112
- Сучасні аспекти патофізіології, діагностики та лікування алергічного грибкового риносинуситу (Огляд літератури)
І. Р. Цвірінько, Д. Д. Заболотна, О. С. Комісарова 120
- Рациональний підхід до лікування пацієнтів із функціональною диспепсією (Огляд літератури)
О. Ю. Філіппова..... 127
- Digital mental-psychological health literacy in primary care: an interdisciplinary review for family physicians in the post-crisis era
O. A. Cherepiekhina, V. M. Mazin, O. V. Puchyna,
V. O. Koval, V. A. Bulanov..... 140
- Ревматологічні перспективи для інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (Огляд літератури)
Є. Д. Єгудіна, С. А. Трипілка..... 146
- Анемія хронічного захворювання (Огляд літератури та клінічний випадок)
О. А. Карнабеда, Т. В. Єгорова, К. А. Хурдепа..... 154
- Особливості терапії інтерстиціального захворювання легень у пацієнтів із ревматоїдним артритом: від загальновідомих препаратів до пошуків нових підходів до терапії (Огляд літератури)
А. П. Стахова, О. М. Кармазіна, Я. О. Кармазін..... 162

Нове бачення первинної медичної допомоги і сталий розвиток: огляд подій XVII конференції WONCA 2025 та досвід України

О. К. Толстанов^{1,2}, Л. В. Хіміон^{1,2}, О. В. Процюк^{1,2}, О. Б. Власенко^{2,3}

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

²ГО «Українська асоціація сімейної медицини», м. Київ

³КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Краматорської міської ради

У статті наведено огляд ключових подій та доповідей, що прозвучали на спільній XVII конференції WONCA World / WONCA Europe 2025 у м. Лісабоні (Португалія) та засіданнях Правління Всесвітньої асоціації сімейних лікарів та Асоціації сімейних лікарів Європи, на яких делегація Української асоціації сімейної медицини представила план дій щодо удосконалення знань і навичок спеціалістів первинної медичної допомоги з питань управління ризиками при надзвичайних ситуаціях.

Ключові слова: XVII конференція WONCA World / WONCA Europe 2025, сімейна медицина, первинна медична допомога, надзвичайні ситуації, сталий розвиток, компетенції сімейного лікаря.

New vision for primary health care and sustainable development: XVII WONCA World / WONCA Europe Conference 2025 in review and experience of Ukraine

O. K. Tolstanov, L. V. Khimion, O. V. Protsiuk, O. B. Vlasenko

The article provides an overview of the key events and reports which were presented at the joint XVII WONCA World / WONCA Europe Conference 2025 in Lisbon (Portugal), as well as the meetings of the executive boards of the World and European Associations of Family Physicians. During these meetings, the delegation of the Ukrainian Association of Family Medicine presented an action plan aimed at enhancing the knowledge and skills of primary healthcare professionals in risk management in emergency situations.

Keywords: XVII WONCA World / WONCA Europe Conference 2025, family medicine, primary health care, emergency situations, sustainable development, family physician competencies.

У вересні 2025 р. у м. Лісабоні (Португалія) відбулася спільна конференція Всесвітньої асоціації сімейних лікарів (WONCA World) та Асоціації сімейних лікарів Європи (WONCA Europe), що є найбільш авторитетним науково-практичним форумом сімейних лікарів та представників усіх медичних і немедичних спеціальностей, які працюють у сфері первинної медичної допомоги (ПМД). Цього року традиційна XVII конференція під гаслом «Нове бачення первинної медичної допомоги і сталий розвиток» збрала 4300 учасників зі 117 країн світу (молодих науковців, експертів, викладачів та спеціалістів-практиків ПМД), щоб обговорити в професійному колі найважливіші питання подальшого розвитку і майбутнього сімейної медицини.

Потужна наукова програма конференції включала низку доповідей ключових спікерів, наукових і навчальних доповідей, огляд тез та постерних презентацій і охопила, напевно, усі сучасні найактуальніші на глобальному рівні проблеми діяльності лікарів загальної практики – сімейних лікарів та системи ПМД.

Найбільший інтерес аудиторії обґрунтовано викликали ключові доповіді попередньої президентки та новообраної президентки WONCA, відомих науковців, спеціалістів та організаторів ПМД, громадсько-

го здоров'я, Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та інших міжнародних організацій глобального рівня, оскільки, попри різні назви виступів, усі вони були присвячені головному стратегічному питанню – майбутньому розвитку і завданням системи ПМД та сімейного лікаря.

Одну з ключових доповідей на конгресі 2025 було зроблено директором із кадрових ресурсів у сфері охорони здоров'я (ВООЗ) Jim Campbell – «Прискорення дій у сфері охорони здоров'я до 2030 р.», в якій наголошено на необхідності уважного ставлення до медичних кадрів, дефіцит яких, зокрема у сфері ПМД, є глобальною проблемою сучасності. Якнайшвидшого реформування та удосконалення потребують такі напрямки:

1. Освіта та підвищення кваліфікації медичних працівників, що потребує актуалізації навчальних програм і впровадження найсучасніших технологій у процес навчання з метою забезпечення системи охорони здоров'я найбільш ефективними та вмотивованими фахівцями, готовими гнучко відповідати на потреби громади.
2. Умови роботи медичних працівників: необхідним є створення умов, коли працівники охорони здоров'я залишаються в системі, не виїжджають, мають підтримку громади й держави.

3. Оптимізація використання цифрових технологій і штучного інтелекту (ШІ) для удосконалення планування, управління та розвитку кадрів.
4. Утвердження рівності в системі охорони здоров'я з акцентом на підтримці жінок, молоді, найбільш уразливих кадрових груп, особливо в країнах із недостатніми ресурсами.
5. Посилення міжсекторальної співпраці для досягнення стратегічних цілей: уряди, політики, навчальні заклади, професійні асоціації, громадські організації повинні діяти спільно.

Продовжуючи обговорення найважливіших проблем сучасної ПМД, експертка з питань добробуту лікарів та якості ПМД, директорка з покращення якості Ірландського коледжу лікарів загальної практики Dr. Andrée Rochfort у своїй ключовій доповіді «Чотири складових єдиної мети у складні часи для лікарів, пацієнтів і системи охорони здоров'я» окреслила 4 основні цілі сучасності в галузі охорони здоров'я:

1. Покращення здоров'я населення.
2. Підвищення якості та доступності медичної допомоги.
3. Ефективність і сталий розвиток системи.
4. Забезпечення добробуту і всебічна підтримка лікаря як невід'ємна мета розвитку та ефективного функціонування системи, без якої неможливо досягнути глобальних цілей сталого розвитку.

У своєму виступі ірландська експертка наголосила, що в будь-якій країні світу лікарі стикаються з надмірною бюрократизацією в роботі, страждають від професійного вигорання та тиску з боку суспільства, а системи ПМД випробовуються на міцність дефіцитом кадрів, пандемічними наслідками й кризами (природні, воєнні, енергетичні та ін.).

Важливою складовою доповіді стало розкриття можливих шляхів подолання сучасної кризи ПМД. На думку Dr. A. Rochfort, такими шляхами є:

- створення безпечного та підтримувального робочого середовища;
- командний підхід у ПМД;
- впровадження цифрових інструментів у роботі, які зменшують навантаження;
- програми добробуту та ментального здоров'я медичних працівників;
- залучення професійних асоціацій для захисту сімейних лікарів;
- впровадження системного моніторингу благополуччя лікарів;
- навчання з якості та безпеки діяльності;
- запровадження національних стратегій «утримання» кадрів;
- удосконалення системи навчання спеціалістів ПМД.

Окрім відомих експертів у галузі сімейної медицини й охорони здоров'я, цікаві та значущі доповіді на конгресі також були представлені молодими лікарями. Одна з таких доповідей, підготовлена молодим лікарем і науковцем із Туреччини Dr. Акуьн «Сімейна медицина і штучний інтелект: дотик людяності»,



була присвячена ролі й місцю цифрових технологій та ШІ в щоденній практичній діяльності сімейного лікаря. У виступі наголошено, що сімейна медицина може інтегрувати технології ШІ, не замінюючи лікаря, а поглиблюючи людський підхід ("a human touch") у клінічній практиці. Також проведено аналіз досвіду застосування цифрових додатків, ШІ – інструментів для навчання клініцистів і покращення догляду за пацієнтами в Туреччині.

Підсумовуючи свою діяльність на посаді президента WONCA World, професорка Karen Flegg у доповіді «Первинна медична допомога та сталий розвиток» ("Primary health care and sustainable development"), яка була ключовою та дала назву форуму сімейних лікарів, наголосила, що досягнення глобальних цілей сталого розвитку людства неможливе без:

- посилення ролі первинної медичної допомоги, оскільки ПМД виступає як фундамент системи охорони здоров'я, забезпечує близькість до пацієнта, врахування індивідуального і громадського контексту, соціальних детермінант здоров'я, що створює «унікальну екосистему» для надання адекватної, сталої та справедливої допомоги;
- інтеграції принципів сталого розвитку в медичну практику, оскільки сучасні виклики – зміни клімату, нерівність у доступності, високе навантаження на системи охорони здоров'я – вимагають від ПМД додатково виконання ще й соціальної функції;

- посилення ролі сімейного лікаря як лідера громади, удосконалення навчання і підтримка професійного розвитку кожного лікаря, особливо в сільських/віддалених регіонах;
- розширення застосування технологій, телемедицини для подолання викликів сучасності й забезпечення доступності, однак без заміни базових принципів сімейної медицини – людяності, контакту з родинами, пацієнт-центрованості й суспільної відповідальності;
- розв'язання соціальних проблем населення, оскільки соціальні детермінанти здоров'я (освіта, середовище, доходи, житло) є вирішальними.

Лише об'єднані зусилля всього суспільства, розвиток міжсекторальної співпраці, підтримка лікарів із боку громад і держави разом сприятимуть досягненню глобальних цілей сталого розвитку.

З великим інтересом та увагою учасники конгресу зустріли ключовий виступ експерта з питань громадського здоров'я в Європі, директора Європейського регіонального бюро ВООЗ Dr. Hans Henri Kluge, який недвозначно наголосив:

1. Майбутнє системи охорони здоров'я всіх країн Європи – не у вартісних технологіях чи вузькій спеціалізації, а в ефективній ПМД, тобто доступній, якісній та наближеній до потреб людей.
2. Необхідні політична воля та стратегічні інвестиції, щоб забезпечити таку ПМД усім громадянам.

3. Абсолютною вимогою часу є побудова стійких систем ПМД, що можуть гнучко реагувати на змінювані вимоги та виклики сучасності.

4. Охорона здоров'я не може існувати ізольовано від проблем суспільства загалом (зміни клімату, катастрофи й епідемії, демографічні проблеми тощо), для досягнення ефективності спільноти сімейних лікарів мають об'єднати зусилля, формувати партнерства з громадами, ВООЗ, іншими міжнародними організаціями.

Нова президентка WONCA World Dr. Viviana Martinez-Bianchi, обрана у 2023 р., приступила до своїх обов'язків у вересні 2025 р. У своїх виступах “Family Medicine for a Changing World: My Vision as WONCA President” та “Shaping Tomorrow: Family Doctors in the Digital Age” ще раз наголосила на важливості всебічної підтримки сімейного лікаря як ключової фігури всієї системи медичної допомоги, зміцнення ПМД і ролі людини в епоху цифрового здоров'я та ІІІ.

На засіданнях правління WONCA World і WONCA Europe делегація Української асоціації сімейної медицини (автори цієї статті) представили доповідь «Ініціатива у сфері управління ризиками і виклики надзвичайного стану: посилення ролі ПМД / сімейної медицини у загальній системі реагування на надзвичайні ситуації».

Основою доповіді став аналіз відкритих джерел інформації та звітів ВООЗ щодо стану і втрат системи охорони здоров'я України протягом російсько-української війни [1] та результатів роботи команд



Пропозиції Української асоціації сімейної медицини щодо доповнення компетенцій сімейного лікаря навичками з управління ризиками при надзвичайних ситуаціях

Компетенції сімейного лікаря (WONCA, 2023)	Доповнення навичками EDRM
Управління первинною ланкою	Взаємодія із загальнонаціональною безпековою системою (термінологія, кодування, ресурси, зв'язок, евакуація) для безперервності ПМД і максимального захисту населення; прогнозування ризиків і навчання реагування на них
Орієнтація на пацієнта	Перший на місці події; психологічна перша допомога, комунікація ризику
Специфічні навички клінічного розв'язання проблем	Медичне сортування; допомога в прийнятті рішень; дистанційні консультації та ведення незнайомих пацієнтів
Комплексний підхід	Інфекційний, санітарний контроль; знання можливостей громади (виробництво, склади, спеціалісти). Робота з вразливими групами населення. Продовження профілактичної діяльності
Орієнтація на громаду	Прогнозування ризиків, зокрема дефіциту лікарських препаратів і матеріалів; сховищ; безпекових заходів для населення
Цілісний (біопсихосоціальний) підхід	Етичні проблеми медичної практики під час війни і катастроф

ПМД Краматорської територіальної громади, якими за підтримки міжнародних організацій здійснено надання медичної допомоги в умовах безпосередньої загрози життю і здоров'ю самих медичних працівників із використанням мобільних амбулаторій, телемедицини, домашніх візитів, з особливою увагою до найвразливіших верств населення – людей похилого віку, непрацездатних, дітей та жінок.

Ретельно вивчивши розроблену у 2019 р. концепцію ВООЗ «Управління ризиками при надзвичайних ситуаціях і катастрофах» (Emergency and Disaster Risk Management – EDRM) [2], що ставить за мету зменшення впливу надзвичайних ситуацій і катастроф на здоров'я населення шляхом реалізації системного підходу для підвищення стійкості системи до ризиків і проявів різних катастроф при об'єднанні зусиль державних органів управління, Міністерства охорони здоров'я, громадських організацій, волонтерів та шляхом інтеграції плану дій ПМД у загальнонаціональний план заходів безпеки, Українська асоціація сімейної медицини запропонувала доповнити основні компетенції лікарів загальної практики – сімейних лікарів, визначені WONCA [3], навичками EDRM (таблиця).

У процесі вдосконалення знань та навичок сімейних лікарів, безумовно, провідна роль має належати навчальним закладам і найбільшому громадському об'єднанню спеціалістів сімейної медицини в Україні – Всеукраїн-

ській громадській організації «Українська асоціація сімейної медицини». У наших можливостях і планах – залучити провідних українських і міжнародних експертів до розробки навчальних програм та проведення навчання медичних команд ПМД, створення навчальних посібників, алгоритмів та тренінгів для спеціалістів ПМД щодо діяльності в умовах надзвичайного стану / обмежених ресурсів для оцінювання готовності та ризиків надзвичайних ситуацій.

Отже, у сучасному світі все більше уваги приділяється стратегіям забезпечення стійкості системи ПМД, спеціалісти якої мають уміти забезпечити необхідний рівень допомоги населенню при різних надзвичайних ситуаціях, у тому числі – в умовах воєнного стану, обмеження ресурсів і навіть загрози життю та здоров'ю медичних працівників.

Як наголошують експерти громадського здоров'я світу, сімейна медицина є фундаментом охорони здоров'я загалом, а сімейний лікар – ключовою фігурою, яку потрібно всебічно підтримувати, навчати, забезпечувати ресурсами.

На прикладі стійкості й беззастережної та героїчної діяльності медичних працівників ПМД поблизу і в зоні бойових дій Україна продемонструвала всьому світу можливості команди ПМД, стійкість системи та необхідність забезпечення додатковим навчанням/ресурсами саме первинної ланки.

Відомості про авторів

Толстанов Олександр Костянтинович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-7459-8629

Хіміон Людмила Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 469-33-96. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7699-8725

Процюк Ольга Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-5038-3375

Власенко Олександр Борисович – КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Краматорської міської ради

Information about the authors

Tolstanov Oleksandr K. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-7459-8629

Khimion Liudmyla V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 469-33-96. *E-mail:* ludmilahimion@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7699-8725

Protsiuk Olha V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-5038-3375

Vlasenko Oleksandr B. – MNCE “Center of Primary Healthcare No. 1” of the Kramatorsk City Council

ПОСИЛАННЯ

- | | | | |
|---|---|--|---|
| 1. HeRAMS Ukraine. Infographics: Service overview by regions. Geneva: WHO; 2025. 194 p. Available from: https://herams.org . | Emergency and Disaster Risk Management Framework [Internet]. Geneva: WHO; 2019. 31 p. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241516181 . | 3. Allen J, Gay B, Crebolder H, Heyrman J, Svab I, Ram P. The European Definition of General Practice / Family Medicine WONCA EUROPE 2023 [Internet]. In: Evans P, editor. WONCA | European Council; 2023. 36 p. Available from: https://www.woncaeurope.org/file/41f61fb9-47d5-4721-884e-603f4afa6588/WONCA_European_Definitions_2_v7.pdf . |
|---|---|--|---|

Стаття надійшла до редакції 12.11.2025. – Дата першого рішення 17.11.2025. – Стаття подана до друку 22.12.2025

Сучасний менеджмент знеболювальної терапії в Україні за результатами соціологічного дослідження ефективності надання медичної допомоги військовим із важкими пораненнями та ампутаціями кінцівок

А. М. Строкань

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

Хронічний біль учені світу розглядають як модель захворювання. Спочатку виникає гострий біль 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: проаналізувати організацію медичної допомоги в госпітальних умовах пораненим з акцентом на профілактику хронічного болю.

Матеріали та методи. Матеріалом для дослідження слугували результати експертного опитування лікарів, які надають медичну допомогу пацієнтам із бойовими травмами, зокрема з пораненнями кінцівок та ампутаціями, у закладах охорони здоров'я України. Опитування проведено серед 180 фахівців методом експертного інтерв'ю. У процесі дослідження застосовано такі методи: системно-аналітичний, медико-статистичний, соціологічний прийоми, а також біостатистичні інструменти.

Результати. Під час дослідження здійснено аналіз результатів соціологічного опитування лікарів щодо організаційних аспектів знеболювальної терапії в закладах охорони здоров'я, які надають допомогу військовим із пораненнями. Встановлено, що тривалість періоду від моменту поранення до госпіталізації є вагомим чинником, який впливає на хронізацію больового синдрому. Проаналізовано основні причини негативного впливу наявних методів знеболення на розвиток хронічного болю у поранених. Особливу увагу приділено рівню задоволеності лікарів організацією знеболювальної допомоги в їхніх медичних закладах, а також їхньому психологічному стану під час виконання професійних обов'язків.

Висновки. Система менеджменту медичної допомоги при бойових пораненнях залишається недосконалою через організаційні затримки госпіталізації до спеціалізованих закладів охорони здоров'я. Необхідним є формування мультидисциплінарних команд і впровадження мультимодального підходу до знеболювальної терапії. Больовий синдром у військових із пораненнями становить серйозну медико-соціальну проблему, що викликає фізичні й психологічні наслідки та ускладнює ефективність лікування.

Ключові слова: хронічний біль, бойова травма, лікар, госпіталізація, організаційні технології, менеджмент, матеріально-технічне забезпечення, ефективність, професійне вигорання.

Modern management of pain relief therapy in Ukraine based on the results of a sociological study on the effectiveness of medical care for military personnel with severe injuries and limb amputations

A. M. Strokan

Chronic pain is considered by scientists around the world as a model of disease. Initially, acute pain occurs 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 analyze the organization of medical care in hospital conditions for the wounded patients, with a focus on the prevention of chronic pain.

Materials and methods. The material for the study was the results of an expert survey of doctors who provide medical care to patients with combat injuries, in particular with limb injuries and amputations, in health care institutions of Ukraine. The survey was conducted among 180 specialists using the expert interview method. The following methods were used in the study: system-analytical, medical-statistical, sociological, and biostatistical tools.

Results. The study analyzed the results of a sociological survey of doctors regarding the organizational aspects of pain management in healthcare facilities that provide care to wounded military personnel. It was found that the duration of the period from the moment of injury to hospitalization is a significant factor affecting the chronicity of the pain syndrome. The main reasons for the negative impact of existing methods of pain relief on the development of chronic pain in the wounded patients are analyzed. Special attention is paid to the level of satisfaction of doctors with the organization of pain relief in their medical institutions, as well as their psychological state while performing professional duties.

Conclusions. The system of medical care management for combat injuries remains imperfect due to organizational delays in hospitalization in specialized health care facilities. It is necessary to form multidisciplinary teams and implement a multimodal approach to pain relief therapy. Pain syndrome in wounded soldiers is a serious medical and social problem that causes physical and psychological consequences and complicates the effectiveness of treatment.

Keywords: chronic pain, combat trauma, doctor, hospitalization, organizational technologies, management, material and technical support, efficiency, professional burnout.

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

Війна, що спричинила глибокі соціальні трансформації як у свідомості, так і в суспільному житті українців, продовжує ставити перед державою та її громадянами нові складні виклики. Однією з найактуальніших проблем сьогодення є організація медичної допомоги із забезпеченням належного знеболення тяжкопоранених військовослужбовців. Проведене дослідження дало змогу проаналізувати систему менеджменту медичної допомоги пацієнтам із бойовими травмами, оцінити ефективність знеболювальної терапії у хворих після ампутацій та інших оперативних втручань, а також виявити основні організаційні труднощі, з якими стикаються лікарі, що надають допомогу цій категорії пацієнтів [4–10].

Мета дослідження: проаналізувати ефективність надання медичної допомоги щодо знеболення поранених, які мали ампутації та інші оперативні втручання після тяжких поранень, для напрацювання рекомендацій із покращення системи лікування тяжкопоранених військових, оптимізації процесу надання їм медичної допомоги на всіх етапах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом для дослідження слугували результати експертного опитування лікарів, які надають медичну допомогу пацієнтам із бойовими травмами, зокрема з пораненнями кінцівок та ампутаціями, у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) України. Опитування проведено серед 180 фахівців методом експертного інтерв'ю. У процесі дослідження застосовано низку методів: системно-аналітичний підхід – для забезпечення комплексного кількісного та якісного аналізу проблем, пов'язаних із наданням медичної допомоги пацієнтам із бойовою травмою; медико-статистичний метод – для дослідження основних кількісних показників організації лікування постраждалих, а також для формування вибіркового розрахунку із метою перевірки достовірності отриманих даних; біостатистичні інструменти – для обробки даних за допомогою методів описової та аналітичної статистики, включно з кореляційним аналізом; соціологічний метод – для вивчення організаційних чинників виникнення хронічного болю, пов'язаного з бойовою травмою, та факторів, що впливають на його розвиток.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене соціологічне опитування лікарів має експертний характер. З огляду на обмежену кількість респондентів, отримані двовимірні залежності, наведені в аналітичному звіті, не можуть бути екстрапольовані на всю генеральну сукупність. Вони відображають передусім загальні тенденції та орієнтири, що дозволяють зафіксувати певні явища або позиції учасників опитування.

Розподіл опитаних лікарів за спеціалізацією наведений у табл. 1.

Найбільшу частку опитаних становила категорія інших спеціалістів (терапевти, сімейні лікарі, наркологи, реабілітологи) – 37,0%, лікарів-хірургів – 30,0%, лікарів-анестезіологів – 6,0%. Відповідно до професійного стажу дані такі: до 5 років включно 19,1%, 6–15 років – 24,0%, 16–30 років – 31,0%, 31 рік і більше – 25,3%.

За отриманими відповідями опитаних лікарів, тяжкопоранені пацієнти поступають до стаціонарних умов ЗОЗ протягом досить тривалого періоду після поранення: близько 1 міс. – 63,5%, після стабілізаційного пункту – 13,5%. Лише 2,9% лікарів відзначили, що таких пацієнтів госпіталізують відразу після отримання поранення (рис. 1), а 20,0% опитаних лікарів відзначили, що до них пацієнти з тяжкими пораненнями поступають переважно протягом 10 днів після отримання поранення.

За оцінками більшості опитаних лікарів, ступінь тяжкості поранень, з якими військовослужбовці госпіталізуються, здебільшого є середнім – 59,9%. Поранення легкого ступеня відзначили 26,7% респондентів, тяжкого – 13,4% (рис. 2).

Важливими результатами нашого дослідження стали оцінювання тривалості госпіталізації після поранення у пацієнтів із різним ступенем тяжкості стану (табл. 2).

Результати дослідження засвідчили низький рівень організації менеджменту медичної допомоги пацієнтам

Таблиця 1

Розподіл опитаних лікарів за спеціалізацією

Спеціалізація опитаних лікарів	Кількість опитаних лікарів, n	%
Травматологи	27	15
Хірурги	53	30
Анестезіологи	10	6
Лікарі фізичної та реабілітаційної медицини	12	7
Неврологи	7	4
Інші (терапевти, сімейні, наркологи, реабілітологи)	65	37
Не надали відповіді	6	–
Усього	174	100

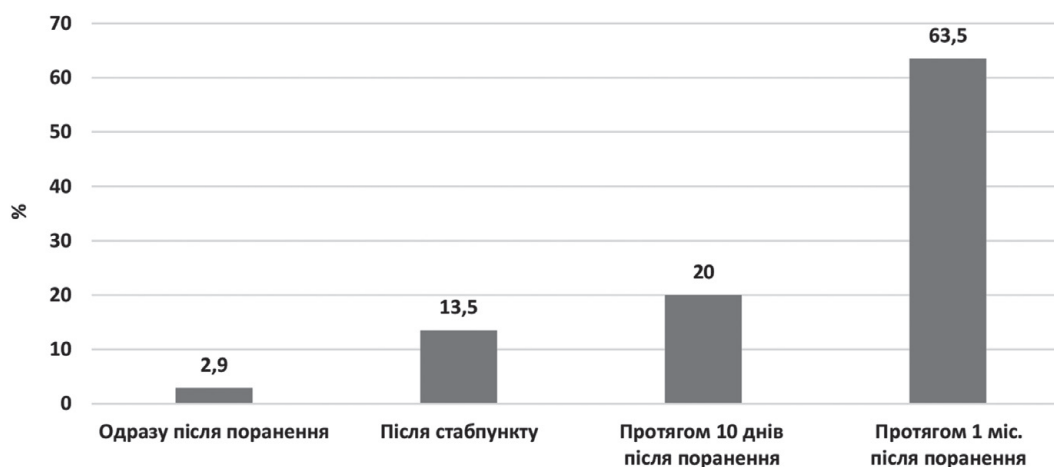


Рис. 1. Термін часу госпіталізації пацієнтів із бойовою травмою після поранення (серед усіх опитаних)

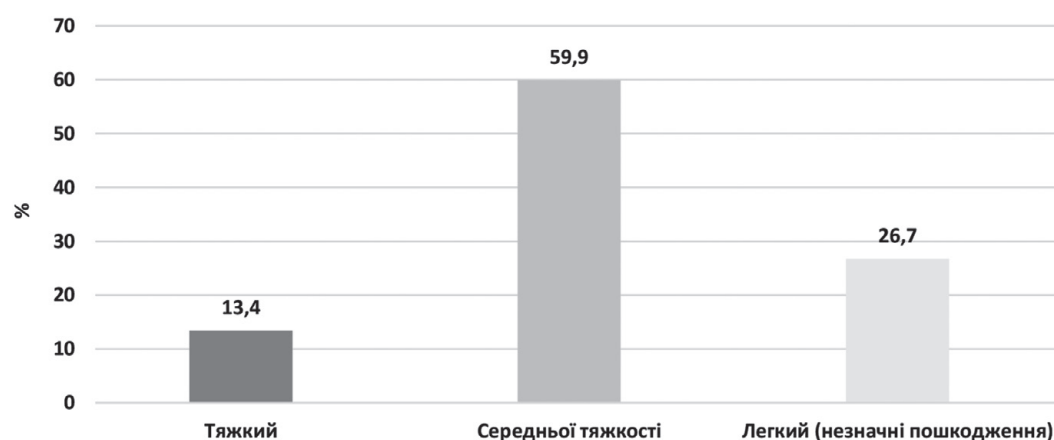


Рис. 2. Розподіл госпіталізованих пацієнтів за ступенем тяжкості їх стану (серед усіх опитаних)

із бойовими травмами. Лише 13,6% тяжкопоранених госпіталізуються безпосередньо після отримання поранення, тоді як більшість затримується в так званих колекторних центрах, де відбувається перехресне інфікування, що ускладнює загоєння ран, подовжує перебіг больового синдрому та підвищує частоту невиправданих оперативних втручань (після стабілізаційних пунктів – 45,5%). Занадто пізня госпіталізація зафіксована у 31,8% випадків – протягом перших 10 днів після поранення, а ще у 9,1% – протягом 1 міс. До цієї ж групи належать пацієнти середнього ступеня тяжкості, з яких 67,0% були госпіталізовані лише протягом 1 міс. після отримання бойової травми.

Організація надання медичної допомоги у ЗОЗ здійснюється таким чином: лікарі-куратори займаються знеболювальною терапією військових із тяжкими пораненнями у 43,4% випадків, мультидисциплінарна команда – у 36,0%, лікарі-анестезіологи – у 10,9% випадків (табл. 3).

Майже половина опитаних лікарів (48,6%) вважає, що більш ефективною була б медична допомога, якби знеболенням пацієнтів із тяжкими пораненнями займалася мультидисциплінарна команда за участю анестезіолога, невролога, психіатра, фізичного терапевта та хірурга. Серед опитаних 9,1% вважають, що займатися

Таблиця 2
Оцінювання тривалості госпіталізації після поранення у пацієнтів із різним ступенем тяжкості стану

Термін часу госпіталізації пацієнтів після поранення	Ступінь тяжкості стану поранених під час госпіталізації, %		
	Тяжкий	Середній	Легкий (незначні пошкодження)
Одразу після поранення	13,6	1,0	2,3
Після стабілізаційного пункту	45,5	10,7	2,3
Протягом 10 днів після поранення	31,8	21,4	11,4
Протягом 1 міс. після поранення	9,1	67,0	84,1

знеболенням у військових із пораненнями мають спеціалісти служби болю, а 37,1 % – лікар-куратор.

Надзвичайно важливим результатом дослідження є оцінювання емоційно-психологічного стану лікарів, які надають медичну допомогу пораненим, за 10-бальною шкалою, де 10 означає відчуття повноти сил і бажання працювати, а 0 – стан абсолютного професійного вигорання (табл. 4).

Таблиця 3

**Надання знеболювальної терапії
(серед усіх опитаних)**

Спеціалісти стаціонару	Усі опитані, %
Лікар-куратор	43,4
Медична сестра	5,7
Лікар-анестезіолог	10,9
Лікар-невролог	0,6
Черговий лікар у відділенні	3,4
Група лікарів (мультидисциплінарна команда)	36,0

Більшість опитаних лікарів (21,7%) оцінили свій рівень фізичних і психологічних ресурсів як середній, тоді як 26,9% зазначили, що він є вищим за середній. Водночас значна частка респондентів (28,0%) повідомила про виражене фізичне та емоційне виснаження (4 бали і нижче), вказуючи на нестачу сил і енергії для виконання професійних обов'язків; серед них 3,4% зазначили, що повністю втратили фізичні сили та бажання працювати. Вищий рівень емоційного вигорання (гірший емоційний стан) асоціювався з визначенням болю як проблеми на 15%, проте показник не був достовірним: відношення шансів (ВШ) = 0,856; 95% довірчий інтервал (ДІ) [0,678–1,079]. Достовірно, майже у 10 разів частіше, респонденти віком 31–45 років вважають біль проблемою порівняно з групою 18–30 років (ВШ = 9,677; 95% ДІ [1,112–84,242], $p = 0,040$). Натомість респонденти вікової групи 46–60 років схильні вважати біль проблемою у 2,5 раза частіше, проте отримане значення відповідало лише рівню статистичної тенденції (ВШ = 2,468; 95% ДІ [0,645–9,439], $p = 0,187$).

Аналіз міжнародного досвіду свідчить, що правильний підбір та дозування знеболювальних препаратів у пацієнтів із бойовими травмами має ключове значення для профілактики розвитку хронічного болю [11–16]. Застосування мультимодального підходу забезпечує багаторівневу, багатоцільову антиноцицепцію, при якій досягається оптимальний анальгетичний ефект за мінімального ризику побічних реакцій. Такий результат зумовлений синергізмом або сумарним ефектом препаратів, що використовуються для анальгезії. Сутність методу мультимодальної анальгезії полягає у поєднаному призначенні кількох лікарських засобів із різними механізмами дії, що дає змогу підвищити ефективність знеболення та зменшити частоту небажаних ефектів [14].

За результатами проведеного дослідження переважна більшість лікарів (92,0%) наголосила, що біль у військовослужбовців із пораненнями є надзвичайно серйозною проблемою, яка зумовлює як фізичні, так і психологічні розлади, водночас значно ускладнюючи процес ефективного лікування (рис. 3).

Найпоширенішим методом знеболення, який застосовують опитані лікарі, є використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) – 85,7%. Далі за частотою застосування йдуть антиконвульсанти – 41,7%, психологічна терапія – 28,0%, регіонарні та епідуральні блокади – 22,9%, наркотичні анальгетики та антидепресанти – по 21,7%, фізична терапія – 21,1%. Для

Таблиця 4

**Рівень емоційного вигорання лікарів стаціонарів
(серед усіх опитаних)**

Шкала, бали	%	Рівень фізичних та психологічних ресурсів опитаних лікарів
0 – зовсім немає сил і бажання працювати (емоційно вигорів)	3,4	Дуже низький
1	3,4	Низький
2	5,1	
3	9,1	Нижче середнього
4	8,0	
5	21,7	Середній
6	10,3	Вище середнього
7	16,6	
8	9,1	Високий
9	6,9	
10 – повний сил і бажання працювати	6,3	Дуже високий

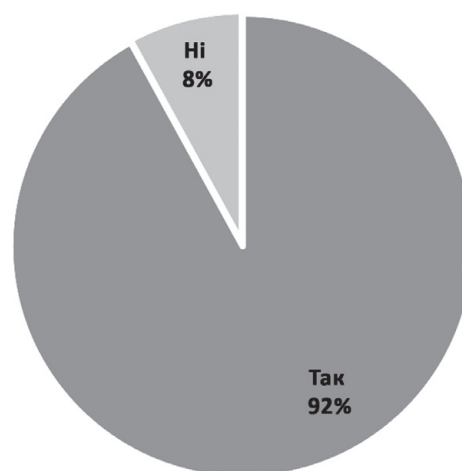


Рис. 3. Оцінювання респондентами болю як проблеми лікувального процесу

пацієнтів у тяжкому стані найчастіше використовують НПЗП (69,6%), регіонарні та епідуральні блокади (65,2%), наркотичні анальгетики (56,5%), антиконвульсанти та психологічну терапію (по 30,4%). У випадках легких ушкоджень 87,0% респондентів застосовують НПЗП, 23,9% – антиконвульсанти, по 19,6% – антидепресанти й психологічну терапію, і по 15,2% – наркотичні засоби та фізичну терапію.

Вибір методу знеболення залежить також від етапу надання медичної допомоги. Безпосередньо після поранення найчастіше застосовують наркотичні анальгетики та НПЗП (по 60,0%). Після стабілізаційного пункту 82,6% опитаних продовжують використовувати НПЗП, а 52,2% – наркотичні препарати. Упродовж перших 10 днів після поранення 79,4% лікарів застосовують НПЗП, а протягом місяця – 89,7% респондентів, при цьому 43,9% доповнюють терапію антиконвульсантами.

**Види ускладнень, що посилюють біль у військових із пораненнями
(за спонтанними відповідями лікарів)**

Типи ускладнень	Частота називання
- Психоемоційні розлади: – посттравматичний стресовий розлад; – мінно-вибухова травма; – тривожний розлад; – соматоморфний розлад; – психічні розлади; – стрес; – астеничний синдром; – депресія. - Запалення: – гнійне запалення; – запалення в ділянці поранення та ушкодження нервових корінців; – запалення м'яких тканин довкола стрижнів апарату зовнішньої фіксації та ін. - Поранення з ушкодженням нервів: – посттравматичні ускладнення нервів (запалення нервів), коли нерв відходить або коли якісь пластичні процедури були виконані на нерві; – неврологічний біль; – нейропатія; – травматичні пошкодження периферичних нервів; – невропатичний біль; – невриноми	Дуже часто (називала переважна більшість опитаних лікарів)
- Інфекційні: – інфікування, раннє інфікування рани; – гнійні, гнійно-септичні ускладнення; – нагноєння післяопераційної рани; – некроз. - Недотримання режиму лікування: – недотримання ліжкового режиму; – порушення ортопедичного режиму; – надмірне фізичне навантаження; – невиконання рекомендацій лікаря, недисциплінованість, алкоголь. - Ампутації: – реампутації; – первинна хірургічна обробка; – стан після травматичних ампутацій. - Травми суглобів: – контрактури в суглобах; – утворення стійких контрактур. - Післяопераційні ускладнення. - Комбіновані важкі травми, що супроводжуються посттравматичною невралгією, рубцевими стриктурами, болем у суглобах, головним болем. Множинні або комбіновані травми, масивні. - Наявність сторонніх тіл, фантомний біль. - Неадекватне хірургічне лікування: – неправильно виконані етапи операції; – недостатнє та несвоєчасне знеболення в операційній, приймання таких препаратів, як налбуфін, до поступлення; – несвоєчасні етапи евакуації	Часто (називала більшість опитаних лікарів)
- Залежності: – від наркотичних препаратів, наркотичних анальгетиків; – від налбуфіну. - Переломи, травми кісток. - Наслідки мінно-вибухових травм. - Погана іммобілізація. - Радиклопатія. - Безсоння, порушення сну, підвищений артеріальний тиск, тахікардія, збудливість. - Набряк, неправильне стояння та фіксація уламків при переломах, потрапляння у шви та рубці нервових волокон. - Гострий панкреатит, гострий холецистит. - Онкологія, ревматологія. - Посилення болю після хірургічного втручання, що потребує збільшення дози знеболення	Рідко

Типи ускладнень	Частота називання
• Тривала потреба в дренажі. • Більшість пацієнтів, яка приймає НПЗП, відчуває побічні ефекти, серед яких найчастіше спостерігаються токсичний вплив на печінку та порушення згортання крові. • Структурно-морфологічні патологічні зміни. • Проникаючі поранення. • Компресійні синдроми. • Ішемія. • Внутрішньочерепні травми – хронічний посттравматичний головний біль. • Біль у спині при ускладненому остеохондрозі. • Гіподинамія. • Гострі тромбози судин, гострі хірургічні патології, пошкодження інших органів. • Вторинні ураження хребта. • Некорегована знеболювальна терапія на попередніх етапах лікування. • Важка форма панкреатиту, оклюзії, тромбози. Ниркова та кишкова колька, парез кишечника. • Невизначена причина, джерело болю. • Некоректне спілкування з пораненими. • Розвиток остеомієліту після поранення. • М'язово-тонічний синдром. • Відсутність ранньої активації та всі наслідки, що виникають надалі	У поодиноких випадках

Водночас 15,0% лікарів висловили незадоволення організацією надання знеболювальної терапії у своїх медичних закладах, вважаючи її недостатньо ефективною та такою, що потребує оновлення і вдосконалення. Найчастіше таку позицію висловлювали анестезіологи (60,0%), лікарі фізичної та реабілітаційної медицини (16,7%), хірурги (11,5%) та травматологи (3,7%).

Результати опитування лікарів щодо видів ускладнень, які посилюють біль у пацієнтів із пораненнями, наведені у табл. 5.

Рекомендації та пропозиції, висловлені опитаними лікарями з метою підвищення ефективності організації знеболення для військовослужбовців із пораненнями та ампутаціями кінцівок, охоплюють такі напрями:

1. Розширення доступу до лікарських засобів і знеболювальних препаратів:
 - розширити національний перелік лікарських засобів, зокрема включивши до нього широкий спектр анальгетиків (у тому числі сильні діючих), НПЗП, прегабалінів, ненаркотичних знеболювальних;
 - доповнити перелік препаратів, рекомендованих Національною службою здоров'я України;
 - удосконалити можливості проведення регіонарних блокад, передусім у випадках тривалого застосування у поранених із супутніми захворюваннями, передбачивши використання порт-систем для забезпечення стабільного судинного доступу;
 - розширити перелік лікарських засобів, що підлягають реімбурсації.
2. Покращення матеріально-технічного забезпечення лікувальних закладів:
 - гарантувати наявність сучасних і якісних лікарських препаратів безпосередньо у ЗОЗ та забезпечити їх безперервну доступність;
 - посилити фінансування для оновлення матеріально-технічної бази, зокрема обладнання, катетерів, дозаторів, апаратури для блокад, а також розширити доступ до операційних;

- усунути дефіцит витратних матеріалів і забезпечити можливість швидкого знеболення пацієнтів одразу після госпіталізації, що сприятиме зменшенню потреби в надмірному використанні НПЗП після операцій.
3. Оптимізація програми «Доступні ліки»: включити до неї знеболювальні препарати для військових пацієнтів.
 4. Розширення державного переліку препаратів, дозволених до закупівлі: додати трамадол і промедол.
 5. Запровадження місцевих програм фінансової компенсації: передбачити підтримку військовослужбовців із хронічним больовим синдромом.
 6. Створення Служби болю: ввести штатну одиницю спеціаліста з лікування болю у структурі медичних закладів.
 7. Організація мультидисциплінарного підходу до лікування болю:
 - створити міждисциплінарні команди з підготовлених фахівців;
 - залучати до процесу знеболення не лише лікаря-куратора, а й спеціаліста, який здійснює моніторинг потреби у додатковій анальгезії.
 8. Контроль використання наркотичних анальгетиків:
 - зменшити частоту введення наркотичних препаратів на етапі евакуації;
 - раціоналізувати використання налбуфіну у стаціонарах і застосовувати його винятково за показаннями, розглянувши можливість поступової відмови від нього.
 9. Впровадження мультимодального підходу до знеболення.
 10. Індивідуалізація анальгезії: проводити персоналізоване призначення препаратів із постійною оцінкою інтенсивності болю за шкалою у динаміці.
 11. Посилення кадрового потенціалу та навчання персоналу:
 - забезпечити системне навчання медичних працівників щодо застосування різних видів знеболення;

- оптимізувати штатну структуру відповідно до кількості пацієнтів, збільшивши кількість анестезіологів і середнього медичного персоналу.
- 12. Стандартизація процесів: запровадити регулярне стандартизоване оцінювання рівня болю та якості проведеної анальгезії.
- 13. Розширення методів і форм знеболення:
 - впровадити інгаляційні методи анальгезії під час перев'язок;
 - активніше використовувати внутрішньовенні ін'єкції, перидуральну анестезію та знеболювальні у формі суспензій.
- 14. Подовження періоду реабілітації військовослужбовців: з метою проведення більш тривалої психологічної підтримки та реабілітації.
- 15. Зниження залежності від алкоголю серед пацієнтів.

Отже, результати дослідження менеджменту знеболювальної терапії у стаціонарах для пацієнтів із бойовими травмами свідчать про необхідність комплексної реорганізації системи та інтеграції послуг. Встановлено, що знеболення у військових із пораненнями залишається недостатньо ефективним: переважне застосування НПЗП для всіх ступенів тяжкості не відповідає сучасним принципам мультимодальної анальгезії. Необхідне розширення доступного спектра препаратів,

впровадження регіонарних блокад, покращення матеріально-технічної бази закладів, забезпечення безперервного постачання лікарських препаратів і підготовки персоналу для надання якісної та своєчасної знеболювальної допомоги.

ВИСНОВКИ

Результати дослідження свідчать, що тяжкопоранені пацієнти часто потрапляють до стаціонару лікувальних закладів із суттєвою затримкою після отримання травми, що сприяє переходу гострого болю в хронічний. Система менеджменту медичної допомоги при бойових пораненнях залишається недосконалою через організаційні затримки госпіталізації до спеціалізованих ЗОЗ. Необхідним є формування мультимодального підходу до знеболювальної терапії. Больовий синдром у військових із пораненнями становить серйозну медико-соціальну проблему, що викликає фізичні й психологічні наслідки та ускладнює ефективність лікування. Недостатня організація забезпечення лікарськими засобами, обмежені ресурси матеріально-технічної бази й надмірне професійне навантаження сприяють розвитку емоційного вигорання медичних працівників.

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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Strokan A. Organizational capabilities for the prevention of chronic pain in patients with combat trauma at the level of primary health care in Ukraine. *Fam Med Eur Pract*. 2025;(2):7-10. doi: 10.30841/2786-720X.2.2025.331900.
5. Loskutov O, Markov Y, Maruniak S, Strokan A. Prevalence of professional burnout among anesthesiologists during the war in Ukraine: An observational study. *Anesth Analg*. 2024;139(6):69-70. doi: 10.1213/ANE.0000000000007252.
6. Strokan A, Bidny V, Martsyniv V, Klymenko O, Ibrahimova O, Stukalin V, et al. An integrated approach to the treatment of acute pain syndrome in military personnel with phantom pain at the hospital stage. *Psychiatr Neurol Med Psychol*. 2023;(22):36-42. doi: 10.26565/2312-5675-2023-22-05.
7. Khoroshun E, Bodnia K, Asoyan I, Kyrychenko I, Kondratyuk V, Nehoduienko V, et al. A clinical case of fulminant sepsis caused by *Streptococcus pyogenes* in a military serviceman. *Emergency Med*. 2025;21(1):99-105. doi: 10.22141/2224-0586.21.1.2025.1839.
8. Strokan A, Shevchenko L, Pylypenko M, Kharchenko L. Local protocol of antibacterial therapy in the surgical units of the clinical hospital "Feofania". *Emergency Med*. 2022;74(3):166-78. doi: 10.22141/2224-0586.3.74.2016.77598.
9. Martsiniv W, Loskutov AO, Strokan MA, Pylypenko MM, Bondar VM. Efficacy of pectoral nerve block type II versus thoracic paravertebral block for analgesia in breast cancer surgery. *Klin Onkol*. 2020;33(4):296-301. doi: 10.14735/amko2020296.
10. US Department of Health and Human Services. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force report: updates, gaps, inconsistencies, and recommendations [Internet]. US Department of Health and Human Services; 2019. Available from: <https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/pain/reports/index.html>.
11. Gallagher RM. Advancing the Pain Agenda in the Veteran Population. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(2):357-78. doi: 10.1016/j.anclin.2016.01.003.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: Assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain [Internet]. NICE guideline [NG193]; 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193>.
13. Problems of inadequate pain relief and ways to solve them. Materials from the telethon. *Hospital without pain. Health Ukr 21st Century*. 2021;504-505(11-12):53.
14. Strokan A, Loskutov O, Dmytriev D, Martsiniv V, Klymenko O, Khomenko A, et al. Medical and sociological study of chronic pain problems associated with combat trauma. *Emergency Med*. 2025;21(5):523-35. doi: 10.22141/2224-0586.21.5.2025.1919.
15. Zhylyka NY, Strokan AM. Peculiarities of prevention of chronic pain associated with combat trauma. *Wiad Lek*. 2025;78(5):1220-26. doi: 10.36740/WLek/205402.
16. Strokan A. Functional and organizational model of prevention of chronic pain associated with combat trauma. *Fam Med Eur Pract*. 2025;(3):34-45. doi: 10.30841/2786-720X.3.2025.338487.

Стаття надійшла до редакції 31.10.2025. – Дата першого рішення 03.11.2025. – Стаття подана до друку 12.12.2025

Чи змінює інтерактивний тренінг ставлення медичних працівників до вакцинації проти COVID-19 у довгостроковій перспективі?

О. В. Ільков, П. О. Колесник, О. В. Русановська, В. В. Чинчева, Ч. Анукам, В. Ю. Волошин, І. О. Храмцова, Ю. Ю. Чомоляк, Ю. С. Січ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Аналіз наукової літератури підкреслює важливість підтримання високого рівня вакцинації серед медичних працівників, які є ключовою групою для успішної реалізації вакцинаційних кампаній. Встановлено, що певні групи населення, зокрема медичні працівники, особи старшого віку та пацієнти з хронічними захворюваннями, потребують особливої уваги щодо ревакцинації проти COVID-19. Найефективнішими методами підвищення мотивації до вакцинації є комплексні освітні втручання, зокрема семінари й інформаційні кампанії. Підтримання високих рівнів охоплення вакцинацією є критично важливим для контролю пандемії та запобігання новим спалахам захворювання.

Під час дослідження було розглянуто питання: чи змінюється ставлення сімейних лікарів та медичних сестер до вакцинації проти COVID-19 для власного захисту після проходження інтерактивного тренінгу з вакцинації проти COVID-19 та у віддалений період після нього порівняно з періодом до навчання.

Мета дослідження: здійснення довготривалої оцінки змін у ставленні сімейних лікарів і медичних сестер із помірним та низьким рівнем готовності до вакцинації проти COVID-19 до, одразу після та через 1 рік після проходження інтерактивного тренінгу, спрямованого на підвищення мотивації до вакцинації.

Матеріали та методи. У дослідженні взяв участь 541 медичний працівник – лікарі та медичні сестри обох статей віком від 19 до 67 років, які працювали в міських і сільських амбулаторіях. Учасники проходили інтерактивний тренінг для мобільних бригад і пунктів вакцинації проти COVID-19, що проводився для медичних працівників Закарпатської області тренерами тренінгового центру сімейної медицини та долікарської допомоги Ужгородського національного університету в період із березня до вересня 2021 р. Оцінку ставлення до вакцинації було проведено до тренінгу (близько 500 осіб), одразу після його завершення (близько 500 осіб) та через 1 рік після його проходження (близько 200 осіб). Анкетування здійснювалося за допомогою валідизованого опитувальника, який включав запитання для кількісного та якісного дослідження. Проаналізовано рівень готовності до вакцинації й обізнаності щодо необхідності імунопрофілактики інших інфекційних захворювань серед медичних працівників.

Результати. Аналіз результатів анкетування засвідчив зміни в готовності медичних працівників до вакцинації проти COVID-19 на трьох етапах дослідження. Після проходження тренінгу частка осіб, які були абсолютно не готові вакцинуватися, зменшилася з 9% до 1%, однак через 1 рік зросла до 18%. Частка респондентів, які вагаються щодо ревакцинації проти COVID-19, зменшилася з 57% до 23% після тренінгу та до 19% через 1 рік. Рівень готовності до вакцинації підвищився з 19% до 55% після тренінгу, проте через 1 рік знизився до 26%. Основними причинами відмови від вакцинації медичні працівники називали недовіру до вакцин, відсутність потреби в щепленні та переконаність у достатності раніше отриманих доз. Водночас респонденти відзначили важливість регулярної вакцинації самих медичних працівників проти інших інфекційних захворювань, зокрема дифтерії, правця, гепатиту та грипу.

Висновки. Отримані результати свідчать про зменшення вагань щодо вакцинації після проходження інтерактивного тренінгу, а також про вплив часу на рівень готовності вакцинуватися. Виявлено основні причини відмови від щеплень і розглянуто необхідність проведення повторного тренінгу для підтримання високого рівня готовності до вакцинації й протидії дезінформації у віддалений період.

Ключові слова: професіоналізм, тренінг, постковідний період, COVID-19.

Does interactive training change the attitude of healthcare professionals towards COVID-19 vaccination in the long-term period?

O. V. Ilkov, P. O. Kolesnyk, O. V. Rusanovska, V. V. Chinchewa, Ch. Anukam, V. Yu. Voloshyn, I. O. Khramtsova, Yu. Yu. Chomolyak, Yu. S. Sich

The analysis of the scientific literature highlights the importance of maintaining high vaccination rates among healthcare professionals, who are a key group for the successful implementation of vaccination campaigns. It has been found that certain population groups, in particular healthcare workers, older people and patients with chronic diseases, require special attention regarding revaccination against COVID-19. The most effective methods of increasing motivation for vaccination are comprehensive educational interventions, including seminars and information events. Maintaining high levels of vaccination coverage is critical for controlling the pandemic and preventing new outbreaks of the disease.

The study examined the question: does the attitude of family doctors and nurses towards vaccination against COVID-19 for their own protection change after undergoing an interactive training on vaccination against COVID-19 and in the remote period after it compared to the period before the training.

The objective: to conduct the long-term assessment of changes in the attitude of family doctors and nurses with moderate and low readiness to vaccinate against COVID-19 before, immediately after and 1 year after interactive training to increase motivation for vaccination.

Materials and methods. The study involved 541 medical workers (doctors and nurses) of both sexes aged 19 to 67 years, working in urban and rural outpatient clinics. The participants took part in the interactive training for mobile teams and vaccination points against COVID-19, which was conducted for medical workers in the Transcarpathian region by trainers from the Family Medicine and Primary Care Training Center of Uzhhorod National University from March to September 2021. The attitudes towards vaccination were assessed before the training (about 500 people), immediately after (about 500 people) and 1 year after the training (about 200 people). The survey was conducted using a validated questionnaire and included questions for quantitative and qualitative research. The degree of readiness for vaccination and awareness of the need for vaccination against other infectious diseases among healthcare workers were analyzed.

Results. The analysis of the survey results showed changes in the readiness of healthcare workers to be vaccinated against COVID-19 at three stages of the study. After the training, the number of those who were absolutely not ready to be vaccinated against COVID-19 decreased from 9% to 1%, but a year later it increased again to 18%. The proportion of those who were hesitant to get revaccinated against COVID-19 at the time of the survey decreased from 57% to 23% after the training and to 19% a year later. Readiness to get vaccinated increased from 19% to 55%, but decreased to 26% a year later. The main reasons for refusing vaccination were cited by healthcare workers as distrust of vaccines, lack of need for vaccination, and sufficiency of previous doses. At the same time, respondents noted the importance of regular vaccination of healthcare workers themselves against other infectious diseases, including diphtheria, tetanus, hepatitis, and influenza.

Conclusions. The results obtained indicate a decrease in hesitation about vaccination after the training, as well as the influence of time on the level of readiness to be vaccinated. The main reasons for refusal of vaccinations were identified and the need for repeated training to maintain a high level of vaccination readiness and combat disinformation in the long-term period.

Keywords: professionalism, training, post-COVID period, COVID-19.

Постійна мутація вірусу COVID-19 [1] вимагає додаткових доз вакцин для підтримки імунітету [2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), підтримання високих рівнів вакцинації допомагає запобігти тяжким формам захворювання та знижує навантаження на системи охорони здоров'я [3, 4]. Медичні працівники є ключовою групою для успішного проведення вакцинаційних кампаній. Дослідження показують, що медичні працівники мають вищий рівень обізнаності щодо вакцин, але навіть у цій професійній групі нерідко спостерігаються значні вагання через різні фактори, включно зі страхом перед побічними ефектами та недовірою до нових вакцин [5, 6]. Аналіз демографічних і професійних характеристик свідчить, що певні групи потребують особливої уваги при проведенні ревакцинації. Зокрема, медичні працівники, які працюють безпосередньо з пацієнтами, особи старшого віку та пацієнти з хронічними захворюваннями мають підвищений ризик і потребують регулярного оновлення вакцинації [7]. Вона, своєю чергою, є критично важливою для контролю пандемії COVID-19 [8].

Дослідження методів мотивації демонструють, що комплексні освітні втручання, включно із семінарами, інформаційними кампаніями та особистими консультаціями, є найефективнішими у зміні ставлення до вакцинації [9]. Використання різноманітних комунікативних каналів для надання достовірної інформації та розвінчання міфів про вакцини є ключовим фактором успіху [10, 11]. Відомо, що освітні втручання можуть впливати на ухвалення рішення щодо необхідності вакцинації та ревакцинації від низки інфекційних захворювань у довгостроковій перспективі. Проведення всебічного огляду літератури підкреслює важливість постійних зусиль для підтримання високих рівнів вакцинації серед медичних працівників [12, 13].

Аналіз джерел проведено з метою встановлення базової бази щодо демографічних і професійних груп, які найбільше потребують ревакцинації [2]. Також вивчаються методи мотивації до вакцинації [14, 15] для визначення найефективніших стратегій підтримки готовності до неї протягом тривалого періоду. Дослідження віддаленого ефекту освітніх заходів серед медичних працівників може надати цінну інформацію про вплив навчальних програм на довгострокову готовність вакцинуватися та тривалість цієї мотивації. Підтримання високих рівнів вакцинації є критичним для подолання пандемії та запобігання виникненню нових спалахів захворювання [16, 17]. Виникає необхідність дослідження довгострокової ефективності навчально-тренінгових заходів для медичних працівників, спрямованих на зміну ставлення до вакцинації проти COVID-19, зокрема щодо ступеня готовності до проходження ревакцинації через 1 рік після тренінгу.

Під час дослідження було розглянуто питання: чи змінюється ставлення сімейних лікарів і медичних сестер до вакцинації проти COVID-19 для власного захисту після проходження інтерактивного тренінгу з вакцинації проти COVID-19 та у віддалений період після нього порівняно з періодом до навчання.

Мета дослідження: здійснення довготривалої оцінки змін у ставленні сімейних лікарів і медичних сестер із помірним та низьким рівнем готовності до вакцинації проти COVID-19 до, одразу після та через 1 рік після проходження інтерактивного тренінгу, спрямованого на підвищення мотивації до вакцинації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося у 3 етапи. Перший етап – анкетування медичних працівників (лікарів і медичних сестер, які працювали в міських та сільських амбулаторіях) до тренінгу, другий етап – проведення опитування

одразу після проходження тренінгу і третій – через 1 рік після проходження тренінгу. Загалом було проведено 30 таких тренінгів.

Тренінг, розроблений авторами статті, за пропозицією ВООЗ, був присвячений вакцинації проти COVID-19. Він базувався на матеріалах тренінгу Міністерства охорони здоров'я України та ВООЗ, проведеного в березні 2021 р. («Тренінг для регіональних тренерів щодо організації проведення щеплень від гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2») [18], який пройшли всі тренери. Окрім того, використовувалися інтерактивні методики навчання, рекомендовані Європейською академією викладачів сімейної медицини, членами якої були розробники та організатори тренінгу. Ці 30 тренінгів проводилися протягом 6 міс. у період із березня по вересень 2021 р. щотижня, і в кожному з них брали участь 25–30 медичних працівників, із них лікарів – близько 65%, медичних сестер – приблизно 35%.

Кожен тренінг тривав 2 дні по 8 год (загалом 16 год) із 4 перервами та включав 5 блоків.

Блок I – «Світові та національні стратегії вакцинації проти COVID-19. Ефективність і доцільність вакцинації та найчастіші міфи проти вакцинації і їх розвінчання. Способи комунікації з населенням».

Блок II – «Склад вакцин. Відносні та абсолютні протипоказання до вакцинації проти COVID-19».

Блок III – «Організація роботи в пункті щеплення».

Блок IV – «Правила поведінки медичного персоналу при виникненні небажаних побічних ефектів вакцинації та анафілактичному шоці. Невідкладна допомога при анафілактичному шоці».

Блок V – «Робота з медичними інформаційними системами» [19].

Попри активне розгортання вакцинаційної кампанії в країні в цей період, серед учасників (медичних працівників) завжди було багато тих, хто не був готовий до вакцинації проти COVID-19 [19].

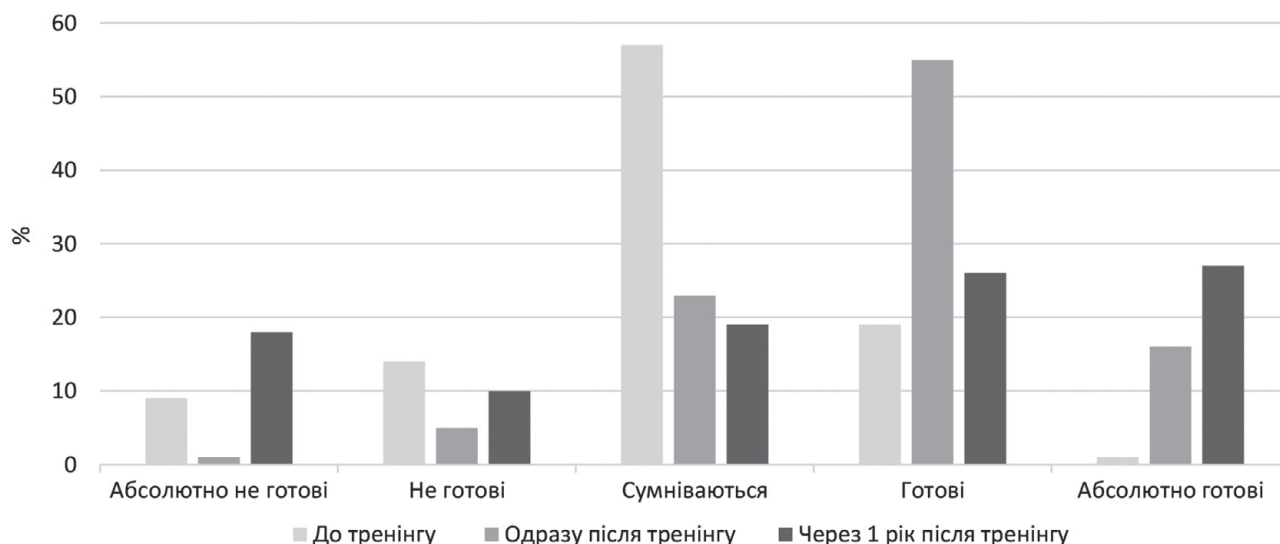
У 1-му та 2-му етапах дослідження взяв участь 541 медичний працівник – лікарі й медичні сестри обох статей віком від 19 до 67 років, які працювали в міських та сільських амбулаторіях. Учасники проходили інтерактивний тренінг для мобільних бригад і пунктів вакцинації проти COVID-19, що проводився для медичних працівників Закарпатської області тренерами тренінгового центру сімейної медицини та долікарської допомоги Ужгородського національного університету в період із березня по вересень 2021 р. Серед 541 учасника тренінгу 265 медичних працівників на момент його проведення вже були вакцинованими, а 86 – виключені через невідповідність критеріям відбору. Перед проведенням тренінгу була розроблена та валідизована анкета-опитувальник: спочатку у паперовій версії, а потім перенесена на Google форму. На 1-му та 2-му етапах було проаналізовано 192 анкети, заповнені на початку та одразу після тренінгу [19].

У 3-му етапі взяли участь близько 200 учасників (кількість відповідей – 40% від усіх розісланих анкет). Анкета 1-го та 2-го етапу включала 2 запитання, що визначали готовність до проходження вакцинації (дод. 1). Анкета 3-го етапу була розіслана всім учасникам перших двох етапів на їхні електронні адреси та включала додатково 2 запитання якісного типу щодо причин відповідей, а також обізнаності про інші вакцини, необхідні медичним працівникам (дод. 2).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів анкетування учасників тренінгу продемонстрував готовність до вакцинації проти COVID-19 до, одразу після та через 1 рік після інтерактивного тренінгу. Дані було проаналізовано після попереднього вилучення 86 не повністю заповнених анкет.

Порівняння співвідношення готовності вакцинуватися до, одразу після та через 1 рік після проведення тренінгу показало відсутність зв'язку готовності вакцинуватися з віком, статтю чи професією (рисунок).



Динаміка готовності учасників вакцинуватися до, одразу після та через 1 рік після проведення тренінгу

Порівняння порядкових категорійних даних проведено методом апостеріорного аналізу за допомогою критеріїв Фрідмана та Вілкоксона. Було виявлено статистично значущі відмінності в готовності лікарів вакцинуватися між усіма трьома групами до, одразу після тренінгу та через 1 рік після нього ($p = 0,001$).

Детальний аналіз продемонстрував, що кількість медичних працівників, які були абсолютно не готовими до вакцинації, після тренінгу скоротилася з 9% до 1%, проте через 1 рік зросла до 18%. Кількість тих, хто оцінював себе як «не готовий», зменшилася з 14% до 5%, а потім знову зросла до 10%. Частка тих, хто вагався щодо вакцинації, зменшилася з 57% до 23% і становила 19% через 1 рік. Натомість кількість готових вакцинуватися зросла з 19% до 55% одразу після тренінгу, проте зменшилася до 26% через 1 рік. Кількість абсолютно готових до вакцинації зросла від 1% до 16% одразу після тренінгу та до 27% через 1 рік.

Однак через 1 рік після проведення тренінгу змінилися також і обставини (завершення епідемії COVID-19, формулювання нових протоколів), тому до анкети було внесено додаткове запитання з проханням обґрунтувати причину неготовності до щеплення.

Серед причин небажання ревакцинуватися, які вказували респонденти, що вагалися або були не готовими до ревакцинації, були такі: «не бачу потреби», «не довіряю вакцинам», «достатньо попередніх доз», «вагітність», «я не є в групі ризику», «не вважаю COVID-19 небезпечним», «не впевнена/ий в ефективності вакцинації», «важко перенесла/ніс попередні вакцинації», «маю хронічні захворювання».

Також лікарі відповіли на запитання щодо того, вакцинацію проти яких ще інфекційних захворювань вони вважають доцільною для себе. На думку опитаних медичних працівників, вони потребують, окрім вакцинації проти COVID-19 («AstraZeneca», «CoronaVac», «Pfizer»), захисту проти дифтерії, правця, гепатиту В та А, грипу, вірусу папіломи людини (ВПЛ), а також кору, краснухи та паротиту, менінгококової й пневмококової інфекцій, вітряної віспи. Певні медичні працівники зазначили необхідність дотримання календаря профілактичних щеплень, а деякі респонденти відповіли, що не потребують жодних щеплень. Також серед відповідей був такий варіант: «вакцинація можлива після визначення рівня IgG (імуноглобуліну G)». Частина респондентів зазначила, що потребує якісних вакцин.

Зусилля ВООЗ та систем охорони здоров'я різних країн щодо вакцинації є життєво важливими для контролю за поширенням інфекційних захворювань, проте відсутність сприйняття важливості вакцинації серед медичних працівників суттєво знижує ефективність цих зусиль. Сучасні дослідження свідчать, що найефективніші заходи для підтримки усвідомлення важливості вакцинації та формування позитивних переконань щодо неї є багатокомпонентними й базуються на діалозі. Однією з таких стратегій є просвітницькі заходи за принципом «рівний – рівному» [20], коли індивід із тієї ж групи виступає як просвітник із вакцинації [21]. У 2023 р. E. L. S. Gobbo, C. Hanson, K. S. S. Abunnaja та S. H. van Wees опублікували метааналіз (хоча дослідження проводилися серед студен-

тів, але також за принципом «рівний – рівному»), в якому систематичний відбір виявив 16 статей, включених до остаточного огляду. Половина досліджень була зосереджена на студентах як досліджуваній групі. Вакцина проти ВПЛ була найпоширенішою вакциною, яку оцінювали в дослідженнях, далі за поширеністю були вакцини проти COVID-19 та грипу. В 11 із 16 статей повідомлялося про позитивний вплив втручання однолітків, а 2 дослідження мали неоднозначні результати. 6 досліджень пропонували змішаний підхід із залученням експертів з охорони здоров'я. У нашому дослідженні за тим самим принципом проводилося навчання «лікар – лікарю», а також аналізувався довготривалий вплив втручання [22].

Дослідження ставлення лікарів до вакцинації [23, 24] проводилися також у Великій Британії. Зокрема, у роботі «Переконання, ставлення та поведінка щодо вакцинації проти COVID-19 серед медичних і соціальних працівників у Великій Британії: дослідження з використанням змішаних методів» були виявлені такі причини неготовності до вакцинації, як: «стурбованість ефективністю вакцини», «не відчували ризику тяжкого перебігу COVID-19», «не довіряли уряду, фармацевтичній промисловості, виробникам вакцин та/або ЗМІ», а також висловлювалися думки: «я відчуваю тиск із боку мого роботодавця щодо отримання вакцини проти COVID-19» і «я хвилююся щодо побічних ефектів вакцини проти COVID-19». У проведеному нами дослідженні були як схожі, так і відмінні переконання, зокрема: «не бачу потреби», «не довіряю вакцинам», «достатньо попередніх доз», «вагітність», «я не є в групі ризику», «не вважаю COVID-19 небезпечним» [25].

Також у травні 2021 р. було опубліковано систематичний огляд «Підготовка та навчання медичних працівників під час вірусних епідемій: систематичний огляд» авторства L. J. Nayahangan, L. Konge, L. Russell, S. Andersen [26], який включає дослідження навчання та підготовки медичних працівників під час вірусних епідемій, зокрема COVID-19. У цьому огляді підкреслюється важливість теоретичних курсів [27] та формування технічних навичок для медичних працівників, що може позитивно впливати на їх ставлення до вакцинації. Загалом у включених дослідженнях повідомлялося про переваги будь-якого структурованого навчального втручання, включно з підвищенням рівня впевненості та знань (аналізувалися як технічні, так і нетехнічні аспекти). У нашому дослідженні було проаналізовано вплив саме інтерактивного тренінгу та його довготривалий ефект.

ВИСНОВКИ

У довготривалій перспективі вагання щодо вакцинації проти COVID-19 знову зростають: частка тих, хто не готовий до вакцинації, становить 18%, тоді як частка тих, хто вагався, знизилася з 57% до 19%. Це вказує на необхідність постійного проведення заходів із метою підтримання належного рівня мотивації. Попри те що цей рівень є недостатнім, значна частина опитаних усвідомлювала необхідність здійснення ревакцинації проти інших інфекційних захворювань, зокрема дифтерії, правця, гепатитів, грипу та інших.

Анкета учасника дослідження на 1-му та 2-му етапах

ПІБ	
Вік	
Ви лікар чи медична сестра?	
Ви працюєте в міській чи сільській амбулаторії?	
Оцініть Вашу готовність вакцинуватися зараз від 1 до 5: 1 – Абсолютно не готова/ий 2 – Не готова/ий 3 – Сумніваюся 4 – Готова/ий 5 – Абсолютно готова/ий	
Своїм підписом підтвердіть надану Вам інформацію про дослідження та згоду на обробку персональних даних	

Анкета учасника дослідження на 3-му етапі

ПІБ	
Вік	
Ви лікар чи медична сестра?	
Ви працюєте в міській чи сільській амбулаторії?	
Оцініть Вашу готовність вакцинуватися зараз від 1 до 5: 1 – Абсолютно не готова/ий 2 – Не готова/ий 3 – Сумніваюся 4 – Готова/ий 5 – Абсолютно готова/ий	
Будь ласка, коротко обґрунтуйте Вашу відповідь	
Яких вакцин, на Вашу думку, Ви потребуєте у Вашому віці?	
Своїм підписом підтвердіть надану Вам інформацію про дослідження та згоду на обробку персональних даних	

Відомості про авторів

Ільков Оксана Віталіївна – ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: Oksana.ilkov@uzhnu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-0923-0596

Колесник Павло Олегович – ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: dr.kolesnyk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7625-7142

Русановська Ольга Володимирівна – ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: o1rusan@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2525-6902

Чинчева Віталія Василівна – ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: vitchin999@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9009-1430

Анукам Черчилль – ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: churchillanukam@gmail.com
ORCID: 0009-0008-1044-498X

Волошин Вадим Юрійович – ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: v.a.d.i.m.woloschin@gmail.com
ORCID: 0009-0008-4347-1394

Храмцова Ірина Олександрівна – ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: iryna.khramtsova@uzhnu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-5603-5515

Чомоляк Юрій Юрійович – ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: yuriy.chomolyak@uzhnu.edu.ua
Січ **Юрій Станіславович** – ДВНЗ «Ужгородський національний університет». E-mail: sich61923@gmail.com
ORCID: 0009-0009-5502-8354

Information about the authors

Ilkov Oksana V. – SI “Uzhhorod National University”. E-mail: Oksana.ilkov@uzhnu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-0923-0596

Kolesnyk Pavlo O. – SI “Uzhhorod National University”. E-mail: dr.kolesnyk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7625-7142

Rusanovska Olga V. – SI “Uzhhorod National University”. E-mail: o1rusan@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2525-6902

Chincheva Vitalia V. – SI “Uzhhorod National University”. E-mail: vitchin999@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9009-1430

Anukam Churchill – SI “Uzhhorod National University”. E-mail: churchillanukam@gmail.com
ORCID: 0009-0008-1044-498X

Voloshyn Vadim Yu. – SI “Uzhhorod National University”. E-mail: v.a.d.i.m.woloschin@gmail.com
ORCID: 0009-0008-4347-1394

Khramtsova Iryna O. – SI “Uzhhorod National University”. E-mail: iryna.khramtsova@uzhnu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-5603-5515

Chomolyak Yuriy Yu. – SI “Uzhhorod National University”. E-mail: yuriy.chomolyak@uzhnu.edu.ua
Sich Yuriy S. – SI “Uzhhorod National University”. E-mail: sich61923@gmail.com
ORCID: 0009-0009-5502-8354

ПОСИЛАННЯ

1. Flores-Vega VR, Monroy-Molina JV, Jiménez-Hernández LE, Torres AG, Santos-Preciado JL, Rosales-Reyes R. SARS-CoV-2: Evolution and emergence of new viral variants. *Viruses*. 2022;14(4):653. doi: 10.3390/v14040653.
2. McCafferty S, Haque AKMA, Vandierendonck A, Weidensee B, Plovyt M, Stuchliková M, et al. A dual-antigen self-amplifying RNA SARS-CoV-2 vaccine induces potent humoral and cellular immune responses and protects against SARS-CoV-2 variants through T cell-mediated immunity. *Mol Ther*. 2022;30(9):2968-83. doi: 10.1016/j.yimthe.2022.04.014.
3. Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, Morozov NG, Mizrahi M, Zigran A, et al. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(8):775-9. doi: 10.1007/s10654-020-00671-y.
4. World Health Organization. Mental disorders [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.
5. Schernhammer E, Weitzer J, Laubichler MD, Birman BM, Bertau M, Zenk L, et al. Correlates of COVID-19 vaccine hesitancy in Austria: trust and the government. *J Public Health (Oxf)*. 2022;44(1):106-16. doi: 10.1093/pubmed/tdab122.
6. Malik AA, McFadden SM, Elharake J, Omer SB. Determinants of COVID-19 vaccine acceptance in the US. *EClin Med*. 2020;26:100495. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100495.
7. Nguyen KH, Yankey D, Coy KC, Brookmeyer KA, Abad N, Guerin R, et al. COVID-19 vaccination coverage, intent, knowledge, attitudes, and beliefs among essential workers, United States. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(11):2908-13. doi: 10.3201/eid2711.211557.
8. Netea MG, Ziegas A, Benn CS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Joosten LAB, Arditi M, et al. The role of trained immunity in COVID-19: Lessons for the next pandemic. *Cell Host Microbe*. 2023;31(6):890-901. doi: 10.1016/j.chom.2023.05.004.
9. Nassar AAH, Al Serouri AA, Al-Shaheethi AH, Almoayed KA. Effectiveness of training on health care workers' knowledge, attitude and practice regarding COVID-19 infection prevention and control, Yemen, 2021. *BMC Health Serv Res*. 2024;24(1):1411. doi: 10.1186/s12913-024-11927-8.
10. Betsch C, Böhm R, Chapman G. Using behavioral insights to increase vaccination policy effectiveness. *Policy Insights from Behav Brain Sci*. 2015;(2):61-73. doi: 10.1177/2372732215600716.
11. Dubé E, Gagnon D, MacDonald NE. Strategies intended to address vaccine hesitancy: Review of published reviews. *Vaccine*. 2015;33(34):4191-203. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.041.
12. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines and vaccine safety [Internet]. Geneva: WHO; 2024. Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines).
13. US Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccines [Internet]. CDC; 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/vaccines/>.
14. Verger P, Scronias D, Dauby N, Adedzi KA, Gobert C, Bergeat M, et al. Attitudes of healthcare workers towards COVID-19 vaccination: a survey in France and French-speaking parts of Belgium and Canada, 2020. *Euro Surveill*. 2021;26(3):2002047. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.3.2002047.
15. McClure CC, Cataldi JR, O'Leary ST. Vaccine hesitancy: where we are and where we are going. *Clin Ther*. 2017;39(8):1550-62. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.07.003.
16. Wang J, Chan YC, Niu R, Wong EMM, van Wyk MA. Modeling the impact of vaccination on COVID-19 and its Delta and Omicron variants. *Viruses*. 2022;14(7):1482. doi: 10.3390/v14071482.
17. Simeoni R, Maccioni G, Giansanti D. The vaccination process against the COVID-19: opportunities, problems and mhealth support. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(9):1165. doi: 10.3390/healthcare9091165.
18. Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. 2021 will be the year of vaccination against COVID [Internet]. 2021. Available from: <https://phc.org.ua/news/2021-rik-stane-rokom-vakcinacii-proti-covid-19>.
19. Ilkov O, Kolesnyk P, Kolesnyk A, Rusanovska O, Mykyta T, Sabov O, et al. Interactive training as a method to change the attitude to the vaccination at the example of COVID-19 vaccine. *Fam Med Eur Pract*. 2022;99-100(1-2):19-24. doi: 10.30841/2307-5112.1-2.2022.260498.
20. Prasad PK, Gunderman RB. Peer-to-Peer medical student teaching in radiology. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2024;53(5):544-5. doi: 10.1067/j.cpradiol.2024.05.014.
21. Limaye RJ, Schulz G, Michel AE, Collins ME, Johnson SB. Leveraging a Peer-to-Peer approach to mitigate vaccine misinformation and improve vaccine communication during a pandemic: experiences from the development of a massive open online course. *Heal Secur*. 2023;21(6):467-72. doi: 10.1089/hs.2023.0020.
22. Gobbo ELS, Hanson C, Abunnaja KSS, van Wees SH. Do peer-based education interventions effectively improve vaccination acceptance? (Systematic review). *BMC Public Health*. 2023;23(1):1354. doi: 10.1186/s12889-023-16294-3.
23. Paterson P, Meurice F, Stanberry LR, Glismann S, Rosenthal SL, Larson HJ. Vaccine hesitancy and healthcare providers. *Vaccine*. 2016;34(52):6700-06. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.042.
24. Stöcker A, Hoffmann J, Maue L, Neufeld J, Ohnhäuser T, Scholten N. What impact does the attitude toward COVID-19 vaccination have on physicians as vaccine providers? A cross sectional study from the German outpatient sector. *Vaccine*. 2023;41(1):263-73. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.11.054.
25. Bell S, Clarke RM, Ismail SA, Ojo-Aromokudu O, Naqvi H, Coghill Y, et al. COVID-19 vaccination beliefs, attitudes, and behaviours among health and social care workers in the UK: A mixed-methods study. *PLoS One*. 2022;17(1):e0260949. doi: 10.1371/journal.pone.0260949.
26. Nayahangan LJ, Konge L, Russell L, Andersen S. Training and education of healthcare workers during viral epidemics: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(5):e044111. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044111.
27. Jovanovic D, Gazibara T, Solanki R, Ackermann C, Satkovich E. Perception of health-related case studies in the context of introduction to clinical medicine course: students' and teachers' perspective. *Ir J Med Sci*. 2020;189(1):373-9. doi: 10.1007/s11845-019-02036-1.

Стаття надійшла до редакції 31.12.2024. – Дата першого рішення 03.01.2025. – Стаття подана до друку 10.02.2025

Проблеми вітчизняного нормативно-правового регулювання якості клінічних досліджень під час воєнного стану

I. С. Асауленко

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

У сучасних умовах, коли кількість клінічних досліджень (КД) та участь у них досліджуваних осіб постійно зростає, постає необхідність забезпечення належного рівня етичної експертизи клінічних випробувань, метою якої є запобігання можливим ризикам для досліджуваних та моніторинг дотримання етичних і морально-правових принципів під час проведення КД. Війна в Україні є викликом часу у зв'язку зі значною кількістю клінічних випробувань, які тривають, та можливими додатковими ризиками, пов'язаними з постачанням препаратів або некомфортними умовами перебування учасників КД. Значущість результатів КД для пацієнтів та їхнього впливу на громадське здоров'я вимагає переоцінки фундаментальних етичних принципів, а також загальної ролі, що відіграють КД в суспільстві. У статті висвітлено неврегульовані питання КД в умовах воєнного стану в Україні.

Мета дослідження: провести аналіз вітчизняних чинних нормативно-правових документів, що забезпечують проведення КД в Україні під час війни з росією.

Матеріали та методи. Під час проведення дослідження використано такі методи: бібліосемантичний, структурно-логічного аналізу, описового моделювання.

Результати. Нормативно-правове регулювання проведення КД в Україні ґрунтується переважно на чинних міжнародних стандартах. Правові вітчизняні документи унормовують право пацієнта, який бере участь у КД, його захист у межах дотримання вимог Порядку проведення КД лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань. В Україні в умовах воєнного стану надзвичайно важливим питанням є забезпечення належного рівня етичної експертизи КД для запобігання можливому ризику, що вимагає переоцінки фундаментальних етичних принципів. Особливо це стосується регіонів, які розташовані в зоні військових дій, де виникає унікальна ситуація з великою кількістю КД. Стан війни в Україні потребує широкого міжнародного чи міжрегіонального співробітництва, щоб подолати зруйновані маршрути та труднощі електронної передачі даних, а також вимагає перегляду усталених теорій і структур, які підтримують захист вразливих учасників дослідження та тих, хто перебуває в умовах війни чи конфлікту.

Висновки. Основними проблемами вітчизняного нормативно-правового регулювання якості КД під час воєнного стану є такі: недосконалість системи етичної експертизи, яка має включати основні принципи діяльності, критерії якісного функціонування комісій із питань етики та постійне вдосконалення процесу етичної експертизи; вразливість учасників дослідження, які перебувають в умовах війни, що потребує перегляду усталених теорій і структур для їхнього захисту; обмеженість ресурсів для КД, що вимагає їх раціонального перерозподілу; проблеми з безпекою використання експериментальних лікарських препаратів поза протоколом випробувань, у зв'язку з чим необхідно переглянути етичну основу для захисту учасників дослідження під час війни, забезпечуючи їхні потреби в охороні здоров'я, одночасно зберігаючи наукову чесність.

Ключові слова: клінічні дослідження, воєнний стан, нормативно-правові документи, етика, здоров'я, безпека.

Problems of domestic regulatory and legal regulation of the quality of clinical trials during martial law

I. S. Asaulenko

In modern conditions, when the number of clinical trials (CTs) and the participation of subjects in them are constantly increasing, there is a need to ensure an appropriate level of ethical review of CTs, the purpose of which is to prevent possible risks to subjects and monitor compliance with ethical and moral and legal principles during CTs process.

The war in Ukraine is a challenge of the time due to the significant number of ongoing CTs and possible additional risks which are associated with the supply of drugs or uncomfortable conditions for participants in CTs. The significance of CT results for patients and their impact on public health requires a reassessment of fundamental ethical principles, as well as the general role which CTs have in society. The article highlights unsettled issues of CTs under martial law in Ukraine.

The objective: to analyze the current domestic regulatory and legal documents that ensure the conduct of CTs in Ukraine during the war with Russia.

Materials and methods. Biblionic, structural-logical analysis, descriptive modeling methods were used in the study.

Results. Regulatory and legal regulation of CTs in Ukraine is based mainly on current international standards. Legal domestic documents regulate the rights of a patient who participates in CT and their protection within the framework of compliance with the requirements of the Procedure for conducting CTs of medicinal products and examination of CT materials.

In Ukraine, under martial law, an extremely important issue is ensuring the proper level of ethical examination of CTs in order to prevent possible risk, which requires a reassessment of fundamental ethical principles. This is especially true for regions which are located in the zone of military operations, where a unique situation arises with numerous CTs. The state of war in Ukraine requires extensive international or interregional cooperation to overcome the disrupted routes and difficulties of electronic data transmission and requires the reconstruction of established theories and structures that support the protection of vulnerable research participants, those who are in war or conflict.

Conclusions. The main problems of domestic regulatory and legal regulation of the quality of CTs during martial law are the following: the imperfection of the ethical review system, which should include the basic principles of activity, criteria for the quality functioning of ethics committees and continuous improvement of the ethical review process; the vulnerability of research participants who are in war conditions, which requires the reconstruction of established theories and structures for their protection; limited resources for CTs, which requires their redistribution; problems with the safety of the use of experimental drugs outside the trial protocol, in connection with which it is necessary to review the ethical basis for the protection of research participants during war, ensuring their health care needs, while maintaining scientific integrity.

Keywords: clinical trials, martial law, regulatory documents, ethics, health, safety.

Клінічні дослідження (КД) в Україні під час війни мають особливе значення, що виходить далеко за межі академічного чи фармацевтичного інтересу. Вони є стратегічним інструментом збереження здоров'я населення, розвитку медичної науки, підтримки системи охорони здоров'я та інтеграції у глобальну наукову спільноту. Учасники КД, зокрема пацієнти з тяжкими або хронічними захворюваннями, мають можливість отримувати лікування за новими методами й препаратами, які ще недоступні на комерційному ринку. Це особливо важливо в умовах воєнного конфлікту, коли система охорони здоров'я обмежена у фінансах і ресурсах. КД забезпечують лікарні додатковим фінансуванням, обладнанням, лікарськими препаратами та навчанням персоналу. Це дає змогу зберегти високий рівень надання медичної допомоги в умовах дефіциту державного фінансування. Проведення досліджень в умовах війни демонструє здатність України до збереження наукового потенціалу й функціонування дослідницької інфраструктури навіть у критичних умовах. Це підвищує авторитет українських медичних установ на міжнародній арені. Україна стала унікальним контекстом для дослідження наслідків тривалого стресу, травми, бойових поранень, переміщення населення, порушення доступу до лікування та інших аспектів, пов'язаних із війною. Ці дані можуть бути безцінними для розробки нових підходів до лікування посттравматичного синдрому, болю, ампутацій, інфекцій та інших станів. Українські дослідники й медичні установи активно співпрацюють з європейськими та світовими партнерами, що сприяє інтеграції в глобальну наукову екосистему. Це відкриває нові можливості для участі в мультинаціональних дослідженнях і посилює голос України в міжнародній медичній спільноті. В умовах війни особливо актуальними стають питання етики, безпеки пацієнтів та захисту персональних даних. Україна демонструє здатність підтримувати міжнародні стандарти проведення досліджень в умовах надзвичайного стану, що є свідченням інституційної зрілості. КД в Україні під час війни – це не лише продовження наукової діяльності, а й важливий елемент національної безпеки, медичної автономії та гуманітарної підтримки населення. Їхній подальший розвиток вимагає збереження кадрів, підтримки міжнародних партнерів і активної участі держави.

Мета дослідження: провести аналіз вітчизняних чинних нормативно-правових документів, що забезпечують проведення КД в Україні під час війни з росією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час проведення дослідження використано такі методи: бібліосемантичний, структурно-логічного аналізу, описового моделювання. Методичною основою дослідження став системний підхід.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нормативно-правове регулювання проведення КД в Україні ґрунтується переважно на чинних міжнародних стандартах [1]: Директиви Європейського Парламенту та Ради 2001/20/ЄС від 4 квітня 2001 р., 2001/83/ЄС від 6 листопада 2001 р., Постанови Європейського Парламенту та Ради 1901/2006 від 12 грудня 2006 р. та 1902/2006 від 20 грудня 2006 р. [2–5], Міжнародних гармонізованих тристоронніх правил Належної клінічної практики (International Conference on Harmonization Guidelines Good Clinical Practice – ICH GCP) [6], Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» [7], Міжнародних керівних принципів етики для біомедичних досліджень за участю людини (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS, 2016) [8].

Сучасний етап розвитку КД відзначається як зростанням їх кількості, так і активнішою участю досліджуваних осіб, що зумовлює потребу в забезпеченні високого рівня етичного контролю. Основним завданням етичної експертизи є мінімізація потенційних ризиків для учасників досліджень, а також постійний нагляд за дотриманням моральних, етичних і правових норм під час їх проведення [1]. Особливої актуальності ці питання набувають в умовах воєнного стану, коли захист прав та безпеки учасників КД має бути гарантований із максимальною відповідальністю [22].

Участь людей у КД також регулюється кількома законодавчими актами: Законами України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [10], «Про лікарські засоби» (1996) [11], «Про захист персональних даних» [12].

Порядок проведення КД лікарських засобів, експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типове положення про комісії з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, в яких проводять клінічні випробування, регулюються наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 (зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29.10.2009 за № 1010/17026 та за № 1011/17027) [13]. Спеціалісти з КД у своїй роботі також керуються:

- наказом МОЗ України № 95 від 16.02.2009 (зі змінами від 26.09.2017 № 1169), який затверджує настанову «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008» [14];
- наказом МОЗ України № 22 від 12.01.2017 про настанову «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016 [15];
- наказом МОЗ України від 21.05.2015 № 295 про настанову «Лікарські засоби. Подібні біологічні

лікарські препарати, що містять моноклональні антитіла – неклінічні та клінічні питання» СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2015 [16];

- наказом МОЗ України від 20.03.2024 № 480 про настанову «Лікарські засоби. Класифікація лікарських засобів передової терапії» [17].

Питання біоетики регламентуються наказом МОЗ України від 01.11.2000 № 281 «Про затвердження Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про роботу комісії з питань етики» [18] і наказом МОЗ України від 25.09.2002 № 355 «Про внесення змін та доповнень до Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» [19]. Вітчизняним законодавством передбачено покарання за порушення дослідниками правил і норм біоетики, зокрема кримінальну відповідальність за статтею 142 Кримінального кодексу («Незаконне проведення дослідів над людиною») [20], з урахуванням змін, внесених Законом України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо спрощення досудового розслідування окремих категорій кримінальних правопорушень» [21]. На сьогодні у сфері КД спостерігається зростання їх кількості та збільшення числа учасників, що зумовлює необхідність забезпечення належного рівня етичної експертизи клінічних випробувань. Основною метою такої експертизи є запобігання можливим ризикам для досліджуваних та здійснення моніторингу дотримання етичних і морально-правових норм під час проведення КД [1]. В умовах воєнного стану особливої актуальності набуває питання належної етичної експертизи клінічних випробувань, що спрямована на запобігання потенційним ризикам для учасників досліджень і контроль за дотриманням етичних і морально-правових засад під час їх проведення [22]. Актуальною залишається проблема відсутності цілісної системи етичної експертизи, яка має охоплювати базові принципи діяльності, чітко визначені критерії ефективної роботи комісій з етики, а також механізми постійного вдосконалення етичного оцінювання, особливо в умовах воєнного стану. Для належної організації діяльності етичних комітетів у період надзвичайних ситуацій доцільним є впровадження положень «Керівництва для комітетів з етики досліджень щодо оперативної оцінки під час криз у сфері охорони здоров'я» [23]. Це передбачає адаптацію чинних стандартних операційних процедур, зокрема в частині прискореного розгляду досліджень нових лікарських засобів і вакцин.

Воєнні дії в Україні, з огляду на масштаб клінічних випробувань, що продовжують проводитись, а також їх значущість для великої кількості пацієнтів і системи громадського здоров'я загалом, актуалізують необхідність переосмислення основоположних етичних засад і суспільної ролі, яку відіграють КД в кризових умовах. В Україні, зокрема в регіонах, які розташовані в зоні воєнних дій, виникає унікальна ситуація з великою кількістю КД. Міжнародна федерація асоціацій лікарів-фармацевтів і фармацевтичної медицини (International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians and Pharmaceutical Medicine – IFAPP), за-

судивши війну з її жахливим впливом на здоров'я людей, у тому числі на клінічні випробування [24], висуває вимогу медичної нейтральності, сформульовану Всесвітньою медичною асоціацією (World Medical Association – WMA) [25]. Міжнародні асоціації фармацевтичних виробників висловили свою «місію забезпечення лікуванням і вакцинами всіх, хто постраждав від війни, в якому б місці вони не перебували» [26]. Компанії-члени Європейської федерації фармацевтичних галузей та асоціацій (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations – EFPIA) надали неурядовим організаціям понад 22 млн доз основних ліків і понад 62 млн євро фінансової підтримки (станом на серпень 2022 р.) [27]. Наведені приклади доводять, що надання медичної допомоги тим, хто опинився в конфліктних ситуаціях, має бути першочерговою оперативною діяльністю усіх, хто організовує проведення КД. Робоча група з питань етики IFAPP наголосила на важливості продовження, де і наскільки це можливо, запропонованого досліджуваного лікування пацієнтам, які вже беруть участь у клінічних випробуваннях у країнах, які постраждали від різних типів руйнівних катастроф [28, 29]. Подібна ситуація відбувається і в Україні під час війни. Наразі існує потреба переглянути правила КД у контексті кризових ситуацій, беручи до уваги ширшу оцінку того, що має входити до фундаментального права на здоров'я [9], а також необхідність позитивного роздумування цих прав учасниками дослідження в умовах, що змінилися під час війни. Наведена ситуація потребує безперервного доступу до життєво важливих втручань, які надаються в ході КД [30].

Війна в Україні є безпрецедентною ситуацією, де проводяться сотні КД, в яких принаймні сім фармацевтичних компаній постали перед труднощами в наборі пацієнтів і закриттям сайтів (станом на березень 2022 р.) [31]. Станом на середину травня, за даними ClinicalTrials.gov, в Україні тривало 247 клінічних випробувань третьої фази, з них 30 – у Києві. У середині серпня ця кількість зменшилася до 216, проте в Києві все ще проводили 30 досліджень. Існують різні терапевтичні напрямки, включно з плацебо-контрольованими дослідженнями. Деякі фармацевтичні компанії намагаються розв'язати проблеми, що виникли в Україні, приймаючи біженців-українців – учасників дослідження – у Польщі, Словаччині, Румунії та інших країнах [31]. Європейські регулятори, включно з Австрією [32] та Європейською групою координації у сфері клінічних випробувань (Clinical Trials Coordination Group) [33], надали оперативні короткі керівні документи для переведення учасників з України до інших країн Європейського Союзу, якщо передбачається індивідуальна вигода для пацієнта-учасника. Окремі компанії та випробувальні центри також вжили заходів для переміщення учасників дослідження в інші безпечніші місця в Україні, а також до сусідніх країн. Ці керівні документи встановлюють необхідні процедури, що регулюють:

- взаємодію між регуляторними органами, спонсорами та центрами клінічних випробувань;
- наявність страхового покриття або послуг перекладу;
- порядок передачі вже отриманих документів тощо.

Стан війни в Україні потребує широкого міжнародного чи міжрегіонального співробітництва, щоб подолати зруйновані маршрути та труднощі електронної передачі даних [33].

У квітні 2022 р. група професіоналів із КД та етики в Україні й за кордоном оперативним шляхом вивчили та підтримали українські КД. Це сприяло розвитку Української ініціативи підтримки КД (Ukrainian Clinical Research Support Initiative – UCRSI). UCRSI надав унікальну платформу для відповіді на термінові запитання щодо підтримки учасників клінічних випробувань, дослідників, сайтів, постачання досліджуваних лікарських препаратів і питань безпеки, а також розв'язання питань належної клінічної практики та питань етики, коли вони виникають. Як ключовий партнер UCRSI, IEAPP надає контекстуальну підтримку для ефективного задоволення потреб учасників КД та сприяння інвестиціям України в наукові дослідження та розвиток охорони здоров'я у сфері КД [34]. На сьогодні в центрі уваги залишаються такі ключові проблеми:

- труднощі в постачанні досліджуваних лікарських препаратів;
- негативні наслідки для клінічного персоналу;
- потреба в додатковій допомозі, діагностичних інструментах, процедурах управління даними;
- особлива підтримка біженців, які зазнають фізичних і психічних страждань.

Як запропонувало Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA), безпека пацієнтів має бути першочерговим завданням, а події, пов'язані з війною, що впливають на клінічні випробування, слід оцінювати відповідно до чинних рекомендацій, роблячи їх більш гнучкими подібно до досвіду під час пандемії COVID-19 [35]. Означена ситуація вимагає перегляду усталених теорій і структур, що підтримують захист вразливих учасників дослідження та тих, хто перебуває в умовах війни [36, 37]. В етичних рекомендаціях CIOMS щодо КД, пов'язаних зі здоров'ям, зазначено, що дослідження в ситуаціях лиха мають проводитися як «невід'ємна частина реагування на лиха». Дослідники іноді стикаються зі складними зобов'язаннями: працівники охорони здоров'я очікують гуманітарної підтримки з переконанням, що вона надається найдоцільнішими, найефективнішими та найбезпечнішими методами, що потребує в деяких випадках інтервенційного дослідження. У таких руйнівних ситуаціях автономія пацієнтів є крихкою, їхня ситуація створює нові вразливі місця та нові залежності [38].

Проблема є актуальною і на сьогодні, оскільки число КД зростає: у 2023 р. кількість розпочатих КД збільшилася на 64% порівняно з попереднім роком, у 2024 р. кількість поданих заяв на проведення КД у першому кварталі зросла у 2,2 раза порівняно з аналогічним періодом 2023 р. Станом на 1 липня 2024 р. в Україні проводилося 358 КД: 277 розпочатих і 81 затверджене МОЗ України. Станом на 30 травня 2025 р. в Україні здійснюються 380 КД: 290 розпочатих і 90 затверджених МОЗ України [39, 40].

У контексті проблем КД в Україні під час цієї війни було вказано на можливе виникнення «терапевтичної помилки» [38], яка пояснюється тим, що пацієнти

можуть шукати переваги експериментальної терапії без достатнього розуміння ризиків експериментування [41]. Руйнівні процеси війни вимагають від усіх дослідників заново оцінити стан здоров'я кожного учасника КД, необхідний догляд і ступінь, до якого поточна участь у КД є єдиним або найкращим способом задовольнити їхні потреби у здоров'ї. Передумовою є те, що в умовах конфлікту обмежені ресурси мають бути перерозподілені, віддаючи пріоритет базовій медичній допомозі. У цьому контексті продовження або припинення кожного випробувального проекту та участь окремого пацієнта потребує надзвичайно обережного і складного рішення з урахуванням стану здоров'я хворого, а також рівня місцевих, катастрофічних ситуацій [42]. Війна ненавмисно змусила переоцінити реальну цінність КД як кожного окремо, так і закладу охорони здоров'я, що надає медичну допомогу. Відбувається явище спільної їх уразливості водночас із вимогами пацієнтів. Війна висвітлює потребу в пріоритеті здоров'я та науки над усіма приватними чи комерційними інтересами. Приділяючи чітку увагу терапевтичній помилковій концепції не просто як абстрактній концепції, але (що більш важливо) як реальній загрозі, яка також залежить від контексту, дослідники стикаються з реальною цінністю КД для окремих людей і для суспільства загалом. Українські медичні працівники та дослідники в зоні бойових дій підказують, що КД не є предметом комерції, а необхідністю для здоров'я пацієнтів [41, 42].

У деяких ситуаціях досліджувані лікарські препарати можуть і мають бути пріоритетними як частина гуманітарних програм розширеного доступу, поза протоколом дослідження. Для цього необхідні адаптивні проекти досліджень, які залежать від ситуації та контексту і розроблені лише як частина процесу прискорення розробки лікарських засобів, щоб не витратити цінні клінічні дані, отримані завдяки альтруїзму учасників [41–43]. Дослідникам потрібно переосмислити та переробити моделі адаптивного дизайну для КД, щоб вони також відповідали своїм цілям в умовах війни, іноді включаючи алгоритм прийняття/невиходу в надзвичайно складних ситуаціях [41–43]. У випадках, коли протоколи дослідження фундаментально порушені, адаптивний дизайн має означати саме адаптацію до потреб учасників дослідження – не відмовлятися від учасників, від втручання у здоров'я й від науки. Це може означати призупинення комерційних або маркетингових інтересів. Така концепція ситуаційно адаптивного дизайну може бути включена до оригінального плану дослідження перед його початком, якщо це КД є важливою частиною реагування на катастрофу [41–43].

Попри те що виникають проблеми з безпекою використання експериментальних лікарських засобів поза протоколом КД [43], стратегії мінімізації ризиків мають бути розроблені відповідно до «моніторованого екстреного використання незареєстрованих та експериментальних втручань» (Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions – MEURI), запропонованого Всесвітньою організацією охорони здоров'я для ситуації спалаху захворювання [44]. Ретельний моніторинг безпеки кожного пацієнта є обов'язковою умовою, а результати спостережень слід консолідувати

з даними інших КД, враховуючи відмінності між підгрупами через мінливі фонові ситуації. Може статися так, що необхідним стане запропонувати альтернативні втручання замість досліджуваних продуктів. У такому випадку потрібно забезпечити доступ до медичної допомоги учасникам дослідження та іншим людям у районах знищених ресурсів. Усе це вимагає нової стратегії ситуаційної адаптації КД, яка гарантує збереження наукового підходу до охорони здоров'я та оцінювання втручань навіть із серйозними змінами у можливостях виконання протоколу. З огляду на всі ці аспекти, необхідно переглянути етичну основу для захисту учасників дослідження під час війни, забезпечуючи їхні потреби в охороні здоров'я, одночасно зберігаючи наукову чесність [44].

Останнім часом перетинання між гуманітарним правом і правом людини розширюється. Міжнародне гуманітарне право висуває моральні вимоги під час війни; право людини – моральні вимоги, переважно розроблені як спосіб захисту людей у мирний час. Обидві правові рамки розвивалися незалежно одна від одної, виражаючи спільні цінності щодо захисту життя, здоров'я та людської гідності [45]. Рекомендації CIOMS від 2016 р. є першим міжнародним документом, який містить висновки вказівки щодо захисту учасників дослідження в умовах війни або конфлікту [44, 45].

Женевська конвенція, яка є основою гуманітарного права, забороняє напади на поранених солдатів, військовополонених, цивільних осіб, лікарні та медичних працівників, а також дозволяє медичні чи наукові експерименти на військовополонених лише тоді, коли це відповідає інтересам суб'єктів дослідження [46]. Коментарі цього документа стосуються воєнних злочинів, пов'язаних з експериментами на людях, здійсненими нацистськими та японськими імператорськими військовими в минулому [47]. З іншого боку, сучасне міжнародне право формувалося під впливом Загальної декларації прав людини (Організація Об'єднаних Націй, 1948 р.) [48], де вказано про недопущення подібних ситуацій. Ця Загальна декларація проголошує основні права, що належать усій людській спільноті, зосереджуючись на свободах і справедливості як гарантіях стабільності та миру в суспільстві. Пізніше ці принципи були закріплені в Міжнародних пактах про права людини 1966 р., які, зокрема, містять лише один пункт дослідницької етики – заборону наукових експериментів без добровільної згоди учасників [49]. Ці два міжнародні договори закріпили роль міжнародних організацій у забезпеченні захисту прав людини у воєнний і мирний час. Однак це не є достатньою міжнародно-правовою базою для забезпечення захисту як учасників дослідження, так і медичних працівників, які займаються КД для отримання наукових знань, що забезпечує необхідну допомогу учасникам дослідження.

Відомо, що Гельсінська декларація WMA [7] наголошує на пріоритетності прав пацієнтів і вигоди для

мети дослідження, ґрунтуючись на обов'язках лікарів [50, 51] безпосередньо після війни з визнанням того, що «медична етика під час збройного конфлікту є ідентичною медичній етиці в мирний час» [52]. Водночас WMA розроблено рамки медичної етики як гуманітарного права та протесту проти воєн і використання нелюдської зброї [53], затвердивши резолюцію щодо підтримки українських представників медичного персоналу та громадян [54]. Спільнота дослідницької етики ще не є достатньо зрілою, щоб досягти міжнародного консенсусу з делікатних питань, наприклад щодо легітимності експериментального лікування військовополонених або дослідження впливу нелюдської зброї. Соціальна цінність, отримана від таких досліджень, має забезпечувати принцип нетерпимості до проявів нелюдності під час війни. Це свідчить про необхідність переосмислення та розширення дослідницької етики в будь-якому дослідницькому середовищі, включно з війнами та іншими гуманітарними чи природними ситуаціями [54].

На сьогодні в Україні питання прав учасників КД та переведення пацієнтів з одного центру до іншого не є врегульованими. Вони не порушуються ані в проєкті Стратегії розвитку системи охорони здоров'я до 2030 р. [55], ані в інших законодавчих актах.

Також нерозв'язаним питанням є взаємне визнання отриманих у рамках КД даних між країнами, в яких здійснюються клінічні дослідницькі проєкти [56]. Проблемним питанням у сфері КД є створення системи принципів, що регулюють суспільні відносини, пов'язані з використанням нових біотехнологій у життєдіяльності людини [56]. З огляду на те, що Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину ратифікована Україною 22 березня 2002 р., необхідно внести зміни до основних правових вітчизняних документів відповідно до викликів часу [57].

ВИСНОВКИ

Основними проблемами вітчизняного нормативно-правового регулювання якості КД під час воєнного стану є такі: недосконалість системи етичної експертизи, яка має включати основні принципи діяльності, критерії якісного функціонування комісій із питань етики та постійне вдосконалення процесу етичної експертизи; вразливість учасників дослідження, які перебувають в умовах війни, що потребує перегляду усталених теорій і структур для їх захисту; обмеженість ресурсів для проведення КД, що вимагає їх раціонального перерозподілу; проблеми з безпекою використання експериментальних лікарських препаратів поза протоколом випробувань, у зв'язку з чим потрібно переглянути етичну основу для захисту учасників дослідження під час війни, забезпечуючи їхні потреби в охороні здоров'я, за умови одночасного збереження наукової чесності.

Відомості про автора

Асауленко Ігор Сергійович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 377-70-63. E-mail: ihorasaulenko@gmail.com
ORCID: 0009-0002-5248-3190

Information about the author

Asaulenko Ihor S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 377-70-63. E-mail: ihorasaulenko@gmail.com
ORCID: 0009-0002-5248-3190

ПОСИЛАННЯ

- Kovtun L, Yankova L, Rasputnyak S, Silantjeva O, Maltseva Y, Popova L, et al. General principles of organization of ethics committees at health care facilities where clinical trials of medicines are conducted (recommendations for experts): a guide [Internet]. B: Material Scientific and practical conference with international participation: "25 years of activity of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine". Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine; 2017. 48 p. Available from: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/08/posibnykn.pdf>.
- European Union Law. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of April 4, 2001 on the Community Code on medicinal products for human use [Internet]. 2001. Directive No. 2001/20/EC; 2001 April 04. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj/eng>.
- European Union Law. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of November 6, 2001 on the Community Code on medicinal products for human use [Internet]. 2001. Directive No. 2001/83/EC; 2001 Nov 06. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of November 6, 2001 on the Community Code on medicinal products for human use [Internet]. 2001. Regulation (EC) No. 2001/83/EC; 2001 Nov 06. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/984_013-01#Text.
- European Union Law. Directive No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of December 12, 2006 on the Community Code on Medicinal Products for Human Use [Internet]. 2006. Directive No. 1901/2006; 2006 Dec 12. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj>.
- European Medicines Agency. ICH E6 Good clinical practice – Scientific guideline [Internet]. In: International Conference on Harmonization Guidelines Good Clinical Practice, ICH GCP. 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-good-clinical-practice-scientific-guideline>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" [Internet]. 1964. Declaration No. 990_005; 1964 Jun 01. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text.
- Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Human Subjects (developed by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO)). Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016. 132 p.
- Verkhovna Rada of Ukraine. Constitution of Ukraine [Internet]. 1996. Law No 254k/96-BP; 1996 Jun 28. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80#Text>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. Fundamentals of the legislation of Ukraine on health care [Internet]. 1992. Law No. 2801-XII; 1992 Nov 19. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On Medicinal Products [Internet]. 1996. Law No 123/96-BP; 1996 Apr 04. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-bp#Text>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On the protection of personal data [Internet]. 2010. Law No. 2297-VI; 2010 Jun 01. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the procedure for conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and the model regulations on ethics commissions [Internet]. 2009. Order No. 690; 2009 Sep 23. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. On Amendments to the Guideline "Medicinal Products. Good Clinical Practice ST-N MHU 42-7.0:2008" [Internet]. 2017. Order No. 1169; 2017 Sep 26. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1169282-17#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of documents on bioequivalence [Internet]. 2017. Order No. 22; 2017 Jan 12. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v022282-17#Text>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On approval of guidelines for monoclonal antibodies by order [Internet]. 2015. Order No. 295; 2015 May 21. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0295282-15#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. Medicinal products Classification of advanced therapy drugs [Internet]. Order No. 480; 2024 March 20. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-20032024--480-pro-zatverdzhennja-standartu-nastanova-likarski-zasobi-klasifikacija-likarskih-zasobiv-peredovoi-terapii>.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of the instruction on conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and the model regulations on the work of the ethics commission [Internet]. 2000. Order No. 281; 2000 Nov 01. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine. On amendments and additions to the instruction on conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials [Internet]. 2002. Order No. 355; 2002 Sep 25. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0825-02#Text>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. Criminal Code of Ukraine [Internet]. 2001. Law No. 2341-III; 2001 April 05. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/en/2341-14#Text>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On amendments to certain legislative acts of Ukraine on simplification of pre-trial investigation of certain categories of criminal offenses [Internet]. 2018. Law No. 2617-VIII; 2018 Nov 22. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2617-19?find=1&text=Незаконне+conducting+investigation#Text>.
- State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Basics of activity of ethics committees at medical and preventive institutions where clinical trials of medicines are conducted [Internet]. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine; 2023. Available from: <https://www.dec.gov.ua/materials/osnovy-diyalnosti-komisij-z-pytan-etyky-pry-likuvalno-profilaktychnyh-zakladah-v-yakyh-provodyatsya-klinichni-vyprovuvannya-likarskyh-zasobiv?role=applicant>.
- World Health Organization. Guidance for research ethics committees for rapid review of research during public health emergencies [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 8 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006218>.
- Kurihara C, Crawley FP, Baroutsou V, Becker S, Franke-Bray B, Granville CA, et al. The continuation of clinical trials in times of war: A need to develop ethics and situationally adaptive clinical research guidelines. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:966220. doi: 10.3389/fmed.2022.966220.
- International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians Pharmacological Medicine. IFAPP deplores Russia's aggression in Ukraine [Internet]. IFAPP Today. 2022. Available from: <https://ifapp.org/ifapp-deplores-russias-aggression-in-ukraine/>.
- World Medical Association. Medical neutrality must be observed in Ukraine [Internet]. WMA; 2022. Available from: <https://www.wma.net/news-post/medical-neutrality-must-be-observed-in-ukraine/>.
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. Joint industry statement on the war in Ukraine [Internet]. EFPIA; 2022. Available from: <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/joint-industry-statement-on-the-war-in-ukraine/>.
- Kerpel-Fronius S, Baroutsou V, Franke-Bray B, Kurihara C, Matsuyama K, Naseem S, et al. Members of the IFAPP Ethics Working Group. Investigational Drug Supply for Seriously Ill Patients in Time of War. *IFAPP*; 2022. 34 p.
- Kerpel-Fronius S, Kurihara C, Crawley FP, Baroutsou V, Becker S, Franke-Bray B, et al. The ethical responsibility to continue investigational treatments of research participants in situation of armed conflicts, economic sanctions or natural catastrophes. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:950409. doi: 10.3389/fmed.2022.950409.
- World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. Geneva: WHO; 1946. 18 p.
- Mishra M. Analysis: Drugmakers look to help Ukrainians in drug trials after Russian invasion. *Reuters*. 2022. Available from: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/drugmakers-look-help-ukrainians-drug-trials-after-russian-invasion-2022-03-11/>.
- Austrian Federal Office for Safety in Health Care. Clinical Trials and the war in Ukraine [Internet]. 2022. Available from: <https://www.basg.gv.at/en/healthcare-professionals/clinical-trials/war-in-ukraine>.
- Health Medicines Agencies. CTG recommendation to sponsors on managing the impact of the war in Ukraine on Clinical Trials [Internet]. 2022. Available from: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/00-About_HMA/03-Working_Groups/CTG/2022_04_CTG_recommendation_to_sponsors_on_managing_the_impact_of_the_war_in_Ukraine_on_clinical_trials.pdf.
- Crawley FP, Aurich B, Kurihara C, Matsuyama K. Perspectives on clinical trials during times of war: The situation of Ukraine. *IFAPP Today*. 2022. 18 p.

35. European Medicines Agency. Points to consider on the impact of the war in Ukraine on methodological aspects of ongoing clinical trials [Internet]. Amsterdam; 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-impact-war-ukraine-methodological-aspects-ongoing-clinical-trials_en.pdf.
36. Council for International Organizations of Medical Sciences. 2016 International ethical guidelines for health-related research involving humans. CIOMS; 2016. 122 p. doi: 10.56759/rgx17405.
37. Heynemann S, Lipworth W, McLachlan SA, Philip J, John T, Kerridge I. When research becomes practice: the concept of the therapeutic misconception and challenges to consent in clinical trials. *Intern Med J*. 2023;53(2):271-274. doi: 10.1111/imj.16015.
38. Kimmelman J. The therapeutic misconception at 25: treatment, research, and confusion. *Hastings Cent Rep*. 2007;37(6):36-42. doi: 10.1353/hcr.2007.0092.
39. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. The number of clinical trials launched in 2023 increased by 64% – the Center published a report on the status of clinical trials in 2023 [Internet]. State Expert Center; 2024. Available from: <https://www.dec.gov.ua/news/kilkist-rozpochatyh-klinichnyh-vyprobuvan-u-2023-roczizroslo-na-64-czentr-opublikuvav-zvitshhodo-stanu-provedennya-kv-u-2023-r/>.
40. Shchotyzhnevyyk Apteka. Clinical trials of medicines in Ukraine: results of 2023 [Internet]. Shchotyzhnevyyk Apteka. 2024;1429(08):26. Available from: <https://www.apteka.ua/article/687712>.
41. Kurihara C. Questions of Ethics in Clinical Trials & The War in Ukraine – part 1. A Global webinar series on clinical trials during the war in Ukraine [Internet]. DIA Global & The Ukraine Clinical Research Support Initiative; 2022. Available from: <https://www.diaglobal.org/en/course-listing/webinar/2022/08/questions-of-ethics-in-clinical-trials-the-war-in-ukraine-part-1>.
42. O'Mathúna D, Upadhaya N. Should children be enrolled in clinical research in conflict zones? *AMA J Ethics*. 2022;24(6):E463-471. doi: 10.1001/amajethics.2022.463.
43. Jarow JP, Lurie P, Ikenberry SC, Lemery S. Overview of FDA's expanded access program for investigational drugs. *Ther Innov Regul Sci*. 2017;51(2):177-9. doi: 10.1177/2168479017694850.
44. World Health Organization. Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 68 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>.
45. International Committee of the Red Cross. International humanitarian law and international human rights law: Similarities and differences. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.icrc.org/en/document/international-humanitarian-law-and-international-human-rights-law-similarities-and>.
46. International Committee of the Red Cross. Convention (III) relative to the Treatment of Prisoners of War [Internet]. Geneva: WHO; 1949. Available from: <https://ihl-databases.icrc.org/applic/ihl/ihl.nsf/INTRO/375?OpenDocument>.
47. International Committee of the Red Cross. Convention (III) relative to the Treatment of Prisoners of War [Internet]. Humane treatment of prisoners. Article 13. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://ihl-databases.icrc.org/applic/ihl/ihl.nsf/Comment.xsp?action=openDocument&documentId=3DEA-78B5A19414AFC1258585004344BD#73>.
48. United Nations. Universal Declaration of Human Rights [Internet]. United Nations; 1948. Available from: <https://www.un.org/en/about-us/universal-declaration-of-human-rights>.
49. United Nations. International Covenant on Civil and Political Rights [Internet]. UNTS 999 171. In: General Assembly resolution 2200A (XXI). United Nations; 1966. Available from: <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/international-covenant-civil-and-political-rights>.
50. World Medical Association. Declaration of Geneva [Internet]. In: The 68th WMA General Assembly. WMA; 2017. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva/>.
51. World Medical Association. International Code of Medical Ethics [Internet]. In: The 73rd WMA General Assembly. 2022. WMA; 2022. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/>.
52. World Medical Association. WMA Statement in Times of Armed Conflict and Other Situations of Violence [Internet]. In: The 63rd WMA General Assembly and the 74th WMA General Assembly 2023. WMA; 2023. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-regulations-in-times-of-armed-conflict-and-other-situations-of-violence/>.
53. World Medical Association. Statement on weapons of warfare and their relation to life and health [Internet]. In: The 67th WMA General Assembly. WMA; 2016. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-weapons-of-warfare-and-their-relation-to-life-and-health/>.
54. World Medical Association. WMA Council Resolution in support of medical personnel and citizens of Ukraine in the face of the Russian invasion: Resolution [Internet]. In: Council Resolution by the 220th WMA Council Session, Paris (hybrid), France, April 2022; Resolution by the 73rd WMA General Assembly, Berlin, Germany. WMA; 2022. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-council-resolution-in-support-of-medical-personnel-and-citizens-of-ukraine-in-the-face-of-the-russian-invasion/>.
55. Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the strategy for the development of the health care system for the period up to 2030 and approval of the operational plan of measures for its implementation in 2025–2027 [Internet]. Order No 34-r; 2025 Jan 17. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/34-2025-%D1%80#Text>.
56. Tarasevych T. Universal principles and values of biomedical ethics: aspects of relationship with biojurisprudence. *Law Rev Kyiv Uni Law*. 2023;(1):128-32. doi: 10.36695/2219-5521.1.2023.27.
57. Ministry of Health of Ukraine. On preparations for the ratification of the Convention for the Protection of Human Rights and Human Dignity with regard to the Application of Biology and Medicine: The Convention on Human Rights and Biomedicine, signed by Ukraine [Internet]. 2006. Order No. 282; 2006 May 17. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0282282-06#Text>.

Стаття надійшла до редакції 08.04.2025. – Дата першого рішення 11.04.2025. – Стаття подана до друку 15.05.2025

Сучасні підходи до контрацепції у пацієнток з антифосфоліпідним синдромом та системним червоним вовчаком: рекомендації EULAR / ACR

В. М. Ждан, М. В. Ткаченко, М. Ю. Бабаніна, Г. В. Волченко, О. А. Кир'ян, Є. М. Кітура, І. В. Іваницький, В. Г. Лебідь

Полтавський державний медичний університет

Одним із ключових завдань суспільства є збереження та зміцнення здоров'я нації, зокрема репродуктивного здоров'я населення. Низький рівень усвідомлення важливості питань контрацепції як серед медичної спільноти, так і серед широкого загалу може спричинити серйозні проблеми в цій сфері. Кожен ревматолог має володіти базовими знаннями про ефективні та безпечні методи контрацепції, адже репродуктивне здоров'я пацієнтів безпосередньо впливає як на їхній загальний стан, так і на перебіг ревматичних захворювань (РЗ). Це особливо актуально для пацієнток, які мають антифосфоліпідні антитіла (аФЛ), страждають на антифосфоліпідний синдром (АФС) або системний червоний вовчак (СЧВ). Наявність аФЛ / АФС та активність СЧВ є критичними факторами, що визначають вибір методу контрацепції, а також потенційні ризики застосування гормональних контрацептивів у пацієнток із РЗ. Водночас використання правильно підібраних, високоефективних і безпечних методів контрацепції у таких хворих дозволяє не лише планувати вагітність у сприятливий період, а й запобігти небажаній вагітності в активній фазі захворювання. Це, своєю чергою, дозволяє уникнути прийому ембріотоксичних і тератогенних препаратів, забезпечити ефективніше лікування основного захворювання та супутніх патологій. Лікар-ревматолог, який здійснює спостереження за такими пацієнтками, має бути добре обізнаний із сучасними підходами до контрацепції, щоб забезпечити найкращі результати лікування та збереження здоров'я жінок. Ця публікація присвячена аналізу ключових аспектів контрацепції у найуразливішій категорії пацієнток із РЗ, які мають аФЛ, АФС або СЧВ. Розгляд цих питань сприятиме підвищенню обізнаності лікарів та покращенню якості медичної допомоги.

Ключові слова: контрацепція, методи контрацепції, гормональні контрацептиви, антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак.

Modern approaches to contraception in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: EULAR / ACR recommendations

V. M. Zhdan, M. V. Tkachenko, M. Yu. Babanina, H. V. Volchenko, O. A. Kyrian, Ye. M. Kitura, I. V. Ivanytskyi, V. G. Lebid

One of the key priorities of society is the preservation and enhancement of national health, particularly reproductive health. A lack of awareness regarding the importance of contraception among both the medical community and the general public can lead to significant issues in this domain. Every rheumatologist should possess fundamental knowledge of effective and safe contraceptive methods, as reproductive health directly influences both the overall well-being of patients and the course of rheumatic diseases (RD). This is especially relevant for patients with antiphospholipid antibodies (aPL), those diagnosed with antiphospholipid syndrome (APS), or systemic lupus erythematosus (SLE). The presence of aPL / APS and the activity level of SLE are critical factors in determining the appropriate contraceptive method and assessing the potential risks which are associated with hormonal contraceptive use in RD patients. At the same time, the use of properly selected, highly effective, and safe contraception in these patients allows not only to plan pregnancy at an optimal time but also to prevent of unintended pregnancy during the active phase of the disease. This, in turn, helps to avoid exposure of embryotoxic and teratogenic medications, ensuring more effective management of both the primary disease and comorbid conditions. A rheumatologist managing such patients must be well-informed about contemporary contraceptive strategies to optimize treatment outcomes and support overall patient health. This publication focuses on the key aspects of contraception in the most vulnerable category of patients with RD – those with aPL, APS, or SLE. Addressing these issues will contribute to greater physician awareness and improved quality of medical care.

Keywords: contraception, contraceptive methods, hormonal contraceptives, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus.

Одним із першочергових завдань суспільства є збереження та зміцнення здоров'я нації. Недостатнє усвідомлення медичною спільнотою важливості контрацепції та її застосування суспільством може призвести до порушення репродуктивного здоров'я населення. Базові знання про ефективні та безпечні методи контрацепції важливі для кожного ревматолога, оскільки репродуктивне

здоров'я впливає як на загальний стан пацієнток, так і на перебіг основного ревматичного захворювання (РЗ).

Це особливо актуально для пацієнток із позитивним результатом на антифосфоліпідні антитіла (аФЛ), антифосфоліпідним синдромом (АФС) та системним червоним вовчаком (СЧВ). Наявність аФЛ / АФС та активність СЧВ є найважливішими факторами при визначенні

вибору методу контрацепції й оцінці ризику застосування гормональних контрацептивів у пацієток із РЗ. Водночас застосування адекватної (високоєфективної та безпечної) контрацепції у цієї категорії пацієток дозволяє не лише спланувати народження дитини, а й уникнути небажаної вагітності в активній фазі захворювання та застосування ембріотоксичних і тератогенних препаратів, а також провести оптимальне лікування супутньої патології, про що має бути добре відомо лікарю-ревматологу.

Публікація присвячена обговоренню основних питань контрацепції у найбільш вразливій категорії пацієток із такими РЗ, як аФЛ / АФС та СЧВ.

Контрацепція (від новолат. “contraseptio” – виняток) – це запобігання небажаній вагітності за допомогою методів і засобів, які впливають на яйцеклітину, сперматозоїд або гамету та перешкоджають заплідненню й імплантації. Контрацепція є невід’ємною частиною системи планування сім’ї, спрямованої на контроль народжуваності, а також збереження жіночого здоров’я та запобігання абортам.

Методи контрацепції прийнято класифікувати за різними показниками [1–4]:

- за **механізмом впливу** на репродуктивну систему розрізняють природні методи планування сім’ї, засновані на знаннях фізіології дозрівання статевих клітин і їх запліднення, лікарські та інвазивні;
- за **тривалістю впливу**: екстрені, тимчасові, довгострокові, постійні методи;
- за **засобом впливу** на репродуктивну систему: бар’єрні, медикаментозні, хірургічні, комбіновані методи;
- за **статевими відмінностями**: чоловіча, жіноча і комбінована.

Вибір методу контрацепції має ґрунтуватися на його ефективності та безпеці застосування.

Для визначення ступеня ефективності (надійності) методів контрацепції був введений індекс Перля – число незапланованих вагітностей у 100 жінок протягом 1 року при використанні цього методу. Вважається, що чим нижче цей показник, тим надійнішим є метод. Без контрацепції індекс Перля при незахищеному статевому акті становить 80–85 [2, 4].

Природні методи контрацепції (календарний, температурний, перерваний статевий акт тощо) є найменш ефективними і не рекомендуються.

Бар’єрні методи контрацепції, які перешкоджають зустрічі яйцеклітини зі сперматозоїдом і включають презерватив для чоловіків і фемідом (жіночий презерватив), діафрагму й матковий ковпачок для жінок, також мають меншу реальну ефективність порівняно з внутрішньоматковими спіралями (ВМС) або гормональними методами [2, 5]. Контрацептивний ефект підвищується, якщо бар’єрні методи використовуються в поєднанні зі сперміцидом (хімічний метод контрацепції). Така комбінація повинна бути стандартною рекомендацією для пацієток, які використовують бар’єрну контрацепцію [3, 6].

ВМС є високоєфективним і поширеним методом контрацепції серед жінок репродуктивного віку. Вони поєднують механічний вплив із тривалим хімічним або гормональним ефектом, зокрема ВМС, що містять мідь і левоноргестрел (ЛНГ).

Гормональна контрацепція пригнічує овуляцію та змінює в’язкість цервікального й внутрішньоматкового слизу за рахунок застосування жіночих статевих гормонів (естрогенів та/або прогестерону та їх синтетичних аналогів) [1, 7].

Відомо 4 природних естрогени: естрадіол (утворюється у фолікулах яєчників), естріол (плацентарний гормон), естрон (синтезується в корі надниркових залоз) та естетрол (синтезується лише під час вагітності в печінці плода).

Залежно від складу та способу застосування сучасні гормональні контрацептиви поділяються на 2 групи:

- комбіновані (естроген-гестагенні): оральні контрацептиви (КОК) – монофазні або багатофазні – та парентеральні (ін’єкції, вагінальні кільця і таблетки);
- контрацептиви, що містять лише прогестаген: міні-пілі та парентеральні форми (імплантати, ін’єкції, внутрішньоматкова гормональна система, вагінальні кільця з прогестагеном).

Відомо, що естрогени та прогестини чинять значний вплив на імунну систему й можуть підвищувати ризик аутоімунних захворювань [4, 8], що призводить до загострення СЧВ у пацієток із вже наявними ознаками активності захворювання.

Бар’єрні методи контрацепції, ВМС та гормональні контрацептиви є зворотними методами контрацепції.

Екстрена (посткоїтальна) контрацепція (ЕК) проводиться після незахищеного статевого акту, при неєфективному використанні методів постійної контрацепції (розрив або зісковзування презерватива, пропуск двох і більше таблеток КОК, помилки в календарному методі тощо), а також у разі сексуального насильства. Суть ЕК полягає в прийомі спеціально розроблених для цієї мети препаратів протягом визначеного терміну (не пізніше 72 год після незахищеного статевого акту) або при встановленні ВМС (не пізніше 120 год після незахищеного статевого акту). Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров’я, ЕК не повинна використовуватися як регулярний метод контрацепції [1, 2, 9].

Сьогодні варіанти ЕК включають різні типи таблетованих препаратів (пероральний безрецептурний ЛНГ; рецептурні пероральні селективні модулятори рецепторів прогестерону – міфепристон), а також ВМС, що містять мідь.

Серцево-судинні захворювання та тромбофілія не вважаються протипоказаннями до застосування засобів ЕК [2, 10, 11], тому вони можуть використовуватися пацієнтками з аФЛ / АФС та СЧВ.

Отже, до сучасних методів контрацепції належать [2, 7, 12]:

1. ВМС:
 - інертні;
 - мідьвмісні;
 - гормонвмісні.
2. Гормональні контрацептиви:
 - а) оральні:
 - комбіновані (КОК);
 - прогестинові (міні-пілі);
 - посткоїтальні.

б) Неоральні/парентеральні:

- імпланти;
- ін'єкційні;
- вагінальні;
- патчі.

3. Хірургічна стерилізація:

- жінки (трубна оклюзія);
- чоловіки (вазектомія).

Ефективність контрацепції залежить не лише від обраного методу, але й від правильного його використання, а деякі методи вимагають самодисципліни та добре регламентованого розпорядку дня.

Найбільш поширеним методом лікувальної контрацепції, що використовується жінками у Сполучених Штатах Америки, як і раніше, залишаються КОК у формі таблеток; частота застосування зворотної контрацепції тривалої дії (ЗКТД) зросла у 2016 р., проте залишається низькою і становить 18% [13–16].

Ефективність бар'єрних методів, включно з презервативом і діафрагмою, нижча, ніж у гормональних контрацептивів або ВМС. Наприклад, при використанні презерватива 18 зі 100 жінок вагітніють протягом 1 року [5].

Як зазначалося раніше, природні методи контрацепції, засновані на врахуванні «небезпечних» днів менструального циклу, є найменш ефективними, особливо у пацієнок із нерегулярним циклом (індекс Перля – 24).

Контрацепція при позитивних аФЛ та АФС

Усвідомлення важливості репродуктивного здоров'я пацієнок із РЗ спонукало фахівців Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology – ACR) розробити рекомендації з цього питання [17]. Окрім загальних рекомендацій для всіх пацієнок із РЗ, настанова, заснована на методі оцінки доказовості GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations), містить спеціальні вказівки для хворих з аФЛ, АФС та СЧВ. Найбільш значущими побічними ефектами при використанні контрацепції у цієї категорії пацієнок є тромбози, тромбоемболічні ускладнення та загострення РЗ.

Класичними серологічними маркерами АФС є вичаковий антикоагулянт (ВА), антитіла класів IgG та IgM до кардіоліпіну (аКЛ) на рівні позитивності понад 40 одиниць, антитіла IgG та IgM до β_2 -глікопротеїну I (анти- β_2 ГП I) з показником понад 99-й перцентиль [18–20]. Верифікація самого АФС ґрунтується на сучасних класифікаційних критеріях цього синдрому [18, 20]. Ведення пацієнок із низькими рівнями або неklasичними аФЛ не розглядається через недостатність даних. Ухвалення клінічних рішень щодо таких хворих потребує оцінки лабораторних і клінічних проявів АФС, врахування інших супутніх протромботичних факторів, зіставлення ризиків і переваг обраного методу контрацепції та обговорення цього питання з пацієнтками.

Попри ефективність сучасних гормональних і внутрішньоматкових контрацептивів (ВМК), вони недостатньо використовуються пацієнтками з РЗ [21, 22]. Використання контрацепції у пацієнок з АФС досліджувалося недостатньо.

Неправильне застосування естрогенвмісних контрацептивів у деяких жінок із позитивними аФЛ пояснюється наявністю протипоказань, пов'язаних як з основним захворюванням, так і із супутньою патологією [23, 24].

Дані когортних досліджень демонструють, що 50% пацієнок із СЧВ використовують контрацепцію несподівно; крім того, жінки, які отримують тератогенні препарати, застосовують ефективні методи контрацепції не частіше, ніж інші пацієнтки [21, 22]. Використання контрацептивів серед жінок із хронічними захворюваннями, включно із СЧВ, знижене [25, 26]. У великому дослідженні лише 33,5% жінок із хронічними захворюваннями отримували рецептурні контрацептиви протягом 3 років, що менше, ніж у здорової популяції (41,1%; $p < 0,001$). Серед жінок із СЧВ цей показник був ще нижчим – 21,7% [25].

Аналіз бази даних M. Birru Talabi et al. [28] показав, що лише 32% із 2455 жінок, хворих на РЗ, використовували рецептурні контрацептиви, і лише 7,9% застосовували високоефективні методи (ВМК, імпланти, хірургічна стерилізація). Серед пацієнок з аФЛ було лише 35 жінок (4,2%), при цьому 23 (65%) із них мали рецепти на естрогенвмісні контрацептиви. Дані когортного дослідження SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) також підтвердили цю проблему: 55% випадків використання контрацептивів припадало на естрогенвмісні препарати, водночас у пацієнок реєструвалося хоча б 1 протипоказання для їхнього застосування. Найпоширенішими протипоказаннями були позитивність аФЛ (52%), гіпертензія (34%), мігрень з аурую (22%) [24]. Дані щодо рівня аФЛ у цьому дослідженні були відсутні.

Найбільш значущим фактором ризику тромбозу при РЗ є наявність аФЛ. Ризик підвищується у пацієнок із високим профілем ризику (наявність ВА, високий рівень IgG аКЛ / анти- β_2 ГП I, потрібна позитивність аФЛ). Додатковими факторами ризику розвитку тромбозу є генетичні тромбофілії, супутні захворювання (наприклад, нефротичний синдром), екогенні фактори (куріння, тривалий постільний режим) [27–30].

Застосування КОК пацієнтками з аФЛ / АФС категорично не рекомендується через очікуване підвищення ризику розвитку артеріальних і венозних тромбозів. У численних повідомленнях описані випадки тромбозів у пацієнок із позитивними аФЛ, ймовірно, спровоковані прийомом КОК [29]. Підвищений ризик розвитку інсульту при застосуванні КОК у хворих з аФЛ продемонстровано у дослідженні типу «випадок – контроль» RATIO (Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptive – Ризик артеріальних тромбозів у зв'язку із застосуванням КОК), де оцінювалася частота інсульту та інфаркту міокарда у жінок молодше 50 років. Відношення шансів (ВШ) для інсульту за наявності ВА становило 43,1 (95% довірчий інтервал (ДІ) [12,2–152,0]) та зростало до 201,1 (95% ДІ [14,5–523,0]) на тлі застосування КОК.

Невідомо, чи впливають естрогенвмісні контрацептиви на нетромботичні аФЛ-асоційовані прояви. За результатами деяких досліджень, розвиток хорееформних гіперкінезів асоціювався як з аФЛ, так і із СЧВ, причому ризик їх виникнення підвищувався на тлі

застосування КОК. Застосування прогестинових контрацептивів (Пр) (за винятком депо-медоксипрогестерону ацетату – ДМПА) є загально визнаним переважним методом контрацепції з нижчим ризиком тромбозу у пацієнток з аФЛ / АФС. Перевагою Пр є також зменшення менструальних крововтрат у пацієнток, які отримують антикоагулянтну терапію. У кількох повідомленнях описано життєзагрозливі випадки геморагічного розриву кістки яєчника у пацієнток з АФС, які отримували антикоагулянти та потребували подальшого хірургічного втручання. Зазначено, що післяопераційне застосування Пр виявилось ефективним засобом профілактики менорагій [30].

Рекомендації Американського коледжу акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) щодо застосування контрацептивів у жінок із хронічними захворюваннями визначають Пр як безпечну альтернативу КОК для жінок із СЧВ та аФЛ, активним нефритом і судинними захворюваннями [31]. Перевага надається ЗКТД, проте лише в окремих публікаціях повідомляється про їх застосування у пацієнток із РЗ. Так, 23 пацієнткам з аФЛ / АФС, які отримували антикоагулянти, було встановлено ВМС для лікування менорагії: 58,8% жінок зазначили зменшення вираженості кровотеч і відсутність тромбозів. В іншому дослідженні проаналізовано частоту тромботичних ускладнень у 46 жінок із СЧВ, які використовували ВМС з ЛНГ (ЛНГ-ВМС) (18 – з АФС, 28 – без АФС). У 2 пацієнток із СЧВ/АФС протягом 4 років спостереження зареєстровано 3 артеріальні тромботичні події. У групі СЧВ / АФС дві третини жінок мали в анамнезі венозні тромбоемболії (ВТЕ), третина – тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА), ще третина – інсульт або інший артеріальний тромбоз. Зв'язок між ризиком розвитку тромбозу та застосуванням ЛНГ-ВМС автори вважали мало ймовірним, оскільки артеріальні події виникли після першого року використання ЛНГ-ВМС, коли рівень гормонів мав би бути найвищим; усі пацієнтки мали множинні тромботичні події до введення ВМС. Контрольної групи пацієнток із СЧВ / АФС без використання ЛНГ-ВМС у дослідженні не було, що ускладнює оцінку впливу ВМС на ризик розвитку тромбозу [23].

При застосуванні будь-якого контрацептива важливо зіставити ризик розвитку тромбозу, пов'язаного з його прийомом, а також під час вагітності. Частота

ВТЕ при фізіологічній вагітності та в післяпологовий період значно вища, ніж при застосуванні будь-якого гормонального контрацептива, зокрема КОК. Початкова частота ВТЕ у здорових молодих жінок становить 1/10 000, і вона зростає при застосуванні сучасних КОК до 5/10 000. Ризик ВТЕ під час вагітності у здорових молодих жінок становить 73/10 000; для жінок з одним поліморфізмом у генах згортання крові (генетичною тромбофілією) – 197/10 000; при комбінованих протромботичних дефектах (із генетичними та іншими факторами ризику розвитку тромбозу) – 776/10 000 [32].

Загальні рекомендації щодо контрацепції у жінок з аФЛ / АФС, адаптовані з настанови АСР щодо репродуктивного здоров'я [17], наведено в табл. 1.

Ці рекомендації не дають відповідей на всі питання щодо контрацепції у пацієнток з аФЛ / АФС. Одним із найактуальніших питань є оцінка тромботичного ризику, пов'язаного із застосуванням КОК у хворих на АФС, які постійно приймають антикоагулянти. Застосування КОК у цій групі пацієнток не рекомендується через відсутність достатніх даних щодо цієї категорії хворих [17]. Поодинокі дослідження за участю пацієнток без АФС свідчать про низький ризик. В одному з досліджень, що включало жінок із поточними ВТЕ, які застосовували гормональну контрацепцію та отримували короткострокове лікування антикоагулянтами (прямі оральні антикоагулянти або антагоністи вітаміну К), не було виявлено підвищеного ризику рецидиву ВТЕ при продовженні контрацепції. Також не виявлено різниці в ризику ВТЕ серед жінок, які застосовували Пр, пероральні КОК або не використовували контрацепцію. Зазначено, що естрогенвмісні контрацептиви або монотерапія гестагенами не асоціювалися з підвищеним ризиком повторних ВТЕ у жінок, які приймали антикоагулянти. Аномальні маткові кровотечі частіше виникали при застосуванні ривароксабану, ніж при прийомі еноксапарину або антагоністів вітаміну К. Аналогічно, post-hoc аналіз дослідження RE-COVER (дабігатран проти варфарину при гострому венозному тромбоемболізмі) не виявив зв'язку між застосуванням гормональної контрацепції та рецидивом ВТЕ під час активної антикоагулянтної терапії у 270 пацієнток (ВІП = 0,59; 95% ДІ [0,20–1,1]), хоча детальної інформації про тип контрацепції не зазначено [33].

Відсутні чіткі рекомендації щодо тромботичного ризику при застосуванні КОК у пацієнток із низьким

Таблиця 1

Рекомендації щодо контрацепції для жінок з аФЛ та АФС

Уникати призначення комбінованих гормональних (естроген-прогестинових) контрацептивів у будь-якій формі (таблетки, трансдермальний пластр або вагінальне кільце)
Рекомендується використовувати ЗКТД як перший варіант (ВМС або підшкірний імплантат з етоногестрелом). Допустимо використання у підлітків (існує ЛНГ-ВМС меншого розміру) і пацієнток з імунodefіцитними станами
Якщо пацієнтка не бажає або не може використовувати ЗКТД, слід розглянути можливість застосування норетистерону , який є прогестиновим препаратом. Необхідно попередити пацієнтку про обов'язковий щоденний прийом таблеток в один і той самий час
Уникати призначення ДМПА через підвищений ризик розвитку протромботичних ускладнень
Якщо пацієнтка не бажає або не може застосовувати рецептурні контрацептиви, слід використовувати бар'єрні методи під час кожного статевого акту . Рекомендується поєднувати бар'єрну контрацепцію зі сперміцидом (наприклад, презерватив + сперміцид)

Примітки: ЗКТД – зворотня контрацепція тривалої дії; ВМС – внутрішньоматкова спіраль; ЛНГ-ВМС – левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова спіраль; ДМПА – депо-медоксипрогестерон ацетат.

рівнем аФЛ або некласичними аФЛ, оскільки відповідних досліджень не проводилося. Клінічні рішення мають ухвалюватися індивідуально для кожної пацієнтки, з урахуванням серологічних і клінічних даних, а також додаткових значущих факторів тромботичного ризику.

Застосування контрацептивної терапії у пацієнок з аФЛ / АФС та супутньою патологією

Медикаментозна замісна гормональна терапія (МЗГТ)

МЗГТ призначається для лікування тяжких вазомоторних симптомів, що виникають у період менопаузи, та може значно покращити якість життя пацієнок.

Професійні організації рекомендують обмежити застосування МЗГТ, використовуючи мінімальні дози протягом короткого періоду після настання менопаузи. Дослідження демонструють, що тривала гормональна терапія пов'язана зі значними ризиками, зокрема підвищеним ризиком розвитку інсульту та раку молочної залози (РМЗ). МЗГТ слід застосовувати лише в разі тяжкої вазомоторної або генітальної патології, що не піддається ефективному лікуванню іншими методами [34].

При застосуванні МЗГТ у пацієнок з АФС ризик ВТЕ підвищується. У межах дослідження Women's Health Initiative (WHI) (Ініціатива з охорони здоров'я жінок) встановлено, що частота ВТЕ у групі, яка приймала КОК, була у 2 рази вищою, ніж у групі плацебо (відносний ризик (ВР) = 2,06; 95% ДІ [1,6–2,7]), що підтверджено подальшим метааналізом. Фактори, що впливають на ризик розвитку ВТЕ, включають тип пероральних естрогенів, вид прогестину, спосіб застосування.

Доведено, що кон'юговані естрогени (але не естерифіковані, тобто рослинного походження) підвищують ризик розвитку ВТЕ. ВР ВТЕ у жінок, які приймають пероральні естроген-прогестинові препарати, є вищим, ніж при застосуванні лише естрогенів (2,1 проти 1,4 відповідно) [35].

Кілька досліджень підтверджують високий ризик розвитку ВТЕ у жінок із протромботичними мутаціями (клінічно значущими мутаціями генів згортання крові), які отримують пероральну МЗГТ. У жодному з досліджень не проводилася окрема оцінка ризику тромбозу у жінок із позитивним аФЛ-статусом. Поєднання мутації фактора V (Leiden) або протромбіну G20210A з пероральною МЗГТ підвищує ризик ВТЕ у 25 разів порівняно з відсутністю мутацій (95% ДІ [6,9–95,0]).

Трансдермальні естрогени чинять мінімальний вплив на систему гемостазу та не підвищують ризик розвитку ВТЕ. Останній метааналіз не виявив збільшення частоти ВТЕ у жінок, які застосовували трансдермальні естрогени (ВР = 1,2; 95% ДІ [0,1–1,7]), навіть у тих, хто мав протромботичні мутації або високий індекс маси тіла.

В іншому дослідженні ризик ВТЕ в учасниць із протромботичними мутаціями, які використовували трансдермальні естрогени, не відрізнявся від ризику у жінок із мутаціями, які не отримували гормональну терапію (ВР = 4,4; 95% ДІ [2,0–9,9] та ВР = 4,1; 95% ДІ [2,3–7,4] відповідно) [36]. Проте наразі відсутні дані щодо ризику розвитку тромбозу при застосуванні трансдермальних естрогенів у жінок з аФЛ.

Невідомо, чи знижує тромботичні ризики постійний прийом антикоагулянтів при одночасному застосуванні естрогенів. Тому МЗГТ зазвичай не рекомендується пацієнткам з аФЛ / АФС. У разі тяжких, інвалідизуючих симптомів, які не піддаються лікуванню іншими методами, трансдермальна МЗГТ у мінімальних дозах може бути менш ризикованим варіантом, однак рівень загрози ВТЕ залишається невизначеним.

Рішення про призначення МЗГТ пацієнткам із низькими рівнями аФЛ, некласичними аФЛ або змінними результатами аналізів на аФЛ ухвалюється з урахуванням інших факторів ризику розвитку ВТЕ.

Можливе застосування альтернативних методів лікування. Вони є менш ефективними, ніж системні естрогени, але все ж можуть приносити певну користь жінкам з аФЛ / АФС і тяжким менопаузальним синдромом. До нефармакологічних методів лікування з підтвердженою ефективністю належать когнітивно-поведінкова терапія та клінічний гіпноз. Фітоестрогенові добавки можуть бути ефективними, проте їхній вплив на ризик тромбозу у жінок із клімактеричним синдромом при аФЛ / АФС невідомий, тому їх застосування не рекомендується. До негормональних препаратів належить схвалений FDA (Food and Drug Administration – Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США) пароксетин (антидепресант із вираженою протитривожною дією, селективний інгібітор зворотного захоплення (ІЗЗ) серотоніну) у дозі 7,5 мг. До інших ефективних антидепресантів належать венлафаксин і десвенлафаксин (ІЗЗ серотоніну й норадреналіну та слабкі ІЗЗ дофаміну), а також циталопрам та есциталопрам (селективні ІЗЗ серотоніну й норадреналіну). Вважається, що флуоксетин і сертралін є менш ефективними. Габапентин та прегабалін можуть бути корисними. Клонідин ефективніший за плацебо, але менш ефективний, ніж габапентин [37]. Усі вищезазначені препарати призначаються психіатром.

При сухості піхви та інших урогенітальних симптомах певну користь приносять лубриканти (від лат. *lubrico* – робити гладким, слизьким) та зволожувальні засоби. Трансвагінальне введення естрогенів забезпечує більш виражене полегшення симптомів при мінімальній системній абсорбції. Аналіз даних дослідження WHI не виявив підвищення ризику серцево-судинних захворювань або ризику розвитку раку при такій терапії [38]. Інтравагінальний дегідроепіандростерон також схвалений FDA і є альтернативним варіантом.

Методи лікування, які можуть бути використані як альтернатива пероральним естрогенам при відповідних захворюваннях у пацієнок з аФЛ / АФС, подані в табл. 2 [17].

Застосування екзогенної гормональної терапії при гінекологічних захворюваннях у пацієнок з АФС

Гормональна терапія застосовується за численними медичними показаннями. Труднощі виникають при веденні пацієнок з АФС і дисгормональними кровотечами, коли необхідне припинення антикоагулянтної терапії. Часто рецидиви тромбозів, особливо інсультів, відзначаються саме в період короткочасного скасування або зниження дози варфарину [39].

Методи лікування, які можуть бути використані як альтернатива пероральним естрогенам у пацієнток з аФЛ або АФС

Стани	Нефармакологічні методи	Негормональні методи	Гормональні методи	Коментарі
Менопаузальні вазомоторні симптоми	Когнітивно-поведінкова терапія	СИЗС: пароксетин, циталопрам, есциталопрам. СИЗНС: венлафаксин, десвенлафаксин. Габапентиноїди: габапентин, прегабалін. Клонідин	–	Пароксетин у дозі 7,5 мг схвалений FDA
Симптоми менопаузи з боку урогенітальної системи	Лубриканти. Зволожувальні креми	–	Інтравагінальні естрогени. Інтравагінальний ДГЕА	Системна абсорбція інтравагінальних естрогенів мінімальна або відсутня
СПКЯ	–	Спіронолактон	Пр або ВМС	–
Ендометріоз	–	–	Пр, ЛНГ-ВМС, аГн-РГ	–
Дисфункціональні маткові кровотечі / гіперплазія ендометрія	–	–	ЛНГ-ВМС	–
ДРТ / стимуляція яєчників	–	НМГ у профілактичній дозі при позитивних аФЛ або акушерському АФС; у терапевтичній дозі – при наявності тромбозів	–	Репродуктолог може модифікувати цикл для мінімізації піка естрогену. Можливе застосування аГн-РГ
Гормональна терапія РМЗ	–	–	Інгібітори ароматази	Тамоксифен асоційований із підвищеним ризиком тромбозу, інгібітори ароматази безпечніші

Примітки: СИЗС – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну; СИЗНС – селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну; FDA – Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration); ДГЕА – дегідроепіандростерон; Пр – прогестини контрацептиви; ВМС – внутрішньоматкова спіраль; ЛНГ-ВМС – левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова спіраль; НМГ – низькомолекулярний гепарин; аФЛ – антифосфоліпідні антитіла; АФС – антифосфоліпідний синдром; аГн-РГ – агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону; РМЗ – рак молочної залози; СПКЯ – синдром полікістозних яєчників; ДРТ – допоміжні репродуктивні технології.

Пацієнтки, які мають протипоказання до застосування естрогенів, зокрема при аФЛ або акушерському АФС (ак-АФС), можуть використовувати ЛНГ-ВМС. Вона має переваги при деяких гінекологічних захворюваннях, зокрема при лікуванні яasnих менструальних кровотеч, дисменореї, ендометріозу, гіперплазії ендометрія. Варіанти їх застосування у пацієнток з аФЛ / ак-АФС за іншими медичними показаннями розглянуто нижче.

Ендометріоз

Препаратами першої лінії для зменшення вираженості симптомів ендометріозу є пероральні КОК і Пр, зокрема дієногест. Також можуть застосовуватися агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГн-РГ).

Дієногест є похідним нортестостерону, характеризується антиандрогенною активністю, що становить приблизно одну третину активності ципротерону ацетату. Дієногест зв'язується з рецепторами прогестерону в матці, маючи лише 10% відносної спорідненості до прогестерону. У жінок з аФЛ слід надавати перевагу прогестининовим методам – Пр або ЛНГ-ВМС. При рефрактерних симптомах тромботичний ризик дієногесту, прогестину IV покоління, не визначений. Застосування аГн-РГ може мати нижчий ризик тромбозу, проте вони здатні підвищувати ризик розвитку вазомоторних симптомів і втрати кісткової маси внаслідок пригнічення овуляції [40].

Дисфункціональні маткові кровотечі та гіперплазія ендометрія

Прогестинова терапія часто призначається при анормальних маткових кровотечах або при гіперплазії ендометрія. Підвищення ризику ВТЕ вважається потенційно серйозною побічною реакцією пероральних прогестинів, що застосовуються в терапевтичних дозах, зокрема перорального ДМПА, мегестролу або інших прогестинів, якщо вони застосовуються у вищих дозах, ніж у Пр. Скориговане ВПІ для ВТЕ при використанні прогестининові терапії, призначеної при дисфункціональних маткових кровотечах, у загальній популяції становить 5,92 (95% ДІ [1,16–30,1]). Вважається, що для пацієнток із протромботичними станами ЛНГ-ВМС забезпечують аналогічний ефект без підвищення ризику розвитку ВТЕ [41].

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ)

Гормональні маніпуляції є основою ДРТ. Пацієнтки з РЗ, зокрема жінки з аФЛ / АФС, можуть звертатися до стимуляції яєчників для досягнення вагітності або збереження фертильності за допомогою кріоконсервації ооцитів. Рівень ендогенних естрогенів підвищується при застосуванні стимулюючих гормонів. Частота тромбозу глибоких вен і ТЕЛА зростає у зв'язку зі стимуляцією яєчників у межах протоколів ДРТ, зазвичай при розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Нещодавні модифікації протоколів

стимуляції та тригерної терапії, зокрема застосування для стимуляції овуляції не екзогенного хоріонічного гонадотропіну людини, а аГн-РГ, значно знизили ризик розвитку ВТЕ та СГЯ. Репродуктолог підбирає протоколи стимуляції для пацієнок із підвищеним тромботичним ризиком. Пацієнтки з ак-АФС та позитивними аФЛ повинні отримувати профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів (НМГ), наприклад, еноксапарину в дозі 40 мг/добу під час стимуляції яєчників, а пацієнок із тромботичним АФС слід переводити з варфарину на терапевтичні дози НМГ (1 мг/кг на добу) [21].

Гормональна терапія РМЗ

Пацієнтки з гормонально-рецептор-позитивним РМЗ зазвичай отримують ад'ювантну гормональну терапію протягом 5 років. Порівняно з тамоксифеном, застосування інгібіторів ароматази асоціювалося зі зниженням ризику розвитку ВТЕ на 41% (скоригований ВР = 0,59; 95% ДІ [0,43–0,91]) у когорті з 12 904 пацієнок у період постменопаузи із РМЗ та позитивним гормональним рецептором. Попри відсутність досліджень або офіційних рекомендацій, присвячених цьому питанню, при веденні пацієнок з аФЛ / АФС доцільно рекомендувати інгібітори ароматази замість тамоксифену як ад'ювантну терапію.

ВИСНОВКИ

Для пацієнок з аФЛ / АФС та СЧВ існують безпечні й ефективні альтернативні методи контрацепції та гормональної терапії, якщо лікування естрогенами має бути відкладене. Водночас залишається багато нерозв'язаних питань щодо ведення таких пацієнок, зокрема визначення ризику застосування естрогенів у пацієнок з АФС, які отримують антикоагулянти. Гіпокоагуляція у жінок з АФС зазвичай пов'язана з тривалим прийомом варфарину, однак навіть при високому рівні міжнародного нормалізованого співвідношення у багатьох хворих спостерігаються субтерапевтичні періоди, коли безпека естрогенів не може бути гарантована. Необхідне подальше вивчення застосування МЗГТ, а також використання трансдермальних естрогенів, які не підвищують ризик розвитку ВТЕ у жінок із генетичною тромбофілією, проте наразі відсутні дані щодо їхньої безпеки та ризику для пацієнок з аФЛ / АФС. Частота ВТЕ на тлі застосування естрогенів у пацієнок, які раніше мали позитивні аФЛ, але мають негативні результати на момент звернення, невідома. Наявні огляди та рекомендації, безперечно, є корисними, однак остаточне рішення щодо будь-якої контрацептивної та гормональної терапії у пацієнок з аФЛ / АФС та СЧВ має ухвалюватися індивідуально, з огляду на клінічну ситуацію та інші фактори.

Відомості про авторів

Ждан В'ячеслав Миколайович – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: fmedicine@pdmu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-4633-5477

Ткаченко Максим Васильович – Полтавський державний медичний університет; тел.: (099) 483-39-00. *E-mail: maksym.tkachenko@i.ua*

ORCID: 0000-0002-0253-8686

Бабаніна Марина Юріївна – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: maryna.babanina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6546-9454

Волченко Григорій Вілійович – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: hryhoriy.volchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0151-3660

Кир'ян Олена Анатоліївна – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: helkirjan@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4855-4208

Кітура Євдокія Михайлівна – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: yevdokia2@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2636-4596

Іваницький Ігор Валерійович – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: ivivanytskyi@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0583-2303

Лебідь Володимир Григорович – Полтавський державний медичний університет. *E-mail: lebed_vg@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9382-2772

Information about the authors

Zhdan Vyacheslav M. – Poltava State Medical University. *E-mail: fmedicine@pdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-4633-5477

Tkachenko Maksym V. – Poltava State Medical University; tel.: (099) 483-39-00. *E-mail: maksym.tkachenko@i.ua*

ORCID: 0000-0002-0253-8686

Babanina Maryna Yu. – Poltava State Medical University. *E-mail: maryna.babanina@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6546-9454

Volchenko Hryhoriy V. – Poltava State Medical University. *E-mail: hryhoriy.volchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0151-3660

Kyrian Olena A. – Poltava State Medical University. *E-mail: helkirjan@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4855-4208

Kitura Yevdokia M. – Poltava State Medical University. *E-mail: yevdokia2@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2636-4596

Ivanytskyi Ihor V. – Poltava State Medical University. *E-mail: ivivanytskyi@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0583-2303

Lebid Volodymyr G. – Poltava State Medical University. *E-mail: lebed_vg@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-9382-2772

ПОСИЛАННЯ

1. Saarikoski S. Contraceptives in patients with systemic diseases [Internet]. Guideline 00576. DUODECIM Medical Publications, Ltd; 2017. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00576&format=pdf>.
2. Kivijärvi A. Other methods of contraception [Internet]. Guideline 00574. DUODECIM Medical Publications, Ltd; 2017. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00574&format=pdf>.
3. Kivijärvi A. Contraception: preparation, method selection, and follow-up [Internet]. Guideline 00570. DUODECIM Medical Publications, Ltd; 2017. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00570&format=pdf>.
4. Iehudina YeD. Antiphospholipid syndrome – opportunities, pitfalls and treatment prospects [Internet]. Kyiv: Institute of Rheumatology; 2024. Available from: <https://rheumatology.institute/antifosfolipidnii-sindrom-mozhливості-pastki-ta-perspektivi-likuvannya>.
5. Antiphospholipid syndrome: Modern features of pathogenesis, prospects for diagnosis and treatment management [Internet]. Health Ukraine 21st Century. 2024;564(3). Available from: <https://health-ua.com/revmatologia/autoimuni-zaxvoriuvannya/76395-antifosfolipidnii-sindrom--suchasn-osoblivost-patogenezu-perspektivi-dagnosti>.
6. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;168:83-95. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.014.
7. Pinkerton JV, James AH. Management of menopausal symptoms for women who are at high risk of thrombosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(2):260-8. doi: 10.1097/GRF.0000000000000358.
8. Compendium. Updated criteria for the classification of antiphospholipid syndrome [Internet]. Kyiv: Compendium; 2023. Available from: <https://compendium.com.ua/uk/news/onovleni-kriteriyi-klasifikatsiyi-antifosfolipidnogo-sindromu>.
9. Williams WW. Hormonal contraception and the development of autoimmunity: A review of the literature. *Linacre Q*. 2017;84(3):275-95. doi: 10.1080/00243639.2017.1360065.
10. Iwata M, Oikawa Y, Shimizu Y, Sakashita N, Shoji A, Igarashi A, et al. Efficacy of Low-dose estrogen-progestins and progestins in Japanese women with dysmenorrhea: A systematic review and network meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(11):4892-909. doi: 10.1007/s12325-022-02298-9.
11. Yegudina ED, Trypilka SA. Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus [Internet]. Health of Ukraine 21st century. 2023;557(20). Available from: <https://health-ua.com/revmatologia/sistemni-zaxvoriuvannya-spoluchnoyi-tkanini/75402-dagnostika-talkuvannya-sistemnogo-chervonogo-vovchaka>.
12. Khyts AR. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Risk factors for obstetric complications [Internet]. Ukr Med J. 2021. Available from: <https://umj.com.ua/uk/novyna-220873-sistemnij-chervonij-vovchak-ta-vaginit-faktori-riziku-akusherskih-uskladnen>.
13. Khialani D, Rosendaal F, Vlieg AVH. Hormonal contraceptives and the risk of venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(8):865-71. doi: 10.1055/s-0040-1715793.
14. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. 5th Ed. Geneva: WHO; 2015. 210 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241549158>.
15. De Melo AS, Dos Reis RM, Ferrani RA, Vieira CS. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: Choices, challenges, and noncontraceptive benefits. *Open Access J Contracept*. 2017;8:13-23. doi: 10.2147/OAJC.S85543.
16. Systemic lupus erythematosus and pregnancy [Internet]. Ukrainian Society Intensive Care. 2016. Available from: <https://utis.in.ua/systemic-lupus-erythematosus>.
17. Kavanaugh ML, Pliskin E. Use of contraception among reproductive-aged women in the United States, 2014 and 2016. *F S Rep*. 2020;1(2):83-93. doi: 10.1016/j.xfre.2020.06.006.
18. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):461-88. doi: 10.1002/acr.24130.
19. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: risks and treatment features [Internet]. Ukrainian Medical Portal UFMM; 2016. Available from: <https://www.ufmm.org.ua/stati/sistemnij-chervonij-vovchak-ta-vaginit-riziki-i-osoblivosti-likuvannya>.
20. Limanska Alu, Shevchuk ED. Autoimmune activity in pregnant women with systemic lupus erythematosus. *Ukr J Perinatol Pediatr*. 2019;79(3):10-4.
21. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:68-91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015.
22. Yuk JS, Song JY, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Levonorgestrel-releasing intrauterine systems versus oral cyclic medroxyprogesterone acetate in endometrial hyperplasia therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1322-29. doi: 10.1245/s10434-016-5699-9.
23. Machin N, Ragni MV. Hormones and thrombosis: risk across the reproductive years and beyond. *Transl Res*. 2020;225:9-19. doi: 10.1016/j.trsl.2020.06.011.
24. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-56. doi: 10.1002/art.41191.
25. Brunson MR, Klein DA, Olsen CH, Weir LF, Roberts TA. Postpartum contraception: initiation and effectiveness in a large universal healthcare system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):55.e1-e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.036.
26. Mendel A, Bernatsky S, Pineau CA, St-Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with systemic lupus erythematosus with and without medical contraindications to oestrogen. *Rheumatol (Oxford)*. 2019;58(7):1259-67. doi: 10.1093/rheumatology/kez014.
27. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek*. 2016;69(3):475-9.
28. Birru TM, Clowse MEB, Blalock SJ, Moreland L, Siripong N, Borrero S. Contraception use among reproductive-age women with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1132-40. doi: 10.1002/acr.23724.
29. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
30. Golovach IY, Chipko TM, Lazorenko OO. Criterion and non-criterion antiphospholipid syndrome: conceptual issues of diagnosis. *Ukr Rheumatol J*. 2021;85(3):26-31. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16436.
31. Delva YuV, Yatsyshyn RI, Drohomiretska OI, Fedorovych KhM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: modern views on pathogenesis, clinical manifestations, diagnostics, treatment. *Ukr Rheumatol J*. 2024;96(2):47-52. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.96.18973.
32. Sammaritano LR. Which hormones and contraception for women with APS? Exogenous hormone use in women with APS. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(6):44. doi: 10.1007/s11926-021-01006-w.
33. Yehudina YeD, Sapozhnychenko LV, Pampukha OO. Management of women with systemic lupus erythematosus in the period before planning a pregnancy, during pregnancy planning, postpartum and menopause. *Ukr Rheumatol J*. 2021;83(1):54-63. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.83.15999.
34. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.
35. Protsenko GO, Dubas V. Systemic lupus erythematosus: The state of the problem in Ukraine and the world. *Ukr Rheumatol J*. 2020;82(4):25-34. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15749.
36. Yaremenko OB, Petelitskaya LB. Systemic lupus erythematosus: Clinically significant aspects [Internet]. *Cardiol Rheumatol Cardiac Surg*. 2016;46(3). Available from: <https://health-ua.com/article/5688-sistemnij-chervonij-vovchak-klinochno-znachush-aspekti>.
37. Yelinska AM, Akimov OY, Kostenko VO. Role of AP-1 transcription factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochemical J*. 2019;91(1):80-5. doi: 10.15407/ubj91.01.080.
38. Klok FA, Barco S. Optimal management of hormonal contraceptives after an episode of venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2019;181(1):1-5. doi: 10.1016/S0049-3848(19)30357-3.
39. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016;127(11):1417-25. doi: 10.1182/blood-2015-08-665927.
40. Champaloux SW, Tepper NK, Curtis KM, Zapata LB, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Contraceptive use among women with medical conditions in a nationwide privately insured population. *Obstet Gynecol*. 2015;126(6):1151-59. doi: 10.1097/AOG.0000000000001134.
41. Rebelo RC, Pignatone E, Valeria BM, Costallat LTL, Appenzeller S, Bahamondes L, et al. Disease activity and thromboembolic events in women with systemic lupus erythematosus with and without anti-phospholipid syndrome: Users of the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(6):1597-605. doi: 10.1007/s00404-019-05131-x.

Стаття надійшла до редакції 24.03.2025. – Дата першого рішення 27.03.2025. – Стаття подана до друку 07.05.2025

Показники артеріального тиску та склад кишкового мікробіому у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією

В. П. Шипулін, В. А. Товстига

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

Мета дослідження: визначення особливостей складу кишкового мікробіому у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією (ЕАГ) порівняно зі здоровими особами.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 55 пацієнтів з ЕАГ, які сформували основну групу (ОГ). До контрольної групи (КГ) увійшли 20 здорових осіб. Стан кишкового мікробіому оцінювали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з визначенням вмісту *Firmicutes*, *Bacteroides* spp., *Acinetobacter* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* та співвідношення *Firmicutes*/*Bacteroidetes* (F/B).

Результати. Встановлено, що у пацієнтів ОГ вміст *Firmicutes* був статистично значуще вищим в 1,8 раза порівняно з КГ ($p < 0,001$), тоді як вміст *Bacteroides* spp. – майже у 2,5 раза нижчим ($p < 0,001$), а співвідношення F/B – у 4,4 раза вищим ($p < 0,001$).

Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Lactobacillus* spp. ($< 10^7$ КУО/г) була більш ніж у 4 рази більшою, ніж у КГ ($p < 0,001$). Також частка пацієнтів зі зниженим вмістом *Bifidobacterium* spp. ($< 10^9$ КУО/г) у 4 рази перевищувала відповідний показник у КГ ($p = 0,003$). Аналогічно, частка пацієнтів зі зниженим вмістом *Prevotella* spp. ($< 10^{11}$ КУО/г) в ОГ була у 2,6 раза більшою, ніж у КГ ($p = 0,02$), а зі зниженим вмістом *Roseburia inulinivorans* ($< 10^{10}$ КУО/г) – у 4,8 раза ($p < 0,001$). Зниження вмісту *Faecalibacterium prausnitzii* ($< 10^8$ КУО/г) в ОГ також спостерігалось більш ніж у 4,8 раза частіше, ніж у КГ ($p < 0,001$).

Натомість статистично значущої різниці у частці пацієнтів зі зниженим вмістом *Acinetobacter* spp. ($p = 0,873$) та *Akkermansia muciniphila* ($p = 0,404$) між двома групами не виявлено.

Висновки. Кишковий мікробіом пацієнтів з ЕАГ суттєво відрізняється від мікробіому здорових осіб за складом основних груп бактерій, зокрема *Bacteroides* spp. та *Firmicutes*, та F/B співвідношенням. У таких пацієнтів зафіксовано знижений вміст *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*, тоді як у рівні *Akkermansia muciniphila* не виявлено значущих змін. Для підтвердження отриманих результатів необхідні додаткові дослідження з більшими вибірками.

Ключові слова: кишковий мікробіом, есенціальна артеріальна гіпертензія, бактерії.

Indicators of blood pressure and composition of gut microbiome in patients with essential arterial hypertension

V. A. Tovstyha, V. P. Shipulin

The objective: to identify the specific features of gut microbiome composition in patients with essential arterial hypertension (EAH) compared to healthy individuals.

Materials and methods. The study involved 55 patients with EAH who formed the study group (SG). The control group (CG) included 20 healthy individuals. The state of the gut microbiome was analyzed using real-time polymerase chain reaction to determine the content of *Firmicutes*, *Bacteroides* spp., *Acinetobacter* spp., *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* and *Firmicutes*/*Bacteroidetes* (F/B) ratio.

Results. It was found that in patients in the SG, the amount of *Firmicutes* was 1.8 times higher compared to CG ($p < 0.001$), whereas the content of *Bacteroides* spp. was almost 2.5 times lower ($p < 0.001$), and the F/B ratio – 4.4 times higher ($p < 0.001$). The rate of patients in the SG with reduced *Lactobacillus* spp. level ($< 10^7$ CFU/g) was over 4 times higher than in the CG ($p < 0.001$). Similarly, the proportion of patients with reduced *Bifidobacterium* spp. level ($< 10^9$ CFU/g) was 4 times higher than in the CG ($p = 0.003$). Likewise, the proportion of patients with reduced *Prevotella* spp. level ($< 10^{11}$ CFU/g) in the SG was 2.6 times higher than in the CG ($p = 0.02$), and with reduced *Roseburia inulinivorans* level ($< 10^{10}$ CFU/g) – 4.8 times higher ($p < 0.001$). The reduction in *Faecalibacterium prausnitzii* level ($< 10^8$ CFU/g) in the SG was also 4.8 times more frequent than in the CG ($p < 0.001$). However, no statistically significant difference was found in the proportion of patients with reduced *Acinetobacter* spp. ($p = 0.873$) and *Akkermansia muciniphila* ($p = 0.404$) levels between the two groups.

Conclusions. The gut microbiome of patients with EAH significantly differs from that of healthy individuals in the composition of major bacterial groups, such as *Bacteroides* spp., *Firmicutes* spp., and the F/B ratio. Patients demonstrated reduced levels of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*, and *Faecalibacterium prausnitzii*, whereas *Akkermansia muciniphila* showed no significant changes. Additional studies with larger samples are needed to confirm the findings.

Keywords: gut microbiome, essential arterial hypertension, bacteria.

Есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) є не лише глобальною проблемою охорони здоров'я, а й найважливішим фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, що несе значний економічний тягар для суспільства. Епідеміологічні дані щодо ЕАГ характеризуються високим рівнем захворюваності, інвалідності та смертності й низьким рівнем обізнаності, особливо у країнах із низьким і середнім доходом [1–3].

Останніми роками накопичується багато знань про вплив кишкового мікробіому та його метаболітів на перебіг численних процесів в організмі. Кишковий мікробіом може визначати взаємодію організму з навколишнім середовищем. Його склад передусім пов'язаний із дієтою та харчовими звичками, оскільки вони визначають набір поживних речовин, що забезпечують стан еубіозу – оптимальний якісний та кількісний склад кишкового мікробіому. Натомість спостерігається прямий зв'язок порушення складу та різноманітності кишкової мікробіоти з виникненням і прогресуванням таких хвороб, як цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, запальні захворювання кишечника, психіатричні розлади, а також серцево-судинні захворювання [4–10].

Артеріальний тиск (АТ) – один із найбільш важливих параметрів гомеостазу організму. ЕАГ, тобто стійке підвищення систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст., має мультифакторну природу, що включає генетично детерміновані чинники та складові способу життя [2].

Хоча первинні тригери виникнення ЕАГ залишаються невідомими, загальноприйнятим є переконання, що більшість механізмів підвищення АТ є такими, що модифікуються. Існує достатньо даних щодо кишкової мікробіоти, які свідчать про багатогранний та багатфакторний вплив на показники АТ [11–16]. Дієта, фактори довкілля, кишкові інфекції, прийом лікарських засобів – це ті чинники, що зумовлюють стан кишкового дисбіозу й лежать в основі метаболічних порушень і системного запалення, які, своєю чергою, призводять до виникнення артеріальної гіпертензії [17–25].

Мета дослідження: визначення особливостей складу кишкового мікробіому у пацієнтів з ЕАГ порівняно зі здоровими особами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне дослідження проведено відповідно до вимог Закону України «Про лікарські засоби», Належної клінічної практики (Good Clinical Practice) та етичних принципів Гельсінської декларації. Дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця (протокол № 167 від 21.11.2022 р.) і виконано на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини № 1 із 2022 по 2024 рр. Письмову інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від усіх пацієнтів перед початком дослідження.

До дослідження залучено 55 пацієнтів з ЕАГ у віці від 40 до 67 років, які сформували основну групу (ОГ).

Критерії включення:

- чоловіки та жінки віком 40–75 років, яким встановлено ЕАГ II стадії 1–2-го ступеня;

- пацієнти, що раніше не отримували антигіпертензивну терапію;
- для жінок репродуктивного віку – негативний результат тесту на вагітність;
- інформована письмова згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- ЕАГ III ст., хронічна хвороба нирок III–V ст. (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²);
- ендокринна патологія;
- офісні САТ < 115 мм рт. ст. або ДАТ < 55 мм рт. ст.;
- фібриляції та тріпотіння передсердь;
- атріовентрикулярна блокада II–III ступ. при проведенні електрокардіограми;
- хронічна серцева недостатність III–IV функціонального класу за класифікацією NYHA (New York Heart Association);
- активний запальний процес (С-реактивний білок > 10 мг/л);
- гострий або хронічний коронарний синдром в анамнезі;
- інфекційні захворювання;
- онкологічні та гематологічні захворювання;
- психічні розлади;
- алкоголізм або наркоманія;
- активні фази хвороб шлунково-кишкового тракту та печінки;
- запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт);
- синдром подразненого кишечника;
- стеноз ниркових артерій;
- саркоїдоз;
- сечокам'яна хвороба;
- туберкульоз;
- вагітність та лактація.

Упродовж дослідження заборонявся прийом антибіотиків, пребіотиків, пробіотиків і проносних засобів. Учасникам дослідження надали інструкції щодо дотримання стандартної дієти без істотних змін протягом усього періоду дослідження.

До контрольної групи (КГ) увійшли 20 здорових осіб без артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та інших метаболічних порушень в анамнезі, які не приймали антигіпертензивні препарати.

Середній вік учасників ОГ становив $51,18 \pm 7,12$ року, КГ – $47,00 \pm 5,06$ року, показники САТ – 155 (148–159) мм рт. ст. та 128 (118–131) мм рт. ст., ДАТ – 95 (92–96) мм рт. ст. й 79 (68–82) мм рт. ст. відповідно.

Таблиця 1

Загальна характеристика досліджуваних груп пацієнтів

Показники		ОГ	КГ	p
Вік, роки		51,18 $\pm$ 7,12	47,00 $\pm$ 5,06	0,018
Стать, n (%)	Чоловіча	28 (51)	9 (45)	0,850
	Жіноча	27 (49)	11 (55)	–
САТ, мм рт. ст.		155 (148–159)	128 (118–131)	$< 0,001$
ДАТ, мм рт. ст.		95 (92–96)	79 (68–82)	$< 0,001$

Примітки: САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

Особливості складу кишкового мікробіому пацієнтів досліджуваних груп

Показники	ОГ	КГ	p
F/B співвідношення	6,6 (5,2–7,9)	1,5 (1,1–2,7)	< 0,001
Firmicutes, %	70 (62–74)	40 (36–53)	< 0,001
Bacteroides spp., %	10,9 (8,6–13,9)	27 (20–33)	< 0,001
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Lactobacillus</i> spp. (< 10 ⁷ КУО/г), %	61,8 (95% ДІ [48,4–74,4])	15,0 (95% ДІ [2,7–34,9])	< 0,001
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Bifidobacterium</i> spp. (< 10 ⁹ КУО/г), %	56,4 (95% ДІ [42,9–69,4])	15,0 (95% ДІ [2,7–34,9])	0,01
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Prevotella</i> spp. (< 10 ¹¹ КУО/г), %	52,7 (95% ДІ [39,3–66])	20 (95% ДІ [5,2–41,3])	0,02
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Acinetobacter</i> spp. (< 10 ⁶ КУО/г), %	20 (95% ДІ [10,4–31,8])	15,0 (95% ДІ [2,7–34,9])	0,873
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Roseburia inulinivorans</i> (< 10 ¹⁰ КУО/г), %	72,7 (95% ДІ [60,0–83,8])	15,0 (95% ДІ [2,7–34,9])	< 0,001
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (< 10 ⁸ КУО/г)	72,7 (95% ДІ [60,0–83,8])	15,0 (95% ДІ [2,7–34,9])	< 0,001
Частка пацієнтів зі зниженим вмістом <i>Akkermansia muciniphila</i> (< 10 ¹¹ КУО/г)	78,2 (95% ДІ [66,1–88,2])	65 (95% ДІ [41,9–84,9])	0,404

Примітки: ДІ – довірчий інтервал, F/B – співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes.

Групи були зіставні за середнім віком ($p = 0,018$) і співвідношенням статей ($p = 0,850$). Дані наведені в табл. 1.

У всіх пацієнтів ОГ та КГ проведено аналіз основних типів кишкового мікробіому: *Bacteroides* spp., *Firmicutes*; визначено частку пацієнтів зі зниженим вмістом *Lactobacillus* spp. (< 10⁷ КУО/г), *Bifidobacterium* spp. (< 10⁹ КУО/г), *Prevotella* spp. (< 10¹¹ КУО/г), *Acinetobacter* spp. (< 10⁶ КУО/г), *Roseburia inulinivorans* (< 10¹⁰ КУО/г), *Faecalibacterium prausnitzii* (< 10⁸ КУО/г); оцінено співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B). Збір матеріалу для аналізу здійснено до початку антигіпертензивної терапії для уникнення медикаментозного впливу на кишковий мікробіом.

Збір та зберігання матеріалу проводилися за інструкцією лабораторії «Діаген». Полімеразну ланцюгову реакцію в реальному часі виконано в лабораторії «Діаген» на термоциклері Rotor-Gene 6000 (Qiagen, Німеччина). Статистичну обробку результатів проведено за допомогою програмного пакета EZR версії 2.8 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Японія), який є графічним інтерфейсом користувача програмного пакета R (The R Foundation for Statistical Computing, Австрія). Для порівняння кількісних даних використано W-критерій Вілкоксона, для якісних даних (частот відхилень показників від лабораторної норми) – тест Фішера з урахуванням поправки Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів ОГ вміст *Firmicutes* був в 1,8 раза вищим порівняно з КГ ($p < 0,001$), вміст *Bacteroides* spp. – майже у 2,5 раза нижчим ($p < 0,001$), F/B співвідношення – у 4,4 раза вищим, $p < 0,001$ (табл. 2, рис. 1, 2).

Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Lactobacillus* spp. (< 10⁷ КУО/г) більш ніж у 4 рази перевищувала таку в КГ ($p < 0,001$). Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Bifidobacterium* spp. (< 10⁹ КУО/г) майже в 4 рази

перевищувала таку в КГ ($p = 0,01$). Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Prevotella* spp. (< 10¹¹ КУО/г) у 2,6 рази перевищувала таку в КГ ($p = 0,02$). Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Roseburia inulinivorans* (< 10¹⁰ КУО/г) у 4,8 рази перевищувала таку в КГ ($p < 0,001$). Частка пацієнтів ОГ зі зниженим вмістом *Faecalibacterium prausnitzii* (< 10⁸ КУО/г) у 4,8 рази перевищувала таку в КГ ($p < 0,001$). Натомість в обох групах не виявлено статистично значущої різниці між частками пацієнтів зі зниженим вмістом *Acinetobacter* spp. ($p = 0,873$) та *Akkermansia muciniphila* ($p = 0,404$) (табл. 2).

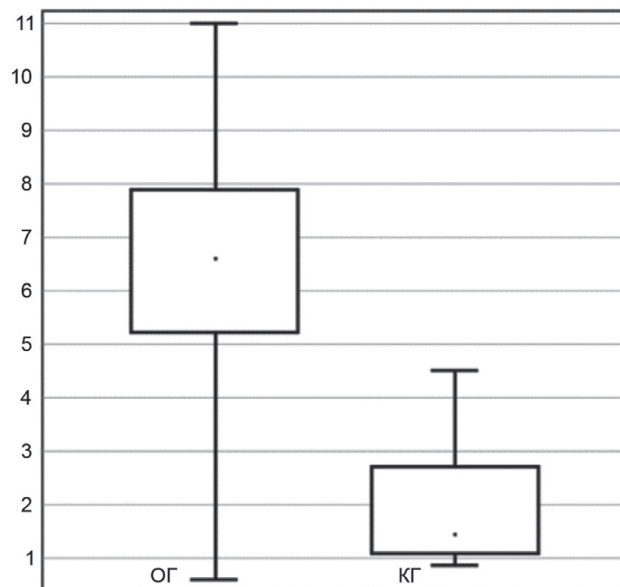


Рис. 1. Інтервальна оцінка F/B співвідношення у пацієнтів з ЕАГ (ОГ) та здорових осіб (КГ)

Примітки: подано медіану (точка), похибку медіани (прямокутник) та 95% довірчий інтервал.

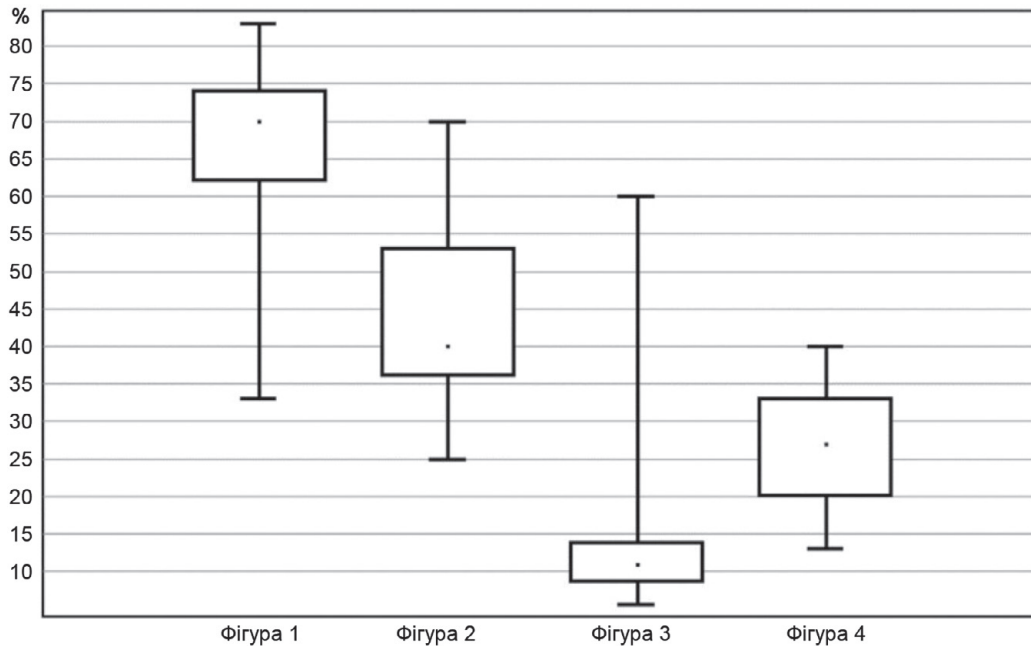


Рис. 2. Інтервальна оцінка частки *Firmicutes* у пацієнтів з ЕАГ (фігура 1) та здорових осіб (фігура 2); *Bacteroides* spp. у пацієнтів з ЕАГ (фігура 3) та здорових осіб (фігура 4)

Примітки: наведено медіану (точка), похибку медіани (прямокутник) та 95% довірчий інтервал.

За результатами дослідження встановлено, що кишковий мікробіом у пацієнтів з ЕАГ відрізняється від кишкового мікробіому здорових осіб. Виявлено статистично значущу різницю у частках двох основних груп бактерій кишкового мікробіому – *Bacteroides* spp. та *Firmicutes*, а також у *F/B* співвідношенні. Ці показники вважаються одними з найважливіших для оцінки стану кишкового мікробіому. Якщо у пацієнтів з ЕАГ рівні *Firmicutes* та *F/B* співвідношення були підвищеними, то вміст *Bacteroides* spp. – знижений.

Також продемонстровано, що частка пацієнтів зі зниженим вмістом *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. та *Prevotella* spp. є більшою в ОГ порівняно з КГ. Ці таксони вважаються значущими як за своєю часткою в загальному різноманітті кишкового мікробіому, так і за впливом на організм хазяїна. Цікаво, що частка пацієнтів зі зниженим вмістом *Acinetobacter* spp. між двома досліджуваними групами не відрізнялася, що, ймовірно, пов'язано з невеликою вибіркою дослідження.

Опрацьовано також дані щодо окремих представників кишкового мікробіому: частка пацієнтів зі зниженим вмістом *Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii* була більшою, натомість різниці між групами щодо *Akkermansia muciniphila* не виявлено. *Roseburia inulinivorans* та *Faecalibacterium prausnitzii* є важливими мікро-

організмами, що синтезують коротколанцюгові жирні кислоти – метаболіти, які підтримують стан еубіозу та знижують рівень системного запалення.

Обмеженням дослідження є відносно невелика кількість спостережень, що не дозволяє побудувати повноцінну багатофакторну регресійну модель для оцінки впливу віку, статі й коморбідної патології. Водночас проведено базову оцінку асоціацій між віком та *F/B* співвідношенням, яка не виявила статистично значущої залежності ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Кишковий мікробіом пацієнтів з ЕАГ суттєво відрізняється від мікробіому здорових осіб за складом основних груп бактерій, зокрема *Bacteroides* spp., *Firmicutes*, та *F/B* співвідношенням. У таких пацієнтів зафіксовано знижений вміст *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*, тоді як у рівні *Akkermansia muciniphila* не виявлено значущих змін.

Отримані результати свідчать про наявність змін у кишковому мікробіомі при ЕАГ, однак потребують підтвердження в дослідженнях із більшим обсягом вибірки та застосуванням багатофакторного аналізу, що дозволить врахувати вплив віку, статі, індексу маси тіла, харчових звичок і коморбідної патології.

Відомості про авторів

Шипулін Вадим Петрович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (093) 543-10-92. E-mail: shypulin@me.com

ORCID: 0000-0002-6780-130X

Товстига Владислав Анатолійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. E-mail: vlad.tovstiga@gmail.com

ORCID: 0009-0005-4680-1625

Information about the authors

Shypulin Vadym P. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (093) 543-10-92. E-mail: shypulin@me.com
ORCID: 0000-0002-6780-130X

Tovstyha Vladyslav A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. E-mail: vlad.tovstyha@gmail.com
ORCID: 0009-0005-4680-1625

ПОСИЛАННЯ

1. Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2195135. doi: 10.1080/10641963.2023.2195135.
2. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
3. Souders CL 2nd, Zubcevic J, Martyniuk CJ. Tumor Necrosis Factor Alpha and the Gastrointestinal Epithelium: Implications for the Gut-Brain Axis and Hypertension. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(2):419-37. doi: 10.1007/s10571-021-01044-z.
4. Watanabe K, Igarashi M, Li X, Nakatani A, Miyamoto J, Inaba Y, et al. Dietary soybean protein ameliorates high-fat diet-induced obesity by modifying the gut microbiota-dependent biotransformation of bile acids. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202083. doi: 10.1371/journal.pone.0202083.
5. Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: A review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(12):1343-54. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2573.
6. Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients*. 2021;14(1):166. doi: 10.3390/nu14010166.
7. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuw-dorp M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*. 2020;12(10):2982. doi: 10.3390/nu12102982.
8. Mentella MC, Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020;12(4):944. doi: 10.3390/nu12040944.
9. Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfefhani R, Soleimanpour S. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(1):e0033820. doi: 10.1128/CMR.00338-20.
10. Manor O, Dai CL, Kornilov SA, Smith B, Price ND, Lovejoy JC, et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat Commun*. 2020;11(1):5206. doi: 10.1038/s41467-020-18871-1.
11. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*. 2017;5(1):14. doi: 10.1186/s40168-016-0222-x.
12. Elijevich F, Laffer CL, Sahinoz M, Pitzer A, Ferguson JF, Kirabo A. The Gut Microbiome, Inflammation, and Salt-Sensitive Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(10):79. doi: 10.1007/s11906-020-01091-9.
13. Grylls A, Seidler K, Neil J. Link between microbiota and hypertension: Focus on LPS/TLR4 pathway in endothelial dysfunction and vascular inflammation, and therapeutic implication of probiotics. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111334. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111334.
14. Vallianou NG, Geladari E, Kounatidis D. Microbiome and hypertension: where are we now? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020;21(2):83-8. doi: 10.2459/JCM.0000000000000900.
15. Rahman MM, Islam F, -Or-Rashid MH, Mamun AA, Rahaman MS, Islam MM, et al. The Gut Microbiota (Microbiome) in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:903570. doi: 10.3389/fcimb.2022.903570.
16. Duttaroy AK. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review. *Nutrients*. 2021;13(1):144. doi: 10.3390/nu13010144.
17. Zhang P. Influence of foods and nutrition on the gut microbiome and implications for intestinal health. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9588. doi: 10.3390/ijms23179588.
18. Campbell C, Kandalgaonkar MR, Golonka RM, Yeoh BS, Vijay-Kumar M, Saha P. Crosstalk between gut microbiota and host immunity: Impact on inflammation and immunotherapy. *Biomedicines*. 2023;11(2):294. doi: 10.3390/biomedicines11020294.
19. Mehaffey E, Majid DSA. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313(4):F1005-08. doi: 10.1152/ajprenal.00535.2016.
20. Mell B, Jala VR, Mathew AV, Byun J, Waghulde H, Zhang Y, et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics*. 2015;47(6):187-97. doi: 10.1152/physiolgenomics.00136.2014.
21. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomeaus H, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017;551(7682):585-9. doi: 10.1038/nature24628.
22. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, Jia L, Chen C, et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:381. doi: 10.3389/fcimb.2017.00381.
23. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(6):701-18. doi: 10.1042/CS20180087.
24. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2017;9(8):859. doi: 10.3390/nu9080859.
25. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, Jiménez R, Sánchez M, Pérez-Vizcaino F, et al. Antihypertensive Effects of Probiotics. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):26. doi: 10.1007/s11906-017-0723-4.

Стаття надійшла до редакції 03.03.2025. – Дата першого рішення 06.03.2025. – Стаття подана до друку 10.04.2025

Контроль функціональної диспепсії: практичні рішення для сучасного лікаря

М. Б. Щербиніна

Медичне об'єднання «Доктрина», м. Дніпро

В останні роки функціональна диспепсія (ФД) набуває дедалі більшої клінічної актуальності. Ефективне ведення ФД є важливим завданням для практикуючого лікаря. Перспективним напрямом у цьому контексті є фітотерапія. Використання стандартизованих рослинних екстрактів дозволяє досягати відтворюваного клінічного ефекту з прогнозованим профілем безпеки. Гастритол® (краплі для перорального застосування) зарекомендував себе як ефективний засіб для лікування ФД. Цей багатокомпонентний фітопрепарат реалізує концепцію багатоцільової терапії, що актуально при поліетіологічних станах, до яких належить ФД.

Метою огляду є узагальнення сучасних даних щодо ефективності та доцільності застосування стандартизованого фітопрепарату Гастритол® у контролі симптомів пацієнтів із ФД. Матеріал подано в рубрикованому форматі «питання – відповідь», що дозволяє читачеві швидко знайти клінічні орієнтири та оцінити можливості інтеграції Гастритолу в терапію на первинному рівні медичної допомоги.

У статті розглянуто дефініцію та субтипизацію ФД, критерії «червоних прапорців», склад і фармакологічні властивості Гастритолу, механізми його терапевтичної дії, сфери клінічного застосування та особливості дозування. Особливо наведено дані щодо клінічної ефективності, безпеки й потенційних взаємодій препарату у дорослих і дітей. ФД суттєво впливає на якість життя пацієнтів, тому ефективне амбулаторне ведення є пріоритетним завданням. Гастритол® забезпечує багатовекторний терапевтичний вплив: зменшує вираженість спастичного болю, полегшує диспептичні симптоми, нормалізує моторику шлунково-кишкового тракту та виявляє легкий седативний і протизапальний ефект. Пацієнти відзначають полегшення вже через кілька днів регулярного прийому; максимальний ефект спостерігається протягом 2–4 тиж. Препарат характеризується доброю переносимістю, побічні реакції виникають рідко.

Гастритол® є ефективним та безпечним засобом для контролю симптомів ФД.

Ключові слова: функціональна диспепсія, фітотерапія, Гастритол®, клінічна ефективність, безпека, симптоми диспепсії.

Functional dyspepsia control: practical solutions for the modern physician

M. B. Shcherbinyina

In recent years, functional dyspepsia (FD) has become increasingly clinically relevant. The effective FD management is an important task for practicing physicians. Phytotherapy represents a promising therapeutic approach. The use of standardized herbal extracts ensures reproducible clinical effects and a predictable safety profile. Gastritol® (oral drops) has proven to be an effective treatment option for FD. This multi-component herbal medicinal product embodies the concept of multitarget therapy, which is especially valuable in complex, polyetiological conditions such as FD.

The aim of this review is to summarize current evidence regarding the efficacy and rationale for using the standardized herbal preparation Gastritol® in management of FD symptoms. The material is presented in a structured “question–answer” format, enabling readers to quickly identify clinical guidance and assess the potential integration of Gastritol® into primary healthcare management.

The article discusses the definition and subtyping of FD, the criteria for “red flags,” the composition and pharmacological properties of Gastritol®, its mechanisms of therapeutic action, clinical applications, and dosing specifics. Separate sections address data on the clinical efficacy, safety profile, and potential interactions of the preparation in adults and children.

FD significantly reduces patients' quality of life, so an effective outpatient management is a priority. Gastritol® provides a multi-directional therapeutic effect: it reduces spastic pain, relieves the dyspeptic symptoms, normalizes gastrointestinal motility, and exerts mild sedative and anti-inflammatory actions. Patients often report symptom relief within several days of regular use, with maximal improvement observed within 2–4 weeks. The preparation is well tolerated, and adverse reactions are rare.

Gastritol® is an effective and safe option for controlling FD symptoms.

Keywords: functional dyspepsia, phytotherapy, Gastritol®, clinical efficacy, safety, dyspeptic symptoms.

В останні роки функціональні розлади травної системи, зокрема функціональна диспепсія (ФД), набувають дедалі більшої клінічної актуальності. За даними систематичного огляду та метааналізу 44 досліджень (256 915 учасників із 40 країн), глобальна поширеність ФД за критеріями Rome I–IV становить близько 8,4% (95% довірчий інтервал [7,4–9,5]) [1]. Інші міжнародні дослідження повідомляють про варіабельність

від 6 до 45%, залежно від критеріїв оцінки та популяції [2, 3]. В Україні поширеність ФД оцінюється приблизно у 30–40%, що значно перевищує глобальні середні показники, ймовірно, через особливості популяції, способу життя та систему первинної медичної допомоги [4]. Вважається, що жінки мають вищий ризик ФД, тоді як вікові тенденції змінюються залежно від соціальних і культурних факторів.

Симптоми ФД часто зберігаються тривалий час, значно погіршуючи якість життя. Пацієнти відчують фізичний та емоційний дискомфорт, зниження працездатності й соціальної активності [5, 6]. Більшість хворих не потребує госпіталізації, проте регулярно звертається до сімейного лікаря за порадами щодо харчування та симптоматичної терапії. Тому ефективне ведення ФД на амбулаторному рівні є ключовим завданням для практикуючого лікаря.

Перспективним напрямом у цьому контексті є фітотерапія. Завдяки стандартизованим рослинним екстрактам можна досягати відтворюваного клінічного ефекту з прогнозованим профілем безпеки. Одним із прикладів, що добре зарекомендував себе при контролі симптомів ФД, є Гастритол® (краплі для перорального застосування) – комплексний препарат із 7 рослин, який виробляється німецькою компанією Dr. Gustav Klein GmbH та представлений в Україні компанією Alpen Pharma AG [7].

Фітотерапія має найдавнішу історію застосування в медицині: археологічні дані свідчать, що рослини використовували з лікувальною метою понад 50 тис. років тому, а перші письмові фармакопеї датуються IV–III тис. до н. е. За цей час накопичено унікальний досвід застосування лікарських рослин, а багатокомпонентні композиції стали характерним елементом традиційних медичних систем. Сьогодні описано понад 30–40 тис. потенційно лікувальних рослин, з яких близько 1–1,5 тис. включені до фармакопей та застосовуються в сучасній медицині.

Перехід від настоїв і відварів до стандартизованих рідких екстрактів дозволив фітотерапії набути рис сучасної фармакології – зі стабільним вмістом біоактивних сполук, прогнозованим профілем безпеки та відтворюваними клінічними ефектами. Стандартизація відкрила шлях до формування доказової бази: низка клінічних досліджень підтверджують ефективність рослинних препаратів у лікуванні ФД [8].

Багатокомпонентні фітопрепарати втілюють сучасну концепцію багатоцільової терапії, що особливо обґрунтовано при поліетіологічних станах, до яких належить ФД. Поєднання рослинних екстрактів дозволяє досягати більш вираженого ефекту, ніж окремі субстанції, і водночас зменшує ризик побічних реакцій, забезпечуючи м'який багатовекторний вплив – спазмолітичний, протизапальний, кармінативний та регуляторний щодо моторики й кислотності. При цьому фітотерапію не слід протиставляти синтетичним засобам: у гострий період можуть знадобитися швидкодіючі фармакологічні препарати. Водночас на етапі підтримувальної терапії стандартизовані фітопрепарати, як-от Гастритол®, демонструють значні переваги щодо безпеки, переносимості та можуть зменшувати потребу у синтетичних препаратах.

Отже, **метою огляду** є узагальнення актуальних даних щодо ефективності та доцільності застосування стандартизованого фітопрепарату Гастритол® у контролі симптомів і покращенні якості життя пацієнтів із ФД. Матеріал подано у рубрикованому форматі «питання – відповідь», що дозволяє читачеві швидко знайти клінічні орієнтири та зрозуміти можливості ін-

теграції Гастритолу в терапію таких пацієнтів на первинній ланці медичної допомоги.

ФД: дефініція та субтипизація

Згідно з критеріями Rome IV [9], під диспепсією розуміють комплекс симптомів, пов'язаних з епігастральною ділянкою живота: епігастральний біль або дискомфорт, відчуття раннього насичення, тяжкість після їди, нудота, здуття. Симптоми мають спостерігатися протягом не менше 3 міс., а їхній початок – принаймні за 6 міс. до встановлення діагнозу. Однак останні публікації свідчать, що ці часові вимоги можуть бути обмежувальними у клінічній практиці, зокрема тривалість симптомів лише 3 міс. може бути достатньою для встановлення діагнозу ФД [10].

За останніми науковими уявленнями, диспепсію поділяють на функціональну та органічну.

ФД характеризується наявністю симптомів без виявлених структурних або метаболічних порушень шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які могли б пояснити скарги пацієнта. ФД може мати різні клінічні прояви, що відображає її гетерогенність, і у зв'язку із цим умовно субтипизується на **епігастральний біль та синдром раннього насичення або постпрандіальної повноти**. Існує також перехресний субтип, коли у пацієнта одночасно наявні симптоми обох груп [11].

У пацієнтів з епігастральним болем домінує біль або печіння в епігастральній ділянці, що може виникати під час голодування або після прийому їжі, але не обов'язково залежить від обсягу спожитої їжі. Цей субтип часто потребує терапії, що знижує кислотність або впливає на вісцеральну чутливість шлунка.

Синдром раннього насичення або постпрандіальної повноти характеризується переважанням відчуття раннього насичення, тяжкості та дискомфорту після їди, іноді з нудотою та здуттям. Симптоми зазвичай з'являються під час або відразу після прийому їжі, а пацієнти цього субтипу частіше реагують на прокінетики, спазмолітики або стандартизовані фітопрепарати, що нормалізують моторику ШКТ.

Субтипизація ФД допомагає визначати терапевтичну стратегію та прогнозувати відповідь на лікування, включно з можливістю застосування фітотерапії.

Водночас важливо не обмежуватися лише функціональними проявами. Органічна диспепсія виникає на тлі таких структурних уражень, як виразкова хвороба, гастрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гелікобактеріоз тощо.

«Червоні прапорці» при диспепсії

При оцінці пацієнтів із диспепсією важливо звертати увагу на **«червоні прапорці»**, які вказують на високий ризик серйозної органічної патології й потребують негайного обстеження, включно з інструментальними методами, зокрема ендоскопією [12]:

- недавнє виникнення порушень ковтання (дисфагія);
- нудота або повторні блювання;
- ознаки шлунково-кишкової кровотечі: гематемезис, дьогтеподібні випорожнення, яскраво-червона кров у калі;
- тривале підвищення температури тіла без очевидної причини;

- немотивоване та швидке схуднення;
- патологічні зміни в лабораторних показниках:
 - лейкоцитоз $> 10^9$ /л;
 - анемія (гемоглобін < 120 г/л);
 - підвищення швидкості осідання еритроцитів > 15 мм/год;
- перші шлунково-кишкові скарги у віці > 35 років.

Склад та фармакологічні властивості фітопрепарату Гастритол®

Гастритол® (краплі для перорального застосування) є комплексним фітопрепаратом, що містить стандартизовані екстракти 7 лікарських рослин, відомих своїми фармакологічними ефектами [7]. Кожен компонент має певні фармакологічні властивості, а їх поєднання забезпечує синергічний багатовекторний вплив на симптоми ФД. У табл. 1 наведено детальний склад препарату та фармакологічні властивості окремих рослин, у табл. 2 – узагальнений спектр фармакологічних ефектів Гастритолу, що пояснює його комплексну дію у клінічній практиці.

Механізми терапевтичної дії фітопрепарату Гастритол®

Компоненти Гастритолу ефективно розслаблюють гладку мускулатуру ШКТ, що дозволяє зменшити ви-

раженість спастичного болю, тяжкість в епігастрії та дискомфорт після їди. *Спазмолітичний ефект* реалізується через блокаду кальцієвих каналів, активацію кальєвих каналів та інгібування кальцієвого потоку, а також фосфодіестеразоподібні механізми [13–15]. Це особливо важливо для пацієнтів із синдромом раннього насичення або постпрандіальної повноти, в яких полегшення тяжкості та здуття після прийому їжі істотно покращує якість життя.

Паралельно компоненти препарату виявляють *м'який седативний ефект*, пом'якшуючи психоемоційний стрес, що часто погіршує симптоми ФД [16, 17]. *Протизапальна та антиоксидантна активність* проявляється зменшенням інфільтрації нейтрофілами та мононуклеарами, інгібуванням прозапальних цитокінів (Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), Interleukin-1 beta (IL-1 β)), Cyclooxygenase-2 (COX-2) та Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS), а також корекцією балансу між простагландином E_2 та лейкотрієнами, що сприяє відновленню слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) й зменшує ризик її нових ушкоджень. Унаслідок цього також відбувається зниження агресії шлункового соку щодо слизової оболонки, стимулюється продукція муцинів та антиоксидантних систем (каталаза, Heme Oxygenase-1 (HO-1), глутатіон) [18–20].

Таблиця 1

Склад і фармакологічні властивості компонентів фітопрепарату Гастритол®

Назва рослини	Використана частина	Основні хімічні компоненти	Фармакологічні властивості
Ромашка лікарська (<i>Matricaria chamomilla</i>)	Квітки	Флавоноїди, ефірна олія (α -бісаболол, хамазулен), кумарини	Спазмолітична, протизапальна, м'який седативний ефект
Аніс звичайний (<i>Pimpinella anisum</i>)	Насіння	Ефірна олія (анетол), флавоноїди	Кармінативна, зменшує метеоризм, покращує травлення
М'ята перцева (<i>Mentha piperita</i>)	Листя	Ефірна олія (ментол, ментон), флавоноїди	Спазмолітична, покращує моторику шлунка та кишечника
Фенхель звичайний (<i>Foeniculum vulgare</i>)	Плоди	Ефірна олія (фенхон, анетол), флавоноїди	Кармінативна, покращує травлення, зменшує здуття
Звіробій звичайний (<i>Hypericum perforatum</i>)	Надземна частина	Флавоноїди, гіперіцин, гіперфорин	Протизапальна, легкий анкіолітичний ефект
Дягель лікарський (<i>Angelica archangelica</i>)	Корінь	Ефірна олія (α - та β -пінен, фелландрен), флавоноїди	Спазмолітична, кармінативна, покращує травлення
Лапчатка пряма (<i>Potentilla erecta</i>)	Корінь	Танін, флавоноїди, фенольні кислоти	В'яжуча, протизапальна, нормалізує моторику шлунка

Таблиця 2

Спектр фармакологічних ефектів фітопрепарату Гастритол®

Фармакологічна дія	Механізми, що лежать в основі фармакологічної дії
Спазмолітична	Розслаблення гладкої мускулатури ШКТ завдяки ментолу, ефірним оліям та флавоноїдам (ромашка, м'ята), зменшення вираженості спастичного болю та тяжкості після їжі
Протизапальна та антиоксидантна	Синергічна дія ефірних олій та флавоноїдів (ромашка, звіробій, м'ята) призводить до зменшення запалення слизової оболонки, стабілізації мембран і зниження окисного стресу
Кармінативна	Плоди фенхеля, насіння анісу та ефірні олії інших компонентів сприяють зменшенню газоутворення, здуття та дискомфорту в животі
М'який регулятор моторики шлунка	Флавоноїди, глікозиди й ефірні олії трав стимулюють нормалізацію перистальтики шлунка та кишечника, покращуючи евакуацію їжі й зменшуючи симптоми диспепсії
Легка седативна та заспокійлива дія	Флавоноїди та кумарини (ромашка, звіробій) сприяють зменшенню емоційного стресу, що може посилювати симптоми ФД

Примітки: ШКТ – шлунково-кишковий тракт; ФД – функціональна диспепсія.

Гастритол® проявляє *антигелікобактерну активність* завдяки інгібуванню уреазы, пригніченню адгезії бактерії до поверхні гастродуоденальної зони та сповільненню її росту. Флавоноїди солодки, зокрема глабридин і глабрен, демонструють активність навіть щодо штамів, резистентних до кларитроміцину та амоксициліну [21–23].

Крім того, компоненти препарату нормалізують моторну активність та секреторні функції шлунка й кишечника, чинять кармінативну дію, сприяють покращенню травлення та всмоктування поживних речовин, а також підтримують постпрандіальну гіперемію, що має значення для регенерації слизової оболонки шлунка та ДПК і сприяє загоєнню ерозивно-виразкових уражень [13, 24].

Отже, комплексна дія Гастритолу забезпечує багатовекторний терапевтичний ефект: усунення спастичного болю, зменшення диспептичних симптомів, протизапальний, антиоксидантний та регенеративний вплив, а також контроль над *Helicobacter (H.) pylori*, що робить препарат ефективним у клінічній практиці для пацієнтів із ФД.

Сфери клінічного застосування фітопрепарату Гастритол®

Гастритол® призначають курсами при функціональних порушеннях ШКТ, насамперед при ФД та метеоризмі [7]. Препарат ефективно сприяє зменшенню тяжкості, дискомфорту, болю та спазмів в епігастрії й кишечнику. Як допоміжний засіб його застосовують у комплексному лікуванні гастритів, включно з хронічним гіперацидним гастритом, а також при виразковій хворобі шлунка та ДПК, де він сприяє нормалізації травлення та полегшенню постпрандіальних симптомів.

Як правильно застосовувати Гастритол®

Гастритол® слід приймати під час їди, розчиняючи краплі у невеликій кількості рідини. Перед використанням флакон слід збовтати для рівномірного розподілу активних компонентів.

Доза й частота прийому залежать від віку і тяжкості симптомів, що дозволяє максимально ефективно контролювати диспептичні прояви та спазми ШКТ:

- **Діти віком від 7 до 12 років:** по 1 краплі на рік життя 3 рази на добу.
- **Дорослі та діти віком від 12 років:** по 20–30 крапель 3 рази на добу.
- **При тяжких або гострих станах у дорослих:** по 15–25 крапель кожні 30–60 хв за потреби.

Зазвичай курс лікування триває 3–4 тиж. За необхідності його можна повторити через 2 міс., щоб підтримувати контроль над симптомами. Через відсутність достатнього досвіду застосування у дітей віком до 7 років препарат не рекомендований у цій віковій групі [7].

Спиртова основа Гастритолу: чи варто хвилюватися?

Гастритол® містить 40% (об./об.) етанолу; одна крапля препарату відповідає приблизно 0,016 г етанолу.

При стандартному застосуванні у дорослих (20–30 крапель 3 рази на добу) сумарне надходження етанолу в організм становить близько 0,3–0,5 г, що менше, ніж у склянці фруктового соку або одному ковтку вина.

Дослідження свідчать, що при рекомендованих дозах етиловий спирт у фітопрепаратах не викликає несприятливих реакцій у дітей. Крім того, оцінка ризиків етанолу й залишкових розчинників у великій вибірці рослинних добавок підтверджує, що їхні дози часто є значно нижчими за порогові та безпечними для більшості пацієнтів [25, 26].

Попри мінімальне системне навантаження, виробник наголошує, що пацієнти з алкогольною залежністю, тяжкими захворюваннями печінки або ураженнями центральної нервової системи потребують індивідуальної оцінки доцільності застосування препарату. Обережність також рекомендована дітям і вагітним, в яких рішення ухвалюється лікарем. Згідно з інструкцією, Гастритол® у межах рекомендованих доз не впливає на психомоторні функції, не порушує здатність керувати транспортними засобами та виконувати роботу, що потребує підвищеної уваги [7].

Отже, спиртовий розчин не створює значущого ризику для більшості дорослих пацієнтів, водночас забезпечуючи ефективне розчинення активних компонентів та їхню високу біодоступність.

Клінічна ефективність і безпека фітопрепарату Гастритол®

Клінічну ефективність Гастритолу підтверджують як міжнародні, так і українські спостереження. У відкритому спостережувальному дослідженні (Німеччина, 2016) 149 пацієнтів із легкими гастроінтестинальними симптомами, включно з особами із цукровим діабетом, приймали Гастритол® протягом 2 тиж. Результати засвідчили значне покращення симптомів диспепсії, зокрема швидкого насичення, метеоризму, легкого спастичного болю, а також добру переносимість препарату. У 75–77% пацієнтів лікарі та самі хворі оцінили ефективність лікування як «добру» або «дуже добру», а переносимість – у 84–88% випадків [13].

Українські дослідження підтверджують ці дані та доповнюють їх власним практичним досвідом. Так, В. В. Чернявський [27] зазначав, що Гастритол® може застосовуватися як у схемах основного лікування, так і під час діагностичного пошуку для швидкого полегшення симптомів диспепсії та корекції побічних ефектів після ерадикаційної терапії *H. pylori*. В. І. Вдовиченко та співавт. [28] показали ефективність і безпечність препарату у пацієнтів із ФД та синдромом подразненого кишечника на тлі цукрового діабету II типу. Н. В. Нагорна та співавт. [29] продемонстрували, що у дітей Гастритол® покращує самопочуття та клінічний стан, сприяє зникненню больового, диспептичного й астеноневротичного синдромів, що обґрунтовує доцільність його застосування у педіатричній практиці при ФД, хронічному гастродуоденіті й дискінезії жовчовивідних шляхів.

Отже, на підставі наявних даних Гастритол® можна вважати **ефективним і добре переносимим препаратом** для дорослих і дітей, який успішно застосовується

як у монотерапії, так і в комплексному лікуванні функціональних розладів ШКТ.

Перші ефекти Гастритолу: через скільки днів?

Пацієнти часто відзначають, що полегшення дискомфорту у шлунку та кишечнику з'являється вже через кілька днів після початку регулярного прийому Гастритолу. Максимальний ефект, як правило, формується протягом 2–4 тиж. Ці спостереження підтверджуються як міжнародними, так і українськими даними: дорослі й діти швидко відчують покращення самопочуття та зменшення больового і диспептичного синдрому, що дозволяє їм повернутися до звичного ритму життя [13, 27–29].

Особливі застереження при застосуванні фітопрепарату Гастритол®

Гастритол® не призначають пацієнтам із підвищеною чутливістю до будь-якого компонента або алергією на рослини родини *Asteraceae*. Препарат також протипоказаний при кровотечах з органів малого таза, анемії, епілепсії, тяжкій гіпертонії (III стадія), жовчнокам'яній хворобі, під час вагітності та годування грудьми.

Побічні ефекти виникають рідко. У пацієнтів із чутливою шкірою можливе легке печіння при сонячному опроміненні через фотосенсибілізуючі властивості рослин. Також можливі алергічні реакції (набряк, висип, свербіж) або неприємні відчуття у шлунку, нудота, блювання. В окремих випадках може змінюватися вод-

но-електролітний баланс, що пов'язано з індивідуальною реакцією організму.

Гастритол® може взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, особливо зі звіробоем, антибіотиками, протизапальними, антигіпертензивними препаратами, антикоагулянтами, пероральними контрацептивами, дигоксином та антидепресантами. Препарати, що містять полин гіркий, можуть посилювати або змінювати дію ліків, які впливають через ГАМК (гамма-аміномасляна кислота)-рецептори (наприклад, бензодіазепіни).

Дотримання цих рекомендацій сприяє безпечному й комфортному застосуванню Гастритолу та знижує ризик побічних ефектів [7].

ВИСНОВКИ

ФД суттєво впливає на якість життя пацієнтів, тому ефективне амбулаторне ведення є пріоритетним завданням. Гастритол® забезпечує багатовекторний терапевтичний вплив: зменшує вираженість спастичного болю, полегшує диспептичні симптоми, нормалізує моторику ШКТ та виявляє легкий седативний і протизапальний ефект. Пацієнти відзначають полегшення вже через кілька днів регулярного прийому; максимальний ефект спостерігається протягом 2–4 тиж. Препарат характеризується доброю переносимістю, побічні реакції виникають рідко.

Гастритол® є ефективним та безпечним засобом для контролю симптомів ФД.

Відомості про автора

Щербиніна Марина Борисівна – Медичне об'єднання «Доктрина», м. Дніпро; тел.: (067) 650-96-69, (067) 780-42-31. E-mail: scherbinina@fm.ua
ORCID: 0000-0002-2358-5406

Information about the author

Shcherbynina Maryna B. – Medical Association “Doktryna”, Dnipro; tel.: (067) 650-96-69, (067) 780-42-31. E-mail: scherbinina@fm.ua
ORCID: 0000-0002-2358-5406

ПОСИЛАННЯ

- Lee K, Kwon Ci, Yeniova AO, Koyanagi A, Jacob L, Smith L, et al. Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria, 1990–2020: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):4172. doi: 10.1038/s41598-024-54716-3.
- Barberio B, Mahadeva S, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: global prevalence of uninvestigated dyspepsia according to the Rome criteria. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(5):762-73. doi: 10.1111/apt.16006.
- Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. *Gut.* 2015;64(7):1049-57. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval and implementation of the protocol for the provision of medical care for functional dyspepsia/dyspeptic syndromes [Internet]. 2012. Order No. 600; Aug 3, 2012. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0600282-12#Text>.
- Bjelović M, Zarić N, Babić T, Dragičević I, Čorac A, Trajković G. Health-related quality of life in patients with functional dyspepsia. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(11):1025-29. doi: 10.2298/VSP151024294B.
- Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. Functional dyspepsia: The economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(2):170-7. doi: 10.1111/apt.12355.
- Gastritol® “Dr. Klein”. Instructions for medical use: drops for oral use 20/50/100 ml [Internet]. Alpen Pharma AG; Dr. Gustav Klein GmbH, Germany; 2024. Available from: <https://static.shop-apotheke.com/pdf/beipackzettel-gastritol-dr-klein-tropfen-50-ml-00407948-bp.pdf>.
- Heiran A, Bagheri Lankarani K, Bradley R, Simab A, Pasalar M. Efficacy of herbal treatments for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Phytother Res.* 2022;36(2):686-704. doi: 10.1002/ptr.7333.
- Drossman DA, Hasler WL, editors. Rome IV Functional gastrointestinal disorders: Disorders of gut-brain interaction [Internet]. 4th ed. B1. Functional Dyspepsia. Raleigh (NC): The Rome Foundation; 2016. Available from: https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/?utm_source=chatgpt.com.
- Wang J, Wu J, Hou X, Zhang L. The impact of relaxing the requirements for dyspeptic Symptom Onset frequency or duration in Rome IV criteria on the symptom pattern and diagnosis of functional dyspepsia. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):393. doi: 10.1186/s12876-024-03486-3.
- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
- Lee SW, Chang CS, Yeh HJ, Lien HC, Lee TY, Peng YC. The diagnostic value of alarm features for identifying types and stages of upper gastrointestinal malignancies. *Gastroenterology Res.* 2017;10(2):120-5. doi: 10.14740/gr826w.
- Wegener T, Heimüller E. Treatment of mild gastrointestinal disorders with a herbal combination: Results of a non-interventional study with Gastritol® liquid. *Phytother Res.* 2016;30(1):72-7. doi: 10.1002/ptr.5502.
- Mehmood MH, Munir S, Khalid UA, Asrar M, Gilani AH. Antidiarrhoeal, antisecretory and antispasmodic activities of *Matricaria chamomilla* are mediated predominantly through K(+) channels activation. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:75. doi: 10.1186/s12906-015-0595-6.
- Gilani AH, Khan AU, Subhan F, Khan M. Antispasmodic and bronchodilator activities of St John's wort are putatively mediated through dual inhibition of calcium influx and

- phosphodiesterase. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19(6):695-705. doi: 10.1111/j.1472-8206.2005.00378.x.
16. Paterniti I, Briguglio E, Mazzon E, Galuppo M, Oteri G, Cordasco G, et al. Effects of *Hypericum Perforatum*, in a rodent model of periodontitis. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10:73. doi: 10.1186/1472-6882-10-73.
17. Zdunić G, Godevac D, Milenković M, Vucićević D, Savikin K, Menković N, et al. Evaluation of *Hypericum perforatum* oil extracts for an antiinflammatory and gastroprotective activity in rats. *Phytother Res.* 2009;23(11):1559-64. doi: 10.1002/ptr.2809.
18. Jalilzadeh-Amin G, Najarneshad V, Anassori E, Mostafavi M, Keshipour H. Antiulcer properties of *Glycyrrhiza glabra* L. extract on experimental models of gastric ulcer in mice. *Iran J Pharm Res.* 2015;14(4):1163-70.
19. Yang Y, Wang S, Bao YR, Li TJ, Yang GL, Chang X, et al. Anti-ulcer effect and potential mechanism of licoflavone by regulating inflammation mediators and amino acid metabolism. *J Ethnopharmacol.* 2017;199:175-82. doi: 10.1016/j.jep.2017.01.053.
20. Choi YH, Kim YJ, Chae HS, Chin YW. In vivo gastroprotective effect along with pharmacokinetics, tissue distribution and metabolism of isoliquiritigenin in mice. *Planta Med.* 2015;81(7):586-93. doi: 10.1055/s-0035-1545914.
21. Wittschier N, Faller G, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from liquorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa. *J Ethnopharmacol.* 2009;125(2):218-23. doi: 10.1016/j.jep.2009.07.009.
22. Fukai T, Marumo A, Kaitou K, Kanda T, Terada S, Nomura T. Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. *Life Sci.* 2002;71(12):1449-63. doi: 10.1016/s0024-3205(02)01864-7.
23. Chen G, Zhu L, Liu Y, Zhou Q, Chen H, Yang J. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, plays a dual role in regulating gastrointestinal motility in vitro and in vivo. *Phytother Res.* 2009;23(4):498-506. doi: 10.1002/ptr.2660.
24. Raggi MA, Bugamelli F, Nobile L, Curcelli V, Mandrioli R, Rossetti A, et al. The choleretic effects of licorice: identification and determination of the pharmacologically active components of *Glycyrrhiza glabra*. *Boll Chim Farm.* 1995;134(11):634-8.
25. Kelber O, Steinhoff B, Nauert C, Biller A, Adler M, Abdel-Aziz H, et al. Ethanol in herbal medicinal products for children: Data from pediatric studies and pharmacovigilance programs. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(7-8):183-8. doi: 10.1007/s10354-016-0474-x.
26. Srdjenovic B, Torovic L, Klaradar N, Bozin B, Sudji J. Health risk assessment for pediatric population associated with ethanol and selected residual solvents in herbal based products. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2019;107:104406. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104406.
27. Chernyavsky W. Diagnostic search and treatment strategies for dyspepsia syndrome. *Fam Med.* 2014;(3):56-9.
28. Vdovichenko VI, Bychkov MA, Ostrogil AV. Damage to the digestive tract in patients with type II diabetes mellitus. *Fam Med.* 2014;6(56):74-6.
29. Nagorna NV, Boryugova OV, Dubova GV, Konopko NM, Chetverik NO. Rational treatment of children with diseases of the gastroduodenal zone. *Pediatr Obstet Gynecol.* 2007;(1):23-8.

Стаття надійшла до редакції 29.10.2025. – Дата першого рішення 05.11.2025. – Стаття подана до друку 12.12.2025

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 досліди з лабораторними тваринами необхідно також повідомити 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: звітвання про експерименти in vivo);

Консенсусні рекомендації щодо авторської етики та доброти для редакторів Міжнародної асоціації ветеринарних редакторів

Директиви ЄС 2010/63 / ЕУ про захист використовуваних 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 відхилено.

Висновок локального етичного комітету установи або Національної комісії з біоетики не виключає 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.

Problems and opportunities of diagnosing reflux-induced cardialgia in the elderly at the health care primary level

N. D. Chukhrienko

Dnipro State Medical University

There are data suggesting that 20–40% of the global population exhibits symptoms representative of gastroesophageal reflux disease (GERD). GERD is more commonly diagnosed in mature, elderly, and senile individuals, accounting for approximately 23% among this group. The presence of comorbidities, the rate of which is increased with age, in combination with atypical extraesophageal GERD manifestations, particularly, cardialgia, form additional challenges for timely diagnosis of coronary heart disease (CHD) and management of patients, especially at the primary care level.

The objective: to study the causes and manifestations of cardialgia in elderly patients which are associated with GERD and to provide general practitioners with recommendations regarding medical management for this category of patients.

Materials and methods. A study was conducted on 69 patients, in whom the indicators of gastric acid-forming function, indicators of basal gastric secretion, the presence of comorbid pathology and reflux score were studied. The features of electrocardiogram (ECG) changes depending on the number of refluxes were determined.

Results. In 20 patients (37%), no significant number (above normal) of gastroesophageal reflux (GER) episodes were detected. However, episodes of ST-segment depression on ECG were more than 2 mm in depth and lasted from 5 to 83 minutes. This allowed us to associate the pain in these patients with the presence of CHD. In 19 patients (33%), a significant number of GER episodes (> 50) was recorded, while no changes were observed on Holter ECG monitoring, which allowed us to associate this pain with extraesophageal non-cardiac manifestations of GERD. In 6 (11%) patients, both a significant number of reflux episodes (> 50) and ischemic changes on ECG were found. During the study, episodes of ST-segment depression occurred 2 to 9 times per day in these patients. In 2 of these patients, the clinical picture was similar, but the reflux episodes and ECG changes were not temporally correlated. In 3 other patients, an increased rate of GER was observed 10–15 minutes prior to ECG changes, in one of these cases, supraventricular extrasystoles occurred during the GER spike. In 10 (19%) patients, despite having complaints, no abnormalities were detected during simultaneous monitoring.

Thus, the method of simultaneous 24-hour pH and ECG monitoring used in this study expands the possibilities for understanding the causes, conditions, and nature of cardialgia. In some patients, it allows for differential diagnosis between GERD and CHD, as well as the recognition of their combined presence. There is a reason to believe that in some cases, GER in GERD acts as a trigger mechanism for manifestations in the form of pain similar to cardialgia, which can be assessed as angina attacks. Given the diagnostic difficulties of differential diagnosis of cardialgia in the elderly, an algorithm of actions for a doctor at the primary level of medical care has been developed.

Conclusions. GERD, defined as a chronic, recurrent condition which is characterized by spontaneous or regularly repeated reflux of gastric and duodenal contents into the esophagus, combined with cardialgia, poses specific challenges for primary care physicians in terms of differential diagnosis. In some elderly patients, the coexistence of GERD and CHD is highly probable, even in the absence of pronounced pain, and this must be taken into account when prescribing antianginal medications that contribute to the relaxation of the lower esophageal sphincter.

Timely diagnosis and treatment, as well as adherence to lifestyle recommendations, improve the prognosis of GERD and reduce its impact on the development of cardialgia.

In addition to treating GERD with proton pump inhibitors and H_2 -receptor antagonists, depending on the severity (classified as A, B, C or D), patients should be advised to follow simple lifestyle measures, such as: elevating the head of the bed (in cases of nighttime symptoms); reducing body mass index (obesity plays a key role in the development of refractory GERD). In the presence of GERD there is a risk of developing Barrett's esophagus, adenocarcinoma, strictures and dysphagia, which should be taken into account by the general practitioner – family medicine during long-term monitoring of the patient.

Keywords: reflux-induced cardialgia, comorbidity, differential diagnosis, chest pain, advanced age, primary care level.

Проблеми та можливості діагностики рефлюкс-індукованої кардіалгії в осіб похилого віку на первинному рівні медичної допомоги

Н. Д. Чухрієнко

Існують дані, що 20–40% населення у світі мають симптоми, характерні для гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). ГЕРХ діагностується частіше в зрілому, похилому та старечому віці й становить серед цієї категорії населення приблизно 23%. Наявність коморбідних захворювань, кількість яких збільшується з віком, у поєднанні з нетиповими позастравохідними проявами ГЕРХ, а саме кардіалгією, створює додаткові труднощі у своєчасній діагностиці ішемічної хвороби серця (ІХС) і веденні хворих, особливо на первинному рівні медичної допомоги.

Мета дослідження: вивчення причин і проявів кардіалгії у пацієнтів похилого віку, пов'язаних із ГЕРХ, і надання лікарям загальної практики рекомендацій щодо тактики лікування цієї категорії хворих.

Матеріали та методи. Проведено дослідження 69 пацієнтів, в яких вивчали показники кислотоутворювальної функції шлунка, базальної шлункової секреції, наявність коморбідної патології та оцінку рефлюксу в балах. Визначали особливості змін на електрокардіограмі (ЕКГ) залежно від кількості рефлюксів.

Результати. У 20 (37%) хворих не виявлено значущої (більше норми) кількості шлунково-стравохідних рефлюксів (ШСР), причому зазначені епізоди депресії сегмента ST на ЕКГ були більш ніж 2 мм, тривалістю 5–83 хв. Це дозволило асоціювати біль у цих пацієнтів із наявністю ІХС. У 19 (33%) пацієнтів виявлено як значущу кількість (> 50) ШСР, так і відсутність змін при холтеровському ЕКГ-моніторингу, що дозволило асоціювати цей біль із позастравохідними некардіальними проявами ГЕРХ. У 6 (11%) хворих виявлено як значущу кількість ШСР (> 50), так і ішемічні зміни на ЕКГ. У цих пацієнтів під час дослідження епізоди депресії сегмента ST відзначалися від 2 до 9 разів на добу. У 2 хворих цієї групи при однотипній клінічній картині реєструвалися епізоди збільшення кількості ШСР та зміни на ЕКГ, не пов'язані один з одним у часі. Ще у 3 хворих відзначалися епізоди збільшення частоти ШСР, що передували на 10–15 хв випадкам на ЕКГ, а в 1 із цих випадків виникали надшлуночкові екстрасистолі під час збільшення частоти ШСР. У 10 (19%) пацієнтів, попри наявність скарг, зміни при паралельному моніторингу не виявлялися.

Отже, використаний у дослідженні метод одночасного 24-годинного рН- та ЕКГ-моніторингу розширює можливості щодо розуміння причин, умов виникнення і характеру кардіалгій. У частини пацієнтів можливе проведення диференційної діагностики між ГЕРХ та ІХС, а також констатація їх поєднання. Є підстави вважати, що іноді ШСР при ГЕРХ є пусковим механізмом проявів у вигляді болю, подібних до кардіалгій, що може бути оцінено як напади стенокардії. Зважаючи на діагностичні труднощі диференційної діагностики кардіалгій в осіб похилого віку, розроблено алгоритм дій лікаря на первинному рівні медичної допомоги.

Висновки. ГЕРХ визначається як хронічний рецидивуючий процес, що характеризується спонтанними або регулярно повторюваними епізодами закидання у стравохід шлункового і дуоденального вмісту поєднано з кардіалгією, що створює певні труднощі в диференційній діагностиці для лікаря первинної ланки. У деяких пацієнтів похилого віку найбільш імовірним є поєднання ГЕРХ і ІХС, навіть за відсутності вираженого больового синдрому, що слід враховувати при призначенні антиангінальних препаратів, які призводять до розслаблення нижнього сфінктера стравоходу.

Своєчасна діагностика і лікування, а також дотримання рекомендацій щодо способу життя роблять прогноз ГЕРХ більш сприятливим, тим самим зменшуючи вплив ГЕРХ на розвиток кардіалгії.

Крім лікування ГЕРХ інгібіторами протонної помпи й антагоністами H_2 -рецепторів залежно від ступеня тяжкості (класи А, В, С, D), слід рекомендувати хворим дотримуватися простих правил: підняття узголів'я ліжка (при нічних симптомах); зменшення індексу маси тіла (ожиріння відіграє особливу роль у розвитку рефрактерної ГЕРХ). При наявності ГЕРХ існує ризик розвитку стравоходу Барретта, аденокарциноми, стриктури та дисфарії – що потрібно враховувати лікаря загальної практики – сімейної медицини при довготривалому спостереженні за хворим.

Ключові слова: рефлюкс-індукована кардіалгія, коморбідність, диференційна діагностика, біль у грудях, похилий вік, первинний рівень.

Problems and possibilities of diagnosing reflux-induced cardialgia in elderly people at the primary care level. There is data suggesting that 20–40% of the global population exhibits symptoms representative of gastroesophageal reflux disease (GERD). GERD is more commonly seen in mature, elderly, and senile individuals, accounting for approximately 23% among this group. The presence of comorbidities, which increase with age, in combination with atypical extraesophageal GERD manifestations – particularly cardialgia – creates additional challenges for timely diagnosis of coronary heart disease (CHD) and management of patients, especially at the primary care level. A study of 69 patients was conducted, in which the indicators of gastric acid-forming function, indicators of basal gastric secretion, the presence of comorbid pathology and reflux score were studied. The features of electrocardiogram (ECG) changes depending on the number of refluxes were determined. Given the diagnostic difficulties of differential diagnosis of cardialgia in the elderly, an algorithm of actions for a doctor at the primary level was developed.

Problem Statement

GERD is a chronic condition with a prolonged course that significantly deteriorates a patient's quality of life [3, 4, 8]. Unfortunately, both patients and primary care physicians often underestimate the importance of this disease.

There is evidence that 20–40% of the global population experience symptoms typical of GERD. In industri-

alized countries, 10–20% of people suffer from GERD symptoms [8, 19, 22].

Analysis of Recent Research and Publications

Over the past 10 years, the incidence of GERD has tripled, with an annual increase of approximately 5%. It has been proven that heartburn and regurgitation, which are clinical signs of GERD, lead to a fivefold increase in the risk of developing esophageal cancer. This risk increases fourfold in individuals with symptoms persisting for more than 20 years [16].

Thus, GERD occurs more frequently and carries more significant negative consequences in middle-aged, elderly, and senile individuals, and is identified in 23% of surveyed patients in this category.

With age, not only does the frequency and severity of reflux increase, but also the presence of atypical, including extraesophageal, manifestations. It is important to consider the fact that significant cases of GERD may have latent or minimally symptomatic presentations [3, 28].

GERD is defined as a chronic relapsing condition caused by impaired motor and evacuation function of the gastroesophageal zone, characterized by spontaneous or regularly recurring reflux of gastric and duodenal contents [3, 8, 22].

This is especially relevant for elderly patients, who often self-medicate and are unaware that heartburn and the associated pain are not merely unpleasant sensations, but may lead to or reflect other diseases, including CHD [12]. With age, the number of patients with comorbidities increases. The presence of comorbidity complicates both the

diagnosis and treatment of these patients [9, 14, 28].

Our study has focused on cardialgia, which may be induced by GERD, but may also represent independent CHD that presents under the mask of GERD.

The international GERD consensus group in the 2006 Montreal Consensus formulated an expert opinion that the diagnosis of GERD can be established without additional examinations, based on characteristic clinical symptoms (both esophageal and extraesophageal) [26]. This allows the primary care physician to reasonably suspect GERD and its associated complications and clinical challenges. Testing may be unnecessary in young patients with a short disease history [3].

According to the Montreal definition, GERD is a condition that develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications. In real life, patients describe it as heartburn, acid regurgitation, or a sensation of a "lump in the throat" [4, 8, 26].

In a number of elderly patients, GERD may have a subtle course, with mild, atypical, or purely extraesophageal symptoms – a situation seen in up to 25% of cases – making diagnosis even more difficult [1, 24].

We would like to draw the attention of primary care physicians to the specific challenges in diagnosing and treating GERD that intensify with age and to highlight that in elderly individuals, the disease may manifest solely through extraesophageal symptoms [23].

The objective: to study the causes and manifestations of cardialgia in elderly patients associated with GERD and to provide general practitioners with recommendations regarding medical management for this category of patients.

Main Data

Given the conflicting data regarding the role of GERD in the development of cardialgia, we set out to detail the characteristics of the cardialgic syndrome in patients with an established diagnosis of CHD, identify possible manifestations of reflux disease, and trace the relationship through simultaneous parallel investigations using 24-hour pH monitoring and 24-hour (Holter) ECG monitoring.

For a family doctor, as the first point of contact, it is especially important to be attentive to retrosternal pain and to exercise caution when associating it solely with esophageal pathology, particularly in elderly individuals. Esophageal-related pain typically presents as a sensation of pressure behind the sternum in its middle third, which closely resembles cardiac pain. In such cases, reflux can act as a trigger, provoking changes in cardiac function.

Differential diagnostic challenges also arise because these sensations may radiate to the interscapular region, arms, or jaw. Esophageal distension or chemical stimulation by acid can be perceived as pain due to reflex mechanisms. The literature describes a wide spectrum of extraesophageal symptoms of GERD [12], but we would like to focus attention on those that may either mimic or truly be associated with heart disease [1, 13, 18, 21]. These include not only cough, which usually worsens in the evening or at night, but also episodes of dyspnea with a spasmodic component, which, in the presence of other clinical signs (e.g., elevated blood pressure, edema), may be interpreted as chronic heart failure. There may also be arrhythmias, perceived by patients as irregular heartbeats,

and chest pain that worsens after eating or overeating – on which we have placed special emphasis in our study.

According to several authors, pain syndrome in GERD ranks second after heartburn [11, 14]. It is a very common symptom, referred to as odynophagia (pain during the passage of food through the esophagus due to mucosal injury). Such complaints often lead the physician to suspect a coronary origin of the symptom. Quite frequently, the pain resembles angina pectoris. It often appears behind the sternum, radiates to the neck, shoulder, or back, or is localized in the precordial area [4, 5].

To date, the etiology of esophageal pain has not been fully established. It is believed that esophageal spasm or motility disorders may be involved [4, 26]. Pain almost never occurs in the absence of esophageal contractions, which are triggered by the reflux of acidic contents, and it is this reflux that provokes the pain syndrome in the cardiac region. It cannot be excluded that inflammation of the esophageal mucosa, caused by gastric content reflux, may itself be a contributing factor to chest pain of coronary character. Or perhaps it acts as a trigger for reflux-induced angina, superimposing on pre-existing CHD in elderly patients?

It is important to consider that the function of the esophagus and stomach is largely regulated by the vagus nerve, which also plays a key role in the regulation of other organs. Irritation of vagal nerve fibers can lead to symptoms in many patients that, at first glance, seem unrelated to reflux esophagitis.

Pain, including in the heart region, arises partly because the heart and esophagus share the same neural plexus [11, 14]. Stimulation of the reflex arc, which includes both afferent and efferent gastric pathways, can lead to coronary artery spasm.

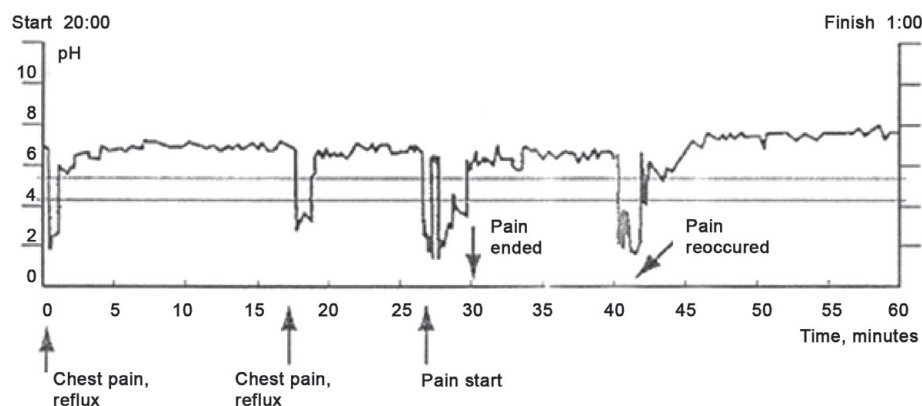
This issue has been highlighted in the works of both international and domestic researchers [1, 3–5, 8, 14]. The connection between reflux and chest pain is clearly illustrated by synchronous recordings of pH monitoring and the onset of pain symptoms in the heart area (Figure).

This raises important questions: Could this pain indeed be of coronary origin as a result of reflex influences? How often does it arise from such mechanisms?

The problem becomes even more complex in elderly patients, whose pain threshold is higher compared to younger individuals. This may be due to an age-related reduction in the number of myocentric neurons. As a result, older patients often seek medical attention at later stages, when the disease has already progressed significantly. Could it be that GERD acts as a trigger for a cascade of pathological processes that initiate destabilization of coronary blood flow?

The issue becomes particularly relevant given that many patients with verified CHD and clinical signs of angina, along with other comorbid conditions, have been taking nitrates or their analogs, NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), antihypertensives, and calcium channel blockers over a long period of time. These drugs reduce the tone of the lower esophageal sphincter, thereby creating favorable conditions for the development and progression of GERD and its complications [4, 5, 14].

On the other hand, reflux disease is often masked as angina pectoris, presenting as burning retrosternal pain [12], and the prescription of nitrates further reinforces the vicious cycle of cardialgia progression.



Episodes of recurrent retrosternal pain correlate with episodes of reflux with pH < 4 (V. D. Pasechnikov, 2000)

One of the GERD reasons difficult to detect is impaired neural regulation of the lower esophageal sphincter. Studies have shown that in some patients, there is an insufficient number of nerve endings in this part of the esophagus responsible for triggering contraction of the muscular sphincter. In GERD, its tone is reduced, creating conditions for repeated mucosal damage due to gastroesophageal reflux [3, 6, 8].

It can be assumed that the prevalence of GERD in the elderly increases due to these pathophysiological and anatomical changes characteristic of aging, including homeostatic dysfunctions in various organs and tissues. With age, there is a reduction in saliva production. Saliva plays a physiological role in neutralizing refluxate, but with aging, the bicarbonate content decreases and other biochemical changes occur. Considering that saliva neutralizes the refluxate, this increases the risk of GERD [3, 6, 8]. Interesting studies have shown that in patients with comorbid GERD and thyroid pathology [17], particularly with involutional changes in the thyroid gland, there is a reduction in antioxidant activity, impairment of mitochondrial function, and reduced control over toxic radicals [16, 28].

Recently, scientists have been paying attention to the peculiarities of the course of GERD in hypothyroidism. The number of cases increases with age, which contributes to the development and progression of metabolic disorders [18] and presumably affects the development of cardiovascular changes. Against the background of reduced thyroid function, the level of atherogenic lipids increases with the progression of the severity of hypothyroidism.

In addition, age-related factors arise that promote the formation of GERD, such as increased body weight, which leads to elevated intra-abdominal pressure.

Moreover, evidence suggests that in obesity [11], there is an increased concentration of glycocholic acid (GCA) in gastric aspirate. This is associated with a more severe course of esophagitis, especially when GCA is in its lipophilic form under acidic pH conditions.

With age, there is a decline in esophageal motility and reduction in the tone of the lower esophageal sphincter. The incidence of hiatal hernia increases to up to 50%, resulting in a weakened epithelial defense of the esophagus. The risk of microcirculatory disturbances also increases, leading to shifts in tissue acid-base balance and compromised epithelial integrity – which is a critical protective factor of the esophagus against the aggressive effects of gastric reflux [4, 5, 27].

Thus, there is evidence that GERD can be both a consequence of pathological changes in the human body and a triggering mechanism for a cascade of pathological processes that initiate destabilization of coronary blood flow, leading to myocardial ischemia that clinically resembles an angina attack. In such cases, ECG changes may occur, such as ST segment depression, T-wave inversion, and manifestations of arrhythmias. On the other hand, GERD is considered to be the main cause of non-cardiac chest pain [8, 14].

Given the conflicting data regarding the role of GERD in the development of cardialgia and its interpretation, we conducted a study in accordance with the stated objective to identify the relationship between GERD manifestations and cardialgia.

MATERIALS AND METHODS

We have examined 69 patients with clinical and subjective manifestations of GERD, who were selected using questionnaires and the GerdQ survey tool [10, 19, 22]. The study included 41 men and 28 women, aged from 25 to 85 years. All patients were divided into three groups:

- Group A – young adults (25–40 years): 20 patients;
- Group B – elderly patients (60–74 years): 32 patients;
- Group C – senile patients (75 years and older): 17 patients.

A comparative analysis was conducted with a group of practically healthy individuals. These healthy individuals were selected based on preliminary general clinical and endoscopic examinations, which excluded diseases of the digestive organs and other systems.

The characteristics of gastric acid-producing function (GAPF) in basal conditions were assessed in accordance with the functional pH intervals (F1-pH) proposed by V. M. Chornobrovyi [2], as follows:

- pH 7.0–7.5 – achlorhydria;
- pH 3.6–6.9 – pronounced hypochlorhydria;
- pH 2.3–3.5 – moderate hypochlorhydria;
- pH 1.6–2.2 – normochlorhydria;
- pH 1.3–1.5 – moderate hyperchlorhydria;
- pH 0.9–1.2 – pronounced hyperchlorhydria.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of GAPF assessment in GERD patients are presented in Table 1, and in practically healthy individuals – in Table 2.

During the analysis, it was found that in patients of the Group A with GERD during exacerbation, there was an increase in GAPF – hyperchlorhydria was observed in 14 patients (70%). In the Group B, enhanced GAPF and hyperchlorhydria were found in 19 patients (59.4%), while hypochlorhydria was observed in 6 patients (28.7%). In the Group C, a clear decline in GAPF was recorded – hypochlorhydria was present in 11 patients (58.8%), and hyperchlorhydria in only 3 patients (17.7%), which can be explained by the age-related atrophic changes in the gastric mucosa. Normochlorhydria, with minor variations, was noted in all three groups and accounted for 17 patients (24.6%) overall.

Among practically healthy individuals across all age groups (Table 2), baseline gastric secretion parameters were mainly characterized by predominance of normochlorhydria GAPF – 7 individuals (70%) in the Group A, 13 (65%) in the Group B, and 6 (60%) in the Group C.

Hyperchlorhydria GAPF was observed in 3 individuals (30%) in the Group A and 3 individuals (15%) in the Group B. In individuals aged 75 and older, there was a tendency toward hypochlorhydria – 4 individuals (40%), which confirms the progression of atrophic changes in the gastric mucosa with age, and as a result, a decline in hydrochloric acid production.

Thus, during GERD exacerbation, patients in the Groups A and B demonstrated increased GAPF in basal

conditions, with predominant F1-pH values of 4.5 – 70% and 59.4%, respectively. In patients of the Group C, decreased GAPF was noted, with predominant F1-pH values of 1.2 – 58.8%, due to age-related atrophic changes in the mucosa. These findings should be taken into account when prescribing differentiated pharmacotherapy, especially acid-suppressive medications, in order to prevent potential complications and recurrences of duodenal ulcer disease.

It is known that with age, pathological conditions and diseases increase affecting the development and prognosis of the cardiovascular continuum. In 50 examined individuals, comorbid conditions were identified (Table 3).

An increase in body weight with age in patients with dyslipidemia is noteworthy.

To confirm GERD, the GAPF was assessed using an express method of computer-based intraesophageal pH-metry along the gastric canal using the acidogastrometer AGID-01, according to the method of V. M. Chornobroviy [2].

After excluding 19 patients, 50 patients remained in the analysis. The severity of reflux was evaluated in points, based on which all patients were divided into three groups: Group 1 – patients with a minimal degree of reflux (less than 20 points): 25 patients with CHD (50% of all examined); Group 2 – patients with a moderate degree of reflux (20–30 points): 19 patients (38%); Group 3 – patients with severe reflux symptoms (more than 30 points): 6 patients (12%).

Table 1

Distribution of Examined GERD Patients by Baseline Gastric Secretion Parameters According to Functional pH Intervals

Study Group	Functional Intervals				
	Pronounced hypochlorhydria, n (%)	Moderate hypochlorhydria, n (%)	Moderate hypochlorhydria, n (%)	Moderate hyperchlorhydria, n (%)	Pronounced hyperchlorhydria, n (%)
A (n = 20)	–	–	6 (30)	8 (40)	6 (30)
B (n = 32)	2 (6.2)	4 (12.5)	7 (21.9)	18 (56.3)	1 (3.1)
C (n = 17)	4 (23.5)	7 (41.2)	4 (23.5)	2 (11.8)	–

Table 2

Distribution of Examined Practically Healthy Individuals by Baseline Gastric Secretion Parameters According to Functional pH Intervals

Study Group	Functional Intervals				
	Pronounced hypochlorhydria, n (%)	Moderate hypochlorhydria, n (%)	Moderate hypochlorhydria, n (%)	Moderate hyperchlorhydria, n (%)	Pronounced hyperchlorhydria, n (%)
A (n = 10)	–	–	7 (70)	3 (30)	–
B (n = 20)	–	4 (20)	13 (65)	3 (15)	–
C (n = 10)	1 (10)	3 (30)	6 (60)	–	–

Table 3

Comorbid Conditions

Parameters		Group 1 (n = 25)	Group 2 (n = 19)	Group 3 (n = 6)
Gender, n (%)	Men	18 (71.18)	10 (52.6)	4 (73.7)
	Women	7 (28.82)	9 (47.4)	2 (26.3)
Comorbidity, n (%)	Type 2 Diabetes Mellitus	–	–	4 (69)
	Peptic Ulcer Disease	4 (15)	–	2 (30)
Dietary Characteristics, n (%)	Habit of Late-Night Overeating	3 (10)	18 (68)	5 (87)
	Weight Gain	3 (10)	18 (68)	5 (87)
	Dyslipidemia	12 (42)	9 (48)	4 (70)

To analyze the ECG manifestations of CHD and its complications, ECG data of patients from different groups were reviewed.

In 66.6% of patients in Group 3, scarring changes were observed on ECG, whereas in Group 1, similar changes were present in only 32% of patients ($p < 0.05$). These identified ECG features logically suggest a more intensive antianginal treatment regimen in Group 3, due to pronounced coronary changes and a history of myocardial infarction.

Among patients in this group, 25% continuously received calcium channel blockers as baseline therapy, 25% were treated with nitrates, 35% received a combination of both, and 15% were on beta-blockers.

In Group 1 patients, the intensity and duration of antianginal therapy with nitrates and calcium channel blockers were significantly lower. The duration and frequency of beta-blocker use did not differ significantly. Thus, it was concluded that long-term use of nitrates and calcium channel blockers in patients with CHD combined with GERD – as factors that reduce closure of the lower esophageal sphincter – may aggravate clinical manifestations of gastroesophageal reflux. Given the shared innervation and functional unity of the body, this may be perceived as cardialgia, or may actually lead to coronary artery spasm, myocardial ischemia, arrhythmias, and ultimately a decrease in quality of life in this patient group.

We also have noted that in some cases, pain disappeared after taking nitroglycerin, while in others, it intensified. Some patients reported increased discomfort and retrosternal pain after meals, while others noted symptom relief. All patients kept a detailed diary documenting all unpleasant sensations, and the results were analyzed synchronously.

It should be noted that functional esophageal spasm may also present with retrosternal pain. However, this pain is not always associated with food intake and is often relieved by nitroglycerin, which further complicates differential diagnosis [7, 8, 14, 21].

A characteristic feature may be the combination of pain with dysphagia, which may also be functional in nature. Dysphagia can occur when ingesting liquid food and may be worsened by cold meals.

The standard technique was used to perform pH monitoring [2]. Electrodes of the acidogastrometer were placed as follows: the first in the esophagus, 2.5–3 cm above the lower esophageal sphincter; the second in the cardia; and the third in the body of the stomach.

The Holter monitoring system was installed using a standard technique with V4, V6, and aVF leads. A total of 54 patients were examined – 21 men (39%) and 33 women (61%), aged from 21 to 73 years. These patients periodically experienced pain both at rest and during physical exertion, and retrosternal heartburn was reported by the majority. In some patients, there was no consistent response to nitroglycerin: in some, the pain resolved, while in others, it worsened.

In addition to 24-hour pH monitoring and Holter ECG monitoring, 47 patients underwent esophagogastroduodenoscopy (EGD). In 41 of them (87%), cardiac insufficiency and hiatal hernia were detected.

Some patients reported increased discomfort and retrosternal pain after eating, while others noted a reduction

of symptoms. All patients maintained a detailed diary documenting all unpleasant sensations, and the results were analyzed synchronously using a personal computer.

The following results were obtained from the conducted studies.

In 20 patients (37%), no significant number (above normal) of gastroesophageal reflux episodes were detected. However, episodes of ST-segment depression on ECG were observed to exceed 2 mm in depth and lasted from 5 to 83 minutes. This allowed the pain in these patients to be attributed to CHD.

In 19 patients (33%), a significant number of gastroesophageal reflux episodes (> 50) was recorded, while no changes were observed on Holter ECG monitoring. These pain episodes were therefore considered non-cardiac, extraesophageal manifestations of GERD.

In 6 patients (11%), both a significant number of reflux episodes (> 50) and ischemic changes on ECG were found. During the study, episodes of ST-segment depression occurred 2 to 9 times per day. In 2 of these patients, the clinical picture was similar, but the reflux episodes and ECG changes were not temporally correlated. In 3 other patients, an increase in reflux frequency was observed 10–15 minutes prior to ECG changes; in one of these cases, supraventricular extrasystoles occurred during the reflux spike.

In 10 patients (19%), despite having complaints, no abnormalities were detected during simultaneous monitoring.

Thus, the method of simultaneous 24-hour pH and ECG monitoring used in this study expands the possibilities for understanding the causes, conditions, and nature of cardialgia. In some patients, it allows for differential diagnosis between GERD and CHD, as well as the recognition of their combined presence.

There is reason to believe that in some cases, GERD-related reflux acts as a trigger for pain symptoms resembling cardialgia, which may be clinically misinterpreted as angina pectoris attacks.

The pathogenesis of GERD is a multifactorial process and is characterized not only by heartburn, pain, and arrhythmias, but also by various manifestations and changes depending on the clinical form of the reflux. At the same time, functional esophageal spasm can also present with pain. In such cases, pain is relieved after taking antacids, undergoing a course of proton pump inhibitors (PPIs), and adhering to specific behavioral and dietary restrictions. Pain syndrome in GERD is of particular importance in terms of diagnosis and treatment, as it can trigger a chain reaction leading to coronary artery spasm and ischemia. In other words, in certain cases, it becomes a trigger for the development of CHD in elderly patients who already have existing coronary vessel changes, diabetes mellitus, or dyslipidemia-requiring personalized and precise actions from the physician.

In some instances, pain is not always related to food intake and may be relieved by nitrates or their analogs, which further complicates differential diagnosis [7, 8, 14, 15] and the selection of clinical management strategies, especially in elderly patients with comorbidities at the primary care level [20, 25].

To help solve these complex challenges in managing GERD patients, we have developed a diagnostic algorithm for use by primary care physicians (Addition).

CONCLUSIONS

1. GERD, defined as a chronic, recurrent condition characterized by spontaneous or regularly repeated reflux of gastric and duodenal contents into the esophagus, combined with cardialgia, poses specific challenges for primary care physicians in terms of differential diagnosis.

2. In some elderly patients, the coexistence of GERD and CHD is highly probable, even in the absence of pronounced pain, and this must be taken into account when prescribing antianginal medications that contribute to the relaxation of the lower esophageal sphincter.

3. Timely diagnosis and treatment, as well as adherence to lifestyle recommendations, improve the prognosis of GERD and reduce its impact on the development of cardialgia.

4. It is important to consider that long-term use of PPIs may lead to malabsorption of calcium, magnesium, vitamin B₁₂, and iron, especially in elderly patients. It should

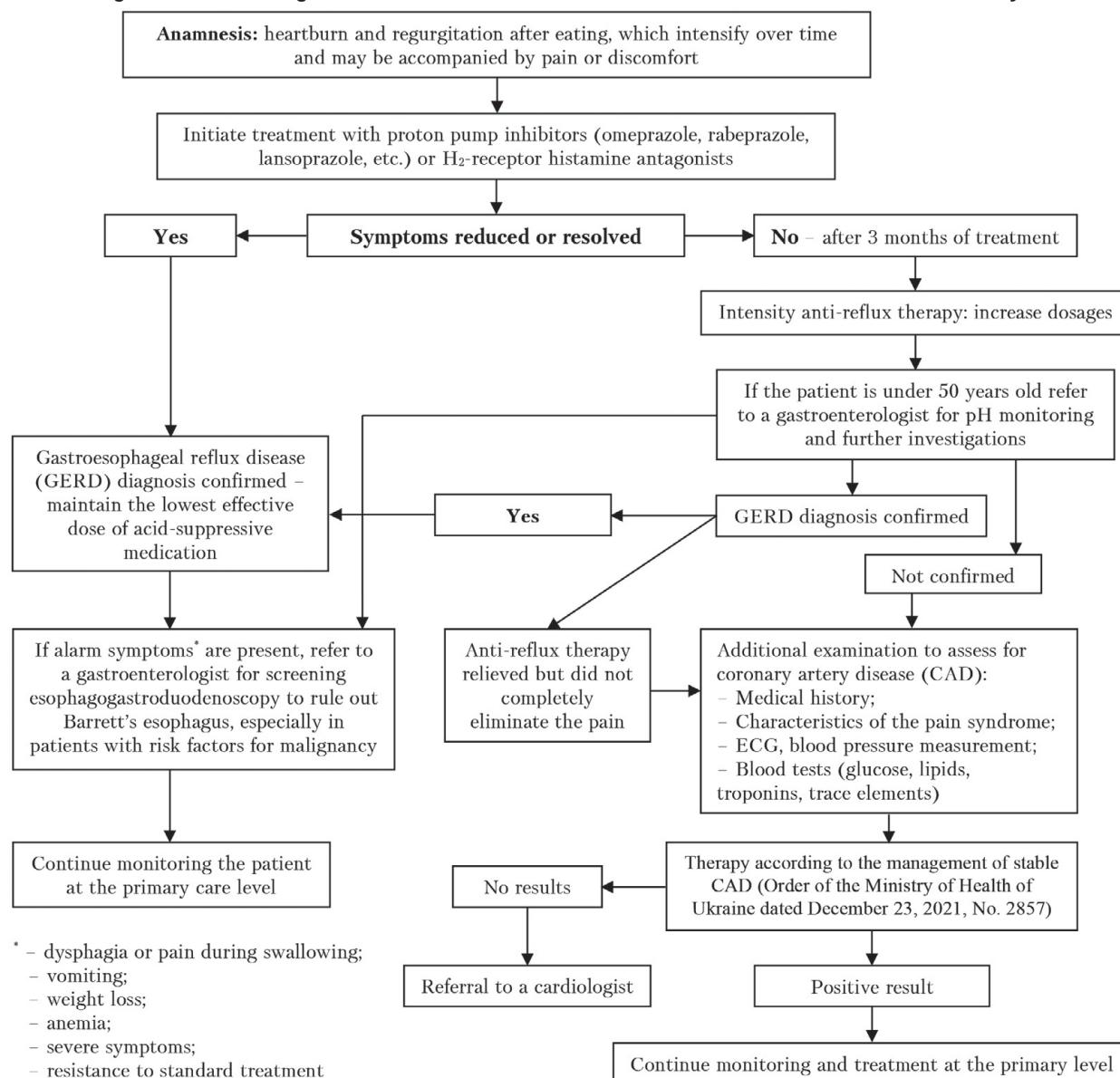
also be noted that PPIs can reduce the effectiveness of antithrombotic drugs.

5. In addition to treating GERD with PPIs and H₂-receptor antagonists, depending on the severity (classified as A, B, C or D), patients should be advised to follow simple lifestyle measures, such as: elevating the head of the bed (in cases of nighttime symptoms); reducing body mass index, as obesity plays a key role in the development of refractory GERD; avoiding meals before bedtime and foods that trigger reflux; re-evaluating the need for certain medications (such as nitrates, calcium channel blockers, and anticholinergic agents).

6. It is also important for family doctors to be aware that long-standing GERD may lead to complications such as Barrett's esophagus, adenocarcinoma, strictures, and dysphagia, which should be considered during long-term patient follow-up.

Addition

General Algorithm for the Diagnosis and Treatment of Patients with GERD Manifestations at the Primary Care Level



Information about the author

Chukhrienko Neonilla D. – Dnipro State Medical University, tel.: (050) 652-03-77. E-mail: neonilla.ch15@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2101-3882

Відомості про автора

Чухрієнко Неонілла Дмитрівна – Дніпровський державний медичний університет; тел.: (050) 652-03-77. E-mail: neonilla.ch15@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2101-3882

REFERENCES

- Derbak MA, Tovtyn R-MI, Hanych OT, Kurakh AV, Hodanych LJ, Keshten WV. Gastroesophageal reflux disease in patients with ischemic heart disease of different body weights. In: Material Int Interdisciplinary Sci Pract Conf "Modern aspects of preserving human health". Uzhhorod; 12–13 April 2024. Uzhgorod; 2024, p. 161-3.
- Budzak IYa, Hrytsenko VI, Hrytsenko II, et al. Intraluminal pH-metry of the gastrointestinal tract: Practical manual. In: Chornobrovyy VM, editor. Vinnytsia: Logos; 1999. 80 p.
- Ministry of Health of Ukraine. Gastroesophageal reflux disease: Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care [Internet]. 2013. Order No. 943; 2013 Oct 31. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/gastroezofagealna-reflyuksna-hvoroba/>.
- Gastroesophageal reflux disease. Clinical guideline. 2017.
- Babinets LS, editors. Geriatrics in family medicine: Part 1. In: Educational manual. Lviv: Magnolia; 2023. 510 p.
- Babinets LS. Geriatrics in Family Medicine: Part 2. In: Educational manual. Lviv: Magnolia; 2024. 478 p.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized), and tertiary (highly specialized) medical care for stable coronary artery disease [Internet]. 2021. Order No. 2857, 2021 Dec 23. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2857282-21#Text>.
- DUODECIM Medical Publications. Gastroesophageal reflux disease (evidence-based clinical guideline) [Internet]. Guideline 00170. In: Pelttari H, editor. DUODECIM; 2017. Available from: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00170&format=pdf>.
- Makarova HV, Rekalova OM. Features of chronic bronchitis in patients with concomitant gastroesophageal reflux disease. Asthma Allergy. 2019;(4):37-42.
- Palii IH, Zaika SV, Ksentshyn OO, Skichko NS. Diagnostic properties of the GerdQ questionnaire based on the results of 24-hour esophageal impedance-pH monitoring. Therapeutics. 2021;2(2):21-9.
- Perederii VH, Tkach SM. Practical Gastroenterology: A Guide for Physicians. Vinnytsia: SPD Kashtelianov AI; 2011. 776 p.
- Fadieienko HD, Nesen AO, Krakhmalova OO, Izmailova OV. Combination of gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A non-invasive diagnostic method. Ukr Therapeutic J. 2017;(4):59-66.
- Stan MP. Peculiarities of gastroesophageal reflux disease in patients with disorders of carbohydrate and lipid metabolism and its treatment [abstract]. Dnipro: Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine; 2020. 20 p.
- Fadieienko GD, Nesen AO, Krakhmalova OO, Izmailova OV. Mechanisms of formation of the gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease comorbidity. Modern Gastroenterol. 2018;(3):7-13. doi: 10.30978/MG-2018-3-7.
- Chornobrovyy VM, Melashchenko SH, Ksentshyn OO. Gastroesophageal reflux disease: Approaches to resolving clinical problems in general and family medicine. Fam Med. 2016;(6):125-8. doi: 10.30841/2307-5112.6.2016.249566.
- Yakhnytska MM. Features of electrolyte metabolism in patients with gastroesophageal reflux disease [abstract]. Dnipro: Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine; 2020. 20 p.
- Kovalyova OM, Chukhrienko ND, Pasiyeshvili TM, Pasiyeshvili LM, Zhelezniakova NM. The state of antioxidant defense system in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. Med Perspektivi. 2020;(4):87-93. doi: 10.26641/2307-0404.2020.4.221237.
- Reva TV, Reva VB, Trefanenko IV, Shumko HI, Shuper VO. Features of the course of gastrointestinal pathology in patients with gastroesophageal reflux disease on the background of hypothyroidism. Med Biol Sci, Physical Educ Sports. 2018;326(4):125. doi: 10.26693/jmbs06.01.125.
- Antunes C, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/>.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018;67(7):1351-62. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- Jonasson C, Wernersson B, Hoff DA, Hatlebakk JG. Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(5):564-72. doi: 10.1111/apt.12204.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108(3):308-28. doi: 10.1038/ajg.2012.444.
- Norder GE, Mjrmheim AC, Finizia C, Ruth M, Bergquist H. The diagnostic value of GerdQ in subjects with atypical symptoms of gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol. 2018;53(10-11):1165-70. doi: 10.1080/00365521.2018.1503708.
- Sampalli T, Dickson R, Hayden J, Edwards L, Salunkhe A. Meeting the needs of a complex population: A functional health- and patient-centered approach to managing multimorbidity. J Comorb. 2016;6(2):76-84. doi: 10.15256/joc.2016.6.83.
- Tytgat GN, McColl K, Tack J, Holtmann G, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(3):249-56. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1900-20. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
- Yoshida N, Imamura Y, Baba Y, Baba H. Pathogenesis of acute gastroesophageal reflux disease might be changing. Transl Cancer Res. 2016;5(4):645-7. doi: 10.21037/TCR.2016.10.57.
- Zulman DM, Asch SM, Martins SB, Kerr EA, Hoffman BB, Goldstein MK. Quality of care for patients with multiple chronic conditions: The role of comorbidity interrelatedness. J Gen Intern Med. 2014;29(3):529-37. doi: 10.1007/s11606-013-2616-9.

Стаття надійшла до редакції 22.05.2025. – Дата першого рішення 27.05.2025. – Стаття подана до друку 03.07.2025

Прихильність до лікування в різних когортах: оцінка за шкалою MMAS-8 (українська версія) та детермінанти комплаєнсу в осіб із ВІЛ-інфекцією та вірусними гепатитами

І. Г. Палій¹, Д. В. Палій¹, О. О. Ксенчин¹, О. О. Войналович¹, О. А. Гайдук¹, Ф. Моріські², І. В. Чернова¹

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

²Morisky Medication Adherence Research / Adherence, Лонг-Біч, Каліфорнія, США

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) і синдром набутого імунодефіциту залишаються однією з провідних глобальних загроз для здоров'я. Основою лікування є комбінована антиретровірусна терапія, що пригнічує реплікацію вірусу, але не забезпечує повної елімінації, тому потребує довічного приймання. Оцінювання прихильності до лікування у таких хворих є важливою складовою ефективності терапії, для чого ми використали перекладений нами раніше опитувальник Моріські-8 (MMAS-8 – Morisky Medication Adherence Scale-8).

Мета дослідження: провести пілотне тестування перекладеної україномовної версії шкали прихильності до лікування MMAS-8 в осіб із ВІЛ та зробити порівняльний аналіз впливу окремих факторів на прихильність до лікування в осіб із ВІЛ та хворих з інфекцією, спричиненою вірусами гепатиту В (HBV) або С (HCV).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 62 особи з ВІЛ, які перебували на амбулаторному лікуванні у КНП Вінницької обласної ради «Клінічний центр інфекційних хвороб». Усі учасники заповнювали опитувальник MMAS-8 самостійно. Крім визначення рівня прихильності до лікування, ми провели аналіз впливу на прихильність до лікування окремих соціально-демографічних факторів та прихильності до здорового способу життя, наявності шкідливих звичок, побічних дій лікарських препаратів, кількості препаратів / кількості таблеток, що приймає пацієнт на день.

Результати. У групі осіб із ВІЛ рівень прихильності до лікування мав негативну кореляцію з курінням ($p < 0,001$), частотою вживання алкоголю ($p < 0,001$) і наявністю побічних дій лікарських препаратів в анамнезі ($p < 0,001$) та позитивну – зі ставленням до здорового способу життя ($p = 0,05$), заняттям спортом ($p = 0,03$) і задоволеністю медичним обслуговуванням ($p = 0,003$). Під час аналогічного аналізу в групі хворих із HBV / HCV-інфекцією було встановлено негативну кореляцію рівня прихильності до лікування з курінням ($p = 0,03$) і частотою вживання алкоголю ($p = 0,03$) та позитивну – зі ставленням до здорового способу життя ($p = 0,02$) і характером роботи ($p = 0,004$).

Висновки. Встановлено, що серед опитаних осіб із ВІЛ 51,6% становили пацієнти з високим ступенем прихильності, 22,6% – із середнім та 25,8% – з низьким ступенем прихильності до лікування. Пілотне тестування україномовного варіанта восьмипунктової шкали прихильності до лікування MMAS-8 показало достатню надійність та валідність вказаного інструменту для оцінювання прихильності до лікування в осіб із ВІЛ як у клінічній практиці, так і в наукових дослідженнях.

Ключові слова: прихильність до лікування, опитувальник MMAS-8, надійність та валідність, ВІЛ-інфекція, фактори впливу на прихильність до лікування.

Adherence to treatment in different cohorts: assessment using the MMAS-8 questionnaire (Ukrainian version) and determinants of compliance in individuals with HIV infection and viral hepatitis

I. H. Paliy, D. V. Paliy, O. O. Ksenchyn, O. O. Voinalovych, O. A. Haiduk, P. Morisky, I. V. Chernova

Human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome remain one of the leading global health threats. The basis of treatment is a combination antiretroviral therapy, which suppresses viral replication but does not provide complete elimination, therefore, it requires lifelong treatment. Assessment of adherence to treatment in such patients is an important component of the effectiveness of therapy, for which we used the Morisky-8 questionnaire (MMAS-8 – Morisky Medication Adherence Scale-8) that we had previously translated.

The objective: to conduct pilot testing of the translated Ukrainian version of the MMAS-8 treatment adherence scale in people with HIV and comparative analysis of the impact of individual factors on treatment adherence in people with HIV and patients infected with hepatitis B (HBV) or C (HCV) virus.

Materials and methods. The study involved 62 people with HIV who were receiving outpatient treatment at the MNPE “Clinical Center for Infectious Diseases” of the Vinnytsya Regional Council. All participants completed the MMAS-8 questionnaire independently. In addition to determining the level of treatment adherence, we analysed the impact on adherence to treatment of individual socio-demographic factors, adherence to a healthy lifestyle, the presence of harmful habits, the presence of side effects of medications, and the number of medications/number of tablets taken by the patient per day.

Results. In the group of people with HIV, the level of treatment adherence had a negative correlation with smoking ($p < 0.001$), frequency of alcohol consumption ($p < 0.001$) and the presence of side effects of medications in the anamnesis ($p < 0.001$), and a positive correlation with the attitude to a healthy lifestyle ($p = 0.05$), sports ($p = 0.03$) and satisfaction with medical care ($p = 0.003$). During a similar analysis in the group of patients with HBV or HCV infection, a negative correlation of the level of treatment adherence with smoking ($p = 0.03$) and frequency of alcohol consumption ($p = 0.03$) was established, and a positive correlation with the attitude to a healthy lifestyle ($p = 0.02$) and the nature of work ($p = 0.004$) was found.

Conclusions. We found that among the surveyed people with HIV, 51.6% were patients with a high degree of adherence, 22.6% with a medium degree, and 25.8% with a low degree of treatment adherence. Pilot testing of the Ukrainian version of the eight-item MMAS-8 showed sufficient reliability and validity of the specified tool for assessing adherence to treatment in people with HIV, both in clinical practice and in scientific research.

Keywords: adherence to treatment, MMAS-8 questionnaire, reliability and validity, HIV infection, factors influencing treatment adherence.

Вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) та спричинений ним синдром набутого імунodefіциту (СНІД) продовжують і надалі бути серйозною загрозою для здоров'я людства, попри останні значні досягнення в лікуванні та профілактиці в рамках ініціатив міжнародних та місцевих організацій.

Досі існують складнощі з доступом до необхідних медичних послуг у деяких регіонах та стигматизацією осіб із ВІЛ. Крім того, недостатня обізнаність про шляхи передачі та методи профілактики вірусу також ускладнює боротьбу з його поширенням [1, 2].

У 2019 р., за даними Об'єднаної програми ООН із ВІЛ/СНІДу (UNAIDS), було зареєстровано 38 млн осіб із ВІЛ, з яких 1,7 млн вперше виявлені. Померли від ВІЛ-інфекції 690 тис. осіб. Попри те що (порівняно з 2010 р.) загальна захворюваність на ВІЛ у 2019 р.

знизилася на 23%, кількість нових випадків інфекції серед дорослих зменшилася лише на 13% [3].

За офіційно оприлюдненою статистикою МОЗ України, станом на 01.10.2024 р. у закладах охорони здоров'я під спостереженням перебувало 147 599 осіб із ВІЛ, що становить 360 випадків на 100 тис. населення, та 2312 осіб зі СНІДом (5,6 випадку на 100 тис. населення). За 2024 р. виявлено 7841 новий випадок ВІЛ-інфекції [4].

Вченим з усього світу поки не вдалося розробити вакцину та лікування, яке б дозволило повністю елімінувати ВІЛ з організму людини. Сьогодні, як золотий стандарт лікування ВІЛ-інфекції, прийнято використовувати комбіновану антиретровірусну терапію (АРТ). Принцип цієї терапії полягає в пригніченні реплікації вірусу, що дає змогу підтримувати низький рівень вірусного

Опитувальник MMAS-8

Прізвище, ініціали _____

Дата заповнення _____

Ви зазначили, що приймаєте ліки від ВІЛ. Окремі люди зазначили декілька проблем, пов'язаних із прийомом ліків, і нам цікавий саме Ваш досвід. Тут немає правильних чи неправильних відповідей. Будь ласка, дайте відповідь на кожне запитання на основі власного досвіду приймання ліків від ВІЛ.		
	Так	Ні
1. Чи забуваєте Ви іноді приймати ліки від ВІЛ?		
2. Люди інколи пропускають приймання ліків не тільки через те, що забувають, а й з інших причин. Пригадайте, чи за останні два тижні були дні, коли Ви не прийняли ліки від ВІЛ?		
3. Ви коли-небудь зменшували дозу або припиняли приймати ліки, не повідомивши про це лікаря, тому що від них Вам стало гірше?		
4. Чи забуваєте Ви іноді взяти із собою ліки від ВІЛ, коли подорожуєте або кудись ідете?		
5. Ви вчора прийняли ліки від ВІЛ? (або востаннє, коли мали їх прийняти?)		
6. Коли Ви відчуваєте, що тримає Ваше захворювання під контролем і почуваетесь добре, чи буває, що Ви припиняєте приймати ліки?		
7. Щоденне приймання ліків спричиняє деяким людям велику незручність. Вас коли-небудь дратувала необхідність дотримуватися плану лікування від ВІЛ?		

8. Як часто Вам буває важко згадати, що потрібно прийняти всі ліки?

(Будь ласка, обведіть свою відповідь)

Ніколи / майже ніколи a
 Час від часу b
 Іноді c
 Зазвичай d
 Завжди e

100 Oceangate, 12th Floor Long Beach, CA 90802
 adherence.cc

Україномовна версія опитувальника MMAS-8, що використовувалась у нашому дослідженні

Таблиця 1

Соціально-демографічні характеристики хворих, які взяли участь у дослідженні

Соціально-демографічні характеристики	Кількість осіб, n (%)
Стать:	
чоловіча	27 (43,5)
жіноча	35 (56,5)
Вік, років:	
20–29	3 (4,8)
30–39	15 (24,2)
40–49	26 (42,0)
50–59	16 (25,8)
≥ 60	2 (3,2)
Сімейний стан:	
одружений/заміжня	25 (40,3)
розлучений(-а)/самотній(-ня)	18 (29)
не був одруженим / не була заміжною	5 (8,1)
проживаю з кимось	13 (21)
вдівець/вдова	1 (1,6)
Рівень освіти:	
загальна середня	57 (91,9)
професійна	1 (1,6)
вища	4 (6,5)
Місце проживання:	
село	34 (54,8)
селище міського типу	4 (6,5)
місто	24 (38,7)
Місячний дохід, тис. грн:	
< 5	17 (27,4)
5–10	8 (12,9)
10–20	10 (16,1)
20–30	1 (1,6)
не бажаю вказувати	26 (42)

навантаження і покращувати роботу імунної системи, підвищуючи рівень CD4⁺ клітин у пацієнтів. Однак слід зауважити, що комбінована АРТ лише пригнічує активність вірусу, і він продовжує перебувати в організмі людини в латентному стані. Тому лікування доводиться проводити протягом усього життя [5, 6].

Проведення довготривалого лікування є складним питанням у контексті досягнення комплаєнсу пацієнтів, а також додатковим фактором ризику появи побічних дій. Відповідно до офіційних даних UNIADS, від зареєстрованих випадків захворювань, пов'язаних зі СНІДом, у світі у 2023 р. померло 630 тис. людей, порівняно з 2,1 млн людей у 2004 р. та 1,3 млн людей у 2010 р. Оприлюднено досить оптимістичний прогноз на 2025 р., згідно з яким очікується менш ніж 250 тис. смертей, пов'язаних зі СНІДом [7].

Оцінювання прихильності до лікування осіб із ВІЛ є одним із ключових аспектів розуміння успішності стратегії зниження смертності від СНІДу та асоційованих із ним станів серед населення в Україні. Шкала прихильності до лікування Моріскі-8 (опитувальник MMAS-8 – Morisky Medication Adherence Scale-8) – це інструмент, який широко використовується в міжнародній медичній спільноті в різних напрямках [8–10].

Мета дослідження: провести пілотне тестування перекладеної україномовної версії шкали прихильності до лікування MMAS-8 в осіб із ВІЛ та зробити порівняльний аналіз впливу окремих факторів на прихильність до лікування в осіб із ВІЛ і хворих із інфекцією, спричиною вірусами гепатиту В (HBV) або С (HCV).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У нашому дослідженні ми продовжили пілотне тестування перекладеного та адаптованого для використання в Україні опитувальника MMAS-8. Переклад і крос-культурну адаптацію ми провели раніше, згідно з рекомендаціями International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) [11].

Опитувальник MMAS-8 складається з 8 запитань (рисунк). Кожне з перших 7 запитань містить 2 можливі відповіді (так/ні), тоді як 8-му питанню відповідає 5-бальна шкала Лайкерта. Можливий загальний бал дотримання режиму приймання лікарських препаратів коливається від 0 до 8, і що вищий бал, то кращий рівень дотримання. Загальний бал < 6 вважається низьким ступенем прихильності, тоді як загальний бал 6–8 вказує на помірний ступінь прихильності, а бал 8 засвідчує високий ступінь прихильності до лікування.

У дослідженні взяли участь 62 особи з ВІЛ, які перебували на амбулаторному лікуванні у КНП Вінницької обласної ради «Клінічний центр інфекційних хвороб», серед яких було 27 чоловіків та 35 жінок. Протокол дослідження відповідав етичним вимогам Гельсінської декларації 1975 р. та її редакції 1983 р. Соціально-демографічні характеристики хворих, включених у дослідження, наведені в табл. 1.

Критерії включення: підтверджений статус особи з ВІЛ, вільне володіння українською мовою. Усі учасники після пояснення їм мети дослідження та підписання ними письмової згоди на участь у ньому заповнювали опитувальник MMAS-8 самостійно.

Оцінювання зрозумілості та складності україномовної версії MMAS-8 проводили з використанням бальної шкали Лайкерта. Після заповнення MMAS-8 учасникам пропонували відповісти на запитання: «Чи зрозумілі Вам поставлені в цьому опитувальнику питання?» з варіантами відповіді, де 1 бал – дуже незрозумілі, 2 бали – незрозумілі, 3 бали – зрозумілі, 4 бали – дуже зрозумілі. На запитання: «Наскільки складно було формулювати відповіді на поставлені в цьому опитувальнику питання?» була також запропонована бальна оцінка варіантів відповідей, де 1 бал – дуже складно, 2 бали – складно, 3 бали – легко, 4 бали – дуже легко. Індеси зрозумілості та складності визначали шляхом відношення відповідей з оцінками 3 та 4 бали до загальної кількості отриманих відповідей. Прийнятними вважали значення в межах 0,80–0,89, відмінними – понад 0,90.

Для обрахування надійності україномовної версії опитувальника MMAS-8 проводили повторне опитування (метод тест-ретест) через 7 діб після першого опитування.

Визначення внутрішньої узгодженості питань здійснювали з використанням статистичного методу, описаного Лі Кронбахом, шляхом обрахування коефіцієнта α Кронбаха [12].

Крім того, ми проаналізували вплив на прихильність до лікування окремих соціально-демографічних факторів та прихильності до здорового способу життя, наявності шкідливих звичок, побічних дій лікарських препаратів, кількості препаратів / кількості таблеток, що приймає пацієнт на день. Для цього ми застосовували кореляційний аналіз, а саме коефіцієнт рангової кореляції Кендалла (τ -коефіцієнт).

Надалі, застосовуючи ті фактори, які мали статистичну кореляцію з прихильністю до лікування, ми провели регресійний аналіз для прогнозування високого ступеня прихильності до лікування. Оскільки залежна змінна (у нашому – випадку рівень прихильності до лікування) має бути дихотомічною, бали опитувальника MMAS-8 були конвертовані таким чином: високий ступінь прихильності (8 балів за MMAS-8) – 1, середній та низький ступінь прихильності (< 8 балів за MMAS-8) – 0.

Отримані дані вносили в електронну базу, створену за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення MedCalc® (версія 12.5.0.0) з обрахуванням середніх значень, стандартних відхилень, стандартних похибок середнього значення, t-критерію Стьюдента при нормальному розподілі даних, U-критерію Мана – Уїтні при ненормальному розподілі даних; зв'язок між змінними оцінювали за допомогою τ -коефіцієнта. Для аналізу

впливу факторів на рівень прихильності застосовували метод логістичної регресії. При перевірці гіпотез критичним рівнем статистичної значущості вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до отриманих результатів (згідно з MMAS-8), серед опитаних 32 пацієнти (51,6%) мали високий ступінь прихильності до лікування (8 балів), 14 хворих (22,6%) – середній ступінь прихильності (< 6–8 балів) та 16 пацієнтів (25,8%) – низький ступінь прихильності до лікування (< 6 балів).

Індекси зрозумілості та складності перекладеної версії MMAS-8 відповідно становили 0,98/0,98.

Надійність україномовної версії MMAS-8, оцінена шляхом порівняння результатів повторного опитування через 7 днів із первинним, показала достовірний коефіцієнт кореляції на рівні 0,86 (табл. 2).

Аналіз внутрішньої узгодженості україномовної версії опитувальника MMAS-8 було проведено за допомогою визначення коефіцієнта α Кронбаха. Внутрішня узгодженість (надійність шкали, оцінена за допомогою коефіцієнта α Кронбаха) становила 0,86 при прийнятному рівні $> 0,7$. Результати аналізу внутрішньої узгодженості наведено в табл. 3.

Результати кореляційного аналізу факторів, що можуть чинити вплив на прихильність до лікування в осіб із ВІЛ, наведені в табл. 4.

Аналогічний кореляційний аналіз ми провели також у групі хворих із HBV / HCV-інфекцією (60 пацієнтів), що перебували на лікуванні в тому ж медичному закладі та брали участь у попередньому етапі нашого дослідження, присвяченому перекладу, кроскультурній адаптації та валідації україномовної версії шкали прихильності до лікування MMAS-8 [11].

Таблиця 2

Надійність україномовної версії MMAS-8 за результатами тест-ретест (n = 62)

MMAS-8	Тест (M $\pm$ m)	Ретест через 7 днів (M $\pm$ m)	Коефіцієнт кореляції (r)
Середній бал	6,55 $\pm$ 0,25	6,28 $\pm$ 0,25	0,86*

Примітка: * – $p < 0,001$.

Таблиця 3

Результати аналізу основних компонентів і аналізу внутрішньої узгодженості україномовної версії опитувальника MMAS-8

Запитання	Корегований коефіцієнт α Кронбаха
Чи забуваєте Ви іноді прийняти ліки від ВІЛ?	0,820
Чи за останні два тижні були дні, коли Ви не прийняли ліки від ВІЛ?	0,822
Ви коли-небудь зменшували дозу або припиняли приймати ліки, не повідомивши про це лікаря, тому що від них Вам ставало гірше?	0,838
Чи забуваєте Ви іноді взяти із собою ліки від ВІЛ, коли подорожуєте або кудись ідете?	0,823
Ви вчора прийняли ліки від ВІЛ? (або востаннє, коли мали їх прийняти?)	0,891
Коли Ви відчуваєте, що тримаєте Ваше захворювання під контролем і почуваетесь добре, чи буває, що Ви припиняєте приймати ліки?	0,852
Вас коли-небудь дратувала необхідність дотримуватися плану лікування від ВІЛ?	0,838
Як часто Вам буває важко згадати, що потрібно прийняти всі ліки від ВІЛ?	0,823

Примітка: коефіцієнт α Кронбаха – 0,86.

Результати кореляційного аналізу впливу факторів на рівень прихильності до лікування серед осіб із ВІЛ та пацієнтів із HBV / HCV-інфекцією

Фактори впливу	Особи з ВІЛ (n = 60)		Пацієнти з HBV / HCV-інфекцією (n = 62)	
	τ-коефіцієнт	p	τ-коефіцієнт	p
Вік	-0,07	0,35	-0,05	0,59
Сімейний стан	-0,01	0,1	0,09	0,3
Наявність дітей	-0,06	0,5	-0,07	0,42
Місячний дохід	0,02	0,82	0,04	0,76
Місце проживання	0,13	0,13	-0,04	0,66
Рівень освіти	0,09	0,29	0,03	0,75
Наявність роботи	0,12	0,16	-0,07	0,38
Характер роботи	-0,04	0,69	0,28	0,004*
Ставлення до здорового способу життя	0,17	0,05*	0,2	0,02*
Заняття спортом	0,19	0,03*	0,1	0,25
Куріння	-0,36	< 0,001*	-0,19	0,03*
Частота вживання алкоголю	-0,42	< 0,001*	-0,19	0,03*
Розуміння суті свого захворювання	0,1	0,25	0,07	0,49
Розуміння того, як працює лікування	0,1	0,25	0,07	0,49
Розуміння режиму та особливостей приймання ліків	-0,02	0,75	0,07	0,49
Наявність побічних дій ліків в анамнезі	-0,33	< 0,001*	-0,06	0,48
Задоволеність медичним обслуговуванням	0,26	0,003*	0,07	0,48
Кількість фармакопрепаратів, які приймає хворий	-0,04	0,61	0,17	0,06
Кількість прийомів препаратів на день	-0,04	0,61	0,11	0,2
Кількість таблеток/капсул на день	-0,04	0,61	0,17	0,06

Примітка: * – $p < 0,05$.

У проведеному кореляційному аналізі для групи людей із ВІЛ та пацієнтів із HBV / HCV-інфекцією виявлено низку статистично значущих, переважно слабких кореляцій, що свідчить про тенденції впливу різних факторів на рівень прихильності до лікування (оцінений за MMAS-8).

Для групи осіб із ВІЛ:

1. Слабкий негативний зв'язок між MMAS-8 та курінням ($\tau = -0,36$, $p < 0,001$), що свідчить: чим інтенсивніше куріння, тим нижчий рівень прихильності.
2. Аналогічний негативний зв'язок із частотою вживання алкоголю ($\tau = -0,42$, $p < 0,001$) та наявністю побічних дій лікарських препаратів в анамнезі ($\tau = -0,33$, $p < 0,001$).
3. Позитивні кореляції з відношенням до здорового способу життя ($\tau = 0,17$, $p = 0,05$), заняттям спортом ($\tau = 0,19$, $p = 0,03$) та задоволеністю медичним обслуговуванням ($\tau = 0,26$, $p = 0,003$) вказують на те, що здорові звички і добра оцінка медичної допомоги підвищують прихильність.

Під час аналогічного аналізу в групі хворих із HBV / HCV-інфекцією помітним є статистично значущий негативний вплив куріння і вживання алкоголю ($\tau = -0,19$, $p = 0,03$), що також асоціюється зі

зниженням прихильності (див. табл. 4). Крім того, встановлений слабкий достовірний позитивний кореляційний зв'язок між результатами MMAS-8 і ставленням до здорового способу життя ($p = 0,02$) та між результатами MMAS-8 і характером роботи ($p = 0,004$). Інші соціально-демографічні фактори (вік, сімейний стан, дохід, освіта) не чинять статистично значущого впливу.

Надалі було проведено логістичну регресію для визначення факторів, які достовірно корелюють із рівнем прихильності до лікування у двох групах: осіб із ВІЛ та пацієнтів із HBV / HCV-інфекцією.

Для групи осіб із ВІЛ модель включала п'ять факторів: ставлення до здорового способу життя, заняття спортом, куріння, наявність побічних ефектів лікарських препаратів та задоволеність медичним обслуговуванням. Модель виявилася статистично значущою ($\chi^2 = 24,779$; $df = 6$ (degrees of freedom – ступені свободи); $p = 0,0004$), правильно класифікувала 75,81% випадків, а площа під кривою (Area Under the Curve – AUC) за ROC-аналізом (Receiver Operating Characteristic) становила 0,826 (95% довірчий інтервал (ДІ) [0,709–0,911]), що свідчить про хорошу прогностичну здатність.

Для пацієнтів із HBV / HCV-інфекцією в модель було включено: характер роботи, ставлення до здорового

Якісні характеристики моделей логістичної регресії

Параметри моделей логістичної регресії	Особи з ВІЛ (n = 60)	Пацієнти з HBV / HCV-інфекцією (n = 62)
χ^2	24,779	8,543
df	6	3
p	0,0004	0,04
Правильно класифіковані випадки, %	75,81	83,67
ROC-аналіз моделі, AUC	0,826	0,786
ROC-аналіз моделі, 95% ДІ	[0,709–0,911]	[0,645–0,890]

Примітки: ROC – Receiver Operating Characteristic; AUC – Area Under the Curve; ДІ – довірчий інтервал.

способу життя, куріння та частоту вживання алкоголю. Ця модель також була статистично значущою ($\chi^2 = 8,543$; df = 3; p = 0,04), із правильною класифікацією 83,67% та AUC 0,786 (95% ДІ [0,645–0,890]), що вказує на задовільну прогностичну спроможність.

Параметри отриманих моделей логістичної регресії та їх якісні характеристики наведені в табл. 5. Отримані результати регресії узгоджуються з кореляційним аналізом та свідчать про таке:

1. В обох групах ставлення до здорового способу життя та куріння є ключовими предикторами прихильності, що акцентує на необхідності фокусування інтервенцій для відмови від шкідливих звичок і підтримки здорового способу життя.
2. У групі з ВІЛ додатковими важливими факторами є спорт, побічні дії ліків і задоволеність медичною допомогою, наголошуючи на багатовимірності факторів, що впливають на прихильність.
3. Для пацієнтів із HBV / HCV-інфекцією особливе значення має характер роботи, що може вказувати на вплив соціально-економічних факторів.
4. Високі показники AUC свідчать, що моделі можуть бути використані на практиці для ідентифікації пацієнтів із ризиком низької прихильності й подальшого індивідуального підходу до лікування.

Отримані результати зможуть допомогти в розробці цільових програм покращення прихильності до лікування шляхом спрямування медичної та соціальної підтримки на виявлені фактори ризику й ресурси.

Відповідно до Паризької декларації, яка є глобальною стратегією боротьби зі СНІДом та прийнята у 2014 р. під егідою ООН, у світі оголошено мету: побороти СНІД до 2030 р. [13].

У 2016 р. Україна приєдналася до ініціативи, яка має назву Fast-Track Cities, спрямованої на прискорену боротьбу з епідемією ВІЛ / СНІДу. В її основі лежить принцип «90–90–90», згідно з яким: 90% осіб із ВІЛ повинні знати про свій позитивний статус, 90% із них – мати доступ до лікування, а у 90% тих, які отримують лікування, має відбутися значне пригнічення вірусного навантаження.

Довготривалість терапії – це один із викликів у досягненні успішного результату в лікуванні осіб із ВІЛ. Важливим є розуміння ними необхідності належної прихильності для зниження ризику невдалого лікування та розвитку резистентності до препаратів [14].

Для оцінювання прихильності до лікування ми використовували опитувальник MMAS-8, як і дослідники Yoji Inoue et al. (2023), які вивчали прихильність до лікування в осіб із ВІЛ в Японії. Опубліковані результати вказують, що 35,4% учасників дослідження в Японії мали низьку прихильність до лікування [15]. У нашому дослідженні встановлено, що серед опитаних пацієнтів лише 25,8% мають низьку прихильність до лікування, що є непоганим результатом, оскільки, наприклад, у дослідженні серед дорослих курців, які живуть із ВІЛ, проведеному в штаті Нью-Йорк (США), 44,1% опитаних показали низьку прихильність до лікування [16].

Надійність україномовної версії MMAS-8 нами оцінена як відмінна: коефіцієнт кореляції між результатами тест-ретест становив $r = 0,86$, що, відповідно до загальноприйнятих критеріїв оцінювання надійності діагностичних тестів, значно перевищує допустимий поріг $r = 0,7$. Варто зазначити, що наші результати перевірки надійності відповідають результатам інших досліджень MMAS-8, де теж були показані відмінні оцінки надійності повторних тестів на рівні $r = 0,72–0,93$ [17, 18].

Внутрішня узгодженість україномовної версії MMAS-8 (α надійність Кронбаха) в нашому дослідженні є доволі високою (0,86) і виявилась навіть дещо вищою, ніж у дослідженні китайськомовної версії цього опитувальника (α надійність Кронбаха – 0,817) [19]. Варто зазначити, що у 2017 р. був опублікований систематичний огляд, в якому перевірено надійність і валідність шкали MMAS-8, згідно з результатами якого значення α Кронбаха варіювалися від 0,31 до 0,83 у 25 дослідженнях, включених у цей огляд [20].

Порівнюючи рівень прихильності між особами з ВІЛ та пацієнтами з HBV / HCV-інфекцією, значно кращу прихильність до лікування встановлено у хворих із HBV / HCV-інфекцією (у попередньому дослідженні 80% опитаних показали високий рівень прихильності) [11].

Ці результати відповідають даним систематичного огляду, в якому для HCV-інфекції середня прихильність коливалася від 74 до 100%, а для HBV-інфекції – від 81 до 99% [21].

Водночас лише 51,6% осіб із ВІЛ у нашому дослідженні мали високу прихильність до лікування. Варто зазначити, що ці результати узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, в Японії під час дослідження прихильності до лікування в пацієнтів із ВІЛ за допомогою опитувальника MMAS-8 встановлено, що 64,4%

опитаних мали високий/середній рівень прихильності до лікування [15]. Відсоток опитаних із високим/середнім рівнем прихильності в нашій роботі досягав 74,2.

Суттєво гірші рівні прихильності до лікування серед осіб із ВІЛ можна пояснити кількома ключовими факторами.

По-перше, значний вплив на прихильність до АРТ справляє стигматизація та дискримінація людей, що живуть із ВІЛ, як на соціальному, так і на особистісному рівні. Внутрішня стигма може суттєво знижувати мотивацію до лікування та бути причиною приховування діагнозу, що негативно впливає на дотримання схеми лікування [22].

По-друге, психологічні фактори, зокрема депресія та тривожні розлади, що є поширеними серед осіб із ВІЛ, значно знижують прихильність до лікування. Дослідження показали, що депресія пов'язана з нижчим рівнем дотримання АРТ, що пояснюється зниженням мотивації та когнітивними порушеннями [23].

По-третє, соціально-економічні фактори, як-от низький рівень доходу, безробіття, відсутність соціальної підтримки, також спричиняють негативний вплив на прихильність до лікування ВІЛ. Пацієнти з нижчим соціально-економічним статусом стикаються з такими перешкодами, як відсутність доступу до медичних послуг або труднощі з регулярним отриманням препаратів [24].

Крім того, значним бар'єром може стати складність схеми лікування. АРТ часто передбачає довгоче вживання лікарських препаратів, а можливі численні побічні ефекти при деяких схемах також знижують прихильність до лікування [25].

На відміну від цього, терапія вірусного гепатиту С (HCV) у сучасних умовах є значно простішою та ефективнішою. Інгібітори РНК-полімерази, які використовуються для лікування HCV, мають високу ефективність, короткий курс лікування (8–12 тиж.) і мінімальні побічні ефекти. Це суттєво підвищує прихильність до лікування [26].

Окрім цього, коморбідні стани також можуть впливати на прихильність до лікування. Дослідження свідчать, що наявність супутніх захворювань, як-от туберкульозу або наркозалежності, значно ускладнює дотримання режиму терапії ВІЛ [27].

Аналіз впливу факторів у нашому дослідженні встановив, що на ступінь прихильності до лікування в осіб із ВІЛ добре впливають позитивне ставлення до здорового способу життя, заняття спортом і задоволеність медичним обслуговуванням. Своєю чергою, негативний вплив на прихильність до лікування спричиняють факт куріння, часте вживання алкоголю та наявність побічних дій ліків у минулому.

Отримані результати узгоджуються з результатами інших дослідників. Так, автори схожого дослідження серед осіб із ВІЛ у Бразилії констатують, що відсутність куріння асоційоване з кращою прихильністю, а заохочення до здорового способу життя може покращити прихильність до лікування [28].

Інше дослідження виявило, що відсутність соціальної підтримки, вживання алкоголю чи психоактивних речовин були найпоширенішими факторами, пов'язаними з прихильністю в таких пацієнтів [29].

Крім того, значна кількість доступних досліджень підтверджує той факт, що наявність побічних ефектів є стримувальним фактором для належної прихильності до лікування [30, 31].

У хворих із HBV / HCV-інфекцією серед факторів, що є предикторами кращої прихильності до лікування, встановлені такі: фізичний характер роботи, позитивне ставлення до здорового способу життя. Куріння та часте вживання алкоголю, навпаки, асоційовані з гіршою прихильністю.

Варто зазначити, що в схожих дослідженнях серед хворих із HBV / HCV-інфекцією поліпрагмазія зазначається як предиктор неприхильності [32]. У нашому дослідженні зв'язок між кількістю фармакопрепаратів, кількістю таблеток, яку приймають хворі, та рівнем прихильності не досягнув рівня статистичної значущості ($p = 0,06$). Ми пояснюємо це тим, що лише 10% опитаних нами пацієнтів приймали більше ніж 1 фармакопрепарат, а максимальна кількість, зазначена анкетованими, становила 3 фармакопрепарати.

Згідно з нашими результатами, незалежно від групи хворих, спільним фактором, що позитивно впливає на прихильність до лікування, є прихильність до здорового способу життя.

Водночас спільними факторами, що негативно впливають на прихильність, є куріння та вживання алкоголю.

Отже, отримані результати наголошують на важливості комплексного підходу, що включає не лише медикаментозне лікування, а й соціально-поведінкову підтримку для пацієнтів із ВІЛ та HBV / HCV-інфекціями. Медичним працівникам варто сфокусуватися на мотивації пацієнтів відмовитися від шкідливих звичок і спрямувати їх на формування здорового способу життя. Поліпшення комунікації та задоволення якістю обслуговування також можуть покращити лікувальну прихильність.

ВИСНОВКИ

Вивчення факторів, що впливають на прихильність до лікування в осіб із ВІЛ, а також із вірусними гепатитами В (HBV) та С (HCV), продемонструвало складність і багатогранність цього процесу.

Пілотне тестування україномовного варіанта восьмипунктової шкали прихильності до лікування Моріскі-8 (MMAS-8) показало достатню надійність і валидність вказаного інструменту для оцінювання прихильності до лікування у людей із ВІЛ як у клінічній практиці, так і в наукових дослідженнях.

Встановлено, що серед опитаних осіб із ВІЛ 51,6% становили пацієнти з високим ступенем прихильності, 22,6% – із середнім та 25,8% – з низьким ступенем прихильності до лікування.

Рівень прихильності до лікування в осіб із ВІЛ, HBV / HCV-інфекцією є багатфакторним і залежить від поведінкових, медичних і соціальних чинників. Виявлено, що шкідливі звички – куріння та часте вживання алкоголю – істотно знижують прихильність, тоді як позитивне ставлення до здорового способу життя, фізична активність та задоволеність якістю медичного обслуговування її підвищують. Логістичний регресійний аналіз засвідчив статистично значущий вплив

зазначених факторів і добру прогностичну здатність побудованих моделей.

Наявність побічних ефектів лікарських препаратів є суттєвим бар'єром для пацієнтів із ВІЛ, тоді як у хворих на гепатити важливим фактором є характер роботи, що показує соціально-економічний вплив на прихильність.

Ці дані свідчать про необхідність комплексного підходу, який поєднує мотиваційну підтримку змін поведінки (відмова від куріння, зменшення вживання алкоголю, підвищення фізичної активності та дотримання здорового способу життя), ефективне управління побічними реакціями, а також підвищення доступності і якості медичних послуг. Такий підхід важливий для підвищення ефективності лікування, зменшення ускладнень і покращення якості життя пацієнтів.

Отже, впровадження комплексної моделі, яка об'єднує медикаментозне лікування, поведінкову й соціальну підтримку, є пріоритетом у сучасній практиці лікування ВІЛ та гепатитів В і С, що підтверджено як статистичними моделями, так і практичними результатами.

Ця стратегія відповідає сучасним міжнародним рекомендаціям та особливо актуальна в умовах України, де соціально-економічні бар'єри часто ускладнюють лікування хронічних інфекцій. Урахування психосоціальних факторів і робота з мотивацією пацієнтів допоможе не лише покращити прихильність, а й зменшити поширення ВІЛ, HBV / HCV-інфекції, підвищити якість життя хворих та знизити навантаження на систему охорони здоров'я.

Відомості про авторів

Палій Ірина Гордіївна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. *E-mail: prof.iryina@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-9464-4928

Палій Дмитро Володимирович – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (043) 255-39-10. *E-mail: dimapaliy@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6537-6912

Ксенчин Олег Олександрович – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (097) 900-91-40. *E-mail: vinshura@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8438-5320

Войналович Олена Олександрівна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (043) 255-39-10. *E-mail: elenavoinalovych@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6242-3346

Гайдук Олена Анатоліївна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (043) 255-39-10. *E-mail: ehayduk1982@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4406-2310

Моріські Філіп – Morisky Medication Adherence Research / Adherence, Лонг-Біч, Каліфорнія, США. *E-mail: philip.morisky@adherence.cc*
ORCID: 0009-0008-3443-9229

Чернова Інна В'ячеславівна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (093) 638-77-66. *E-mail: 001ukr@ukr.net*
ORCID: 0009-0009-5690-7385

Information about the authors

Paliy Iryna H. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. *E-mail: prof.iryina@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-9464-4928

Palii Dmytro V. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (043) 255-39-10. *E-mail: dimapaliy@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6537-6912

Ksenchyn Oleh O. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (097) 900-91-40. *E-mail: vinshura@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8438-5320

Voinalovych Olena O. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (043) 255-39-10. *E-mail: elenavoinalovych@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6242-3346

Haiduk Olena A. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (043) 255-39-10. *E-mail: ehayduk1982@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4406-2310

Morisky Philip – Morisky Medication Adherence Research / Adherence, Long Beach, California, United States. *E-mail: philip.morisky@adherence.cc*
ORCID: 0009-0008-3443-9229

Chernova Inna V. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (093) 638-77-66. *E-mail: 001ukr@ukr.net*
ORCID: 0009-0009-5690-7385

ПОСИЛАННЯ

- Govender RD, Hashim MJ, Khan MA, Mustafa H, Khan G. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. *J Epidemiol Glob Health.* 2021;11(3):296-301. doi: 10.2991/jegh.k.210621.001.
- Luvuno ZPB, Wafe E, Mpofana N, Urusla MM, Nxumalo CT. Fast-track interventions for HIV and AIDS epidemic control among key populations: A rapid review. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2024;16(1):1-12. doi: 10.4102/phcfm.v16i1.4088.
- De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. Reflections on 40 Years of AIDS. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(6):1553-60. doi: 10.3201/eid2706.210284.
- Centre for Public Health of Ukraine. Statistics from VIL/SNID [Internet].
- Kiev: Center for Community Health; 2025. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>.
- Hussein M, Molina MA, Berkhout B, Herrera-Carrillo E. A CRISPR-Cas Cure for

- HIV/AIDS. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1563. doi: 10.3390/ijms24021563.
6. Yang X, Su B, Zhang X, Liu Y, Wu H, Zhang T. Incomplete immune reconstitution in HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy: Challenges of immunological non-responders. *J Leukoc Biol*. 2020;107(4):597-612. doi: 10.1002/JLB.4MR1019-189R.
7. United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet [Internet]. Geneva: UNAIDS; 2025. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
8. Bress AP, Bellows BK, King JB, Hess R, Beddhu S, Zhang Z, et al. Cost-Effectiveness of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2017;377(8):745-55. doi: 10.1056/NEJMs1616035.
9. Martínez-Pérez P, Orozco-Beltrán D, Pomares-Gómez F, Hernández-Rizo JL, Borrás-Gallén A, Gil-Guillén VF, et al. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in type 2 diabetes patients in Spain. *Aten Primaria*. 2021;53(2):101942. doi: 10.1016/j.aprim.2020.09.007.
10. Marques MD, Pedrosa RBDS, Oliveira HC, Gallani MCBJ, Rodrigues RCM. Validity, sensitivity and specificity of a measure of medication adherence instrument among patients taking oral anticoagulants. *Pharmacol Res Perspect*. 2023;11(6):e011113. doi: 10.1002/prp2.1113.
11. Paliy I, Paliy D, Ksenchyn O, Voynalovych O, Vzhetsen T, Morisky P. Adaptation and validation of the Ukrainian version of the Morisky Medication Adherence Scale-8 (MMAS-8) in patients with HBV and HCV infection. *Fam Med Eur Pract*. 2025;(3):144-9. doi: 10.30841/2786-720X.3.2025.339928.
12. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16(3):297-334.
13. Gupta I, Singh D. Cost-effectiveness of antiretroviral therapy: A systematic review. *Indian J Public Health*. 2020;64:32-38. doi: 10.4103/ijph.IJPH_90_20.
14. Carr A, Mackie NE, Paredes R, Ruxrungtham K. HIV drug resistance in the era of contemporary antiretroviral therapy: A clinical perspective. *Antivir Ther*. 2023;28(5):13596535231201162. doi: 10.1177/13596535231201162.
15. Inoue Y, Oka S, Yokoyama S, Hasegawa K, Mahlich J, Schaedt U, et al. Medication adherence of people living with HIV in Japan – a cross-sectional study. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(4):451. doi: 10.3390/healthcare11040451.
16. Willoughby M, Weinberger AH, Shuter J, Seng EK. Pain and medication adherence in adult cigarette smokers living with HIV: A cross-sectional observational study. *AIDS Care*. 2021;33(11):1422-29. doi: 10.1080/09540121.2020.1849530.
17. De Oliveira-Filho AD, Morisky DE, Neves SJ, Costa FA, de Lyra DP Jr. The 8-item Morisky Medication Adherence Scale: validation of a Brazilian-Portuguese version in hypertensive adults. *Res Social Adm Pharm*. 2014;10(3):554-61. doi: 10.1016/j.sapharm.2013.10.006.
18. Yang A, Wang B, Zhu G, Jiao Z, Fang Y, Tang F, et al. Validation of Chinese version of the Morisky medication adherence scale in patients with epilepsy. *Seizure*. 2014;23(4):295-9. doi: 10.1016/j.seizure.2014.01.003.
19. Shi PL, Wu ZZ, Wu L, Gao RC, Wu ZG, Wu GC. Reliability and validity of the Chinese version of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2022;41(9):2713-20. doi: 10.1007/s10067-022-06195-y.
20. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187139. doi: 10.1371/journal.pone.0187139.
21. Lieveveld FI, van Vlerken LG, Siersema PD, van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: A systematic review. *Ann Hepatol*. 2013;12(3):380-91.
22. Logie CH, Williams CC, Wang Y, Marcus N, Kazemi M, Cioppa L, et al. Adapting stigma mechanism frameworks to explore complex pathways between intersectional stigma and HIV-related health outcomes among women living with HIV in Canada. *Soc Sci Med*. 2019;232:129-38. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.04.044.
23. Uthman OA, Magidson JF, Safren SA, Nachega JB. Depression and adherence to antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):291-307. doi: 10.1007/s11904-014-0220-1.
24. Colbert AM, Kim KH, Sereika SM, Erlen JA. An examination of the relationships among gender, health status, social support, and HIV-related stigma. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2010;21(4):302-13. doi: 10.1016/j.jana.2009.11.004.
25. Clay PG, Yuet WC, Moecklinghoff CH, Duchesne I, Tronczyński KL, Shah S, et al. A meta-analysis comparing 48-week treatment outcomes of single and multi-tablet antiretroviral regimens for the treatment of people living with HIV. *AIDS Res Ther*. 2018;15(1):17. doi: 10.1186/s12981-018-0204-0.
26. Jacobson IM, Lawitz E, Gan E, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017;153(1):113-22. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.047.
27. Bigna JJ, Tounouga DN, Kenne AM, Djikeussi TK, Foka AJ, Um LN, et al. Epidemiology of depressive disorders in people living with HIV in Africa: a systematic review and meta-analysis: Burden of depression in HIV in Africa. *Gen Hosp Psychiatry*. 2019;57:13-22. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2018.10.005.
28. Bomfim IGO, Santos SS, Napoleão AA. Adherence to Antiretroviral Therapy in People Living with HIV/AIDS: A Cross-Sectional Study. *AIDS Patient Care STDS*. 2022;36(7):278-84. doi: 10.1089/apc.2022.0056.
29. Detsis M, Tsioutis C, Karageorgos SA, Sideroglou T, Hatzakis A, Mylonakis E. Factors Associated with HIV Testing and HIV Treatment Adherence: A Systematic Review. *Curr Pharm Des*. 2017;23(18):2568-78. doi: 10.2174/1381612823666170329125820.
30. Al Talli YR, Mukattash TL, Sheikhha H, Jarab AS, Nusair MB, Abu-Farha RK. An assessment of HIV patient's adherence to treatment and need for pharmaceutical care in Jordan. *Int J Clin Pract*. 2020;74(7):e13509. doi: 10.1111/ijcp.13509.
31. De Jager GA, Crowley T, Esterhuizen TM. Patient satisfaction and treatment adherence of stable human immunodeficiency virus-positive patients in antiretroviral adherence clubs and clinics. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 2018;10(1):1-8. doi: 10.4102/phcfm.v10i1.1759.
32. Guzman Ramos MI, Manzano-Garcia M, Robustillo-Cortés MLA, Pineda JA, Morillo-Verdugo R. Effect on the adherence to concomitant medications after initiation of treatment with direct-acting antiviral agents against hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(8):418-25. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.02.011.

Стаття надійшла до редакції 20.10.2025. – Дата першого рішення 24.10.2025. – Стаття подана до друку 01.12.2025

Когнітивні порушення у військовослужбовців із синдромом обструктивного апное сну

М. М. Селюк¹, С. А. Бичкова², С. С. Таранухін³, В. І. Бульда², О. А. Мяловицька²,
М. М. Козачок¹, О. В. Селюк¹

¹Українська військово-медична академія, м. Київ

²ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

³Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Упродовж останніх років в усьому світі спостерігається зростання кількості випадків ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, захворювань серцево-судинної системи, які є складовими метаболічного синдрому (МС). Показники смертності від серцево-судинних ускладнень в осіб із МС залишаються високими.

Мета дослідження: визначити ступінь порушень когнітивних функцій у військовослужбовців із синдромом обструктивного апное сну (СОАС) під час бойових дій.

Матеріали та методи. Для виконання поставленої мети було обстежено 32 військовослужбовці з ознаками МС та СОАС, які перебували на лікуванні в Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» та склали основну групу. До групи порівняння увійшли 43 пацієнти з ознаками МС, але без СОАС. Усі обстежені хворі були чоловічої статі, а середній вік становив $45,2 \pm 2,1$ року. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Було проведено визначення офісного рівня артеріального тиску, добовий моніторинг артеріального тиску, ехокардіографію, дослідження показників ліпідного та вуглеводного обміну. Полісомнографію реєстрували за допомогою двоканального портативного монітора (SOMNOcheck micro, Weinmann, Німеччина). Обструктивне апное сну визначали як припинення потоку повітря зі збереженням торакоабдомінальних рухів. Визначення ступеня когнітивних порушень проводили за допомогою Короткої шкали оцінювання психічного статусу (Mini Mental State Examination – MMSE). Загальний бал за шкалою MMSE, що включає тести орієнтування, пам'яті, мовлення, гнозису та праксису, інтерпретується за такою шкалою: 29–30 – це відсутність порушення когнітивних функцій, 27–28 – легкі, 24–26 – помірні когнітивні порушення, 20–23 – початкова стадія деменції, < 20 – більш виражені стадії деменції. Також була використана методика заучування 10 слів, яка дозволяла оцінити пам'ять (запам'ятовування, збереження і відтворення інформації). Для оцінювання темпу сенсомоторних реакцій, розумової працездатності, об'єму активної уваги пацієнтів використовували таблиці Шульте.

Результати. Клінічна характеристика обох груп учасників засвідчила високий відсоток пацієнтів з ожирінням та надлишковою масою тіла. Проте в основній групі вірогідно вищим був відсоток хворих з ожирінням 3-го ступеня, а в групі порівняння – з ожирінням 1-го ступеня та надлишковою масою тіла. Також в основній групі було виявлено достовірно більше пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Привертає увагу той факт, що стрімке зростання ваги у військовослужбовців основної групи відбувалося після поранення, внаслідок зміни умов служби та зменшення фізичної активності. У групі порівняння у 39,5% хворих не виявлено когнітивних порушень, у 53,5% – зафіксовано легкі порушення, а у 6,9% – помірні. Водночас в основній групі хворих легкі когнітивні порушення відзначено у 43,8% ($p < 0,05$), помірні – у 53,1% ($p < 0,05$), а у 3,1% – деменцію легкого типу. Пацієнти основної групи потребували достовірно більше часу на виконання завдань за таблицями Шульте. Середній показник тестування в основній групі становив $55,8 \pm 6,7$ с, а в групі порівняння – $39,6 \pm 4,7$ с. Хворі основної групи скаржилися на неможливість зосередитися, сконцентруватися, на швидку втомлюваність.

Висновки. СОАС є частою коморбідною патологією у військовослужбовців із МС і потенційно небезпечним фактором для життя й ефективного виконання службових обов'язків. СОАС у військовослужбовців проявляється легкими та помірними когнітивними порушеннями, які потребують корекції, для відновлення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: військовослужбовці, дихальні розлади, синдром обструктивного апное сну, когнітивні порушення, метаболічний синдром.

Cognitive impairment in military personnel with obstructive sleep apnea syndrome

М. М. Seliuk, S. A. Bychkova, S. S. Taranukhin, V. I. Bulda, O. A. Mialovytska, M. M. Kozachok, O. V. Seliuk

In recent years, there has been an increased number of cases of obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular diseases, which are components of the metabolic syndrome (MS), worldwide. Mortality rates from cardiovascular complications in people with MS remain high.

The objective: to determine the degree of cognitive impairment in military personnel with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) during combat operations.

Materials and methods. To achieve the set goal, 32 military personnel with signs of MS and OSAS, who were undergoing treatment at the National Military Medical Center "Main Military Clinical Hospital", were examined and formed the main group. The comparison group included 43 patients with signs of MS, but without OSAS. All examined patients were male, and the average age was 45.2 ± 2.1 years. All patients signed an informed consent to participate in the study. The office blood pressure level was determined, daily blood pressure monitoring, echocardiography, and lipid and carbohydrate metabolism indices were studied.

Polysomnography was recorded using a dual-channel portable monitor (SOMNOcheck micro, Weinmann, Germany). Obstructive apnea was defined as cessation of airflow with preservation of thoraco-abdominal movements. The degree of cognitive impairment was assessed using the Mini Mental State Examination. The sum of the test scores (orientation in time, place, state of short-term, long-term memory, language function, gnosis, praxis) was the total MMSE score, in which the maximum score 29–30 points – is the absence of cognitive impairment, 27–28 points – mild, 24–26 points – moderate cognitive impairment, 20–23 points – the initial stage of dementia, < 20 – more pronounced stages of dementia. The 10-word memorization technique was also used, which allowed to assess the memory (memorization, preservation and reproduction of information). Schulte tables were used to assess the rate of sensorimotor reactions, mental performance, and the volume of active attention of patients.

Results. The clinical characteristics of both groups of patients revealed a high percentage of patients with obesity and overweight. However, in the main group, the percentage of patients with obesity of grade 3 was significantly higher, and in the comparison group – with obesity of grade 1 and overweight. Also, in the main group, significantly more patients with type 2 diabetes were found. It is noteworthy that the rapid weight gain in the servicemen of the main group occurred after injury, due to changes in service conditions and decreased physical activity. In the comparison group, 39.5% of patients did not have cognitive impairments, 53.5% of persons had mild impairments, and 6.9% – moderate impairments. At the same time, in the main group of patients, mild cognitive impairments were detected in 43.8% ($p < 0.05$), moderate ones – in 53.1% ($p < 0.05$), and mild dementia in 3.1%. Patients in the main group needed significantly more time to complete tasks according to the Schulte tables. The average testing time in the main group was 55.8 ± 6.7 s, and in the comparison group – 39.6 ± 4.7 s. Patients in the main group complained of inability to concentrate, focus, and rapid fatigue.

Conclusions. OSAS is a common comorbid pathology in military personnel with MS and a potentially dangerous factor for life and effective performance of official duties. OSAS in military personnel is manifested by mild and moderate cognitive impairment, which require correction to restore the quality of life of patients.

Keywords: military personnel, respiratory disorders, obstructive sleep apnea syndrome, cognitive impairment, metabolic syndrome.

Останніми роками в усьому світі спостерігається зростання кількості випадків ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, захворювань серцево-судинної системи, які є складовими метаболічного синдрому (МС) [1]. МС – глобальна проблема людства та системи охорони здоров'я у XXI ст. Саме МС відносять до хвороб цивілізації, чинниками яких є урбанізація, зміна способу життя, пов'язана з гіподинамією, нераціональне харчування (зумовлене підвищенням калорійності харчових продуктів) і зростання стресових навантажень. Показники смертності від серцево-судинних ускладнень в осіб із МС залишаються високими. Спостерігається тривожна тенденція до помолодшання розвитку синдрому та його ускладнень, що зумовлює потребу в ефективних заходах його раннього виявлення та профілактики [2].

Синдром Піквіка (синдром ожиріння – гіповентиляції) – це стан, коли виражене ожиріння призводить до недостатності дихання (альвеолярної гіповентиляції), спричиняючи хронічну гіпоксію, денну сонливість та задишку [3, 4]. Синдром Піквіка є ускладненням, яке може виникати у пацієнтів з ожирінням, а ожиріння є одним із компонентів МС.

Синдром гіповентиляції при ожирінні – це порушення дихання у людей із тяжким ожирінням, яке полягає в надмірно сповільненому або недостатньо глибокому диханні, що призводить до низького рівня кисню та високого рівня вуглекислого газу (CO_2) в крові. Цей синдром часто асоціюється із синдромом обструктивного апное сну (СОАС), який спричиняє періоди відсутності або ослаблення дихання під час сну, що призводить до численних часткових пробуджень протягом ночі та до сонливості вдень [4–8].

СОАС провокує розвиток серцевої недостатності в ранні терміни [9–13]. Його діагностичними критеріями є:

- 1) ≥ 15 респіраторних епізодів (апное, гіпопное, пробудження, пов'язане з дихальними зусиллями (Respiratory Effort-Related Arousal – RERA)) за 1 год сну (індекс порушень дихання (Respiratory Disturbance Index – RDI) ≥ 15) – незалежно від наявності клінічних симптомів;

- 2) RDI ≥ 5 в особи з ≥ 1 із таких симптомів: а) мимовільне засинання, надмірна сонливість удень, неефективний сон, швидка втомлюваність або безсоння; б) пробудження з відчуттям зупинки дихання, задишки або відчуттям стискання; в) особа, яка спить поруч із хворим, підтверджує наявність голосного хрипіння під час сну або епізодів апное [14–17].

Нова модель оцінювання тяжкості обструктивного апное сну була запропонована Європейським респіраторним товариством (European Respiratory Society – ERS) та Європейським товариством дослідження сну (European Society for Research on Sleep – ERS) у 2018 р., яка базувалася на клінічних симптомах, супутніх захворюваннях і ускладненнях. Було визначено 4 категорії: А – легкі симптоми, без супутніх захворювань і ускладнень (вірогідно, добре контрольовані); Б – тяжкі симптоми, без супутніх захворювань і ускладнень (вірогідно, добре контрольовані); В – легкі симптоми, наявні супутні захворювання і/або ускладнення (рецидивні – миготлива аритмія або неконтрольовані – артеріальна гіпертензія); Г – тяжкі симптоми, наявні супутні захворювання і/або ускладнення (рецидивні – миготлива аритмія або неконтрольовані – артеріальна гіпертензія). Легкі симптоми характеризувалися відсутністю денної сонливості (за шкалою денної сонливості Епворта (Epworth Sleepiness Scale – ESS) < 9 балів і без епізодів засинання упродовж дня), відсутністю безсоння та нормальним результатом тесту на пильність. Водночас тяжкі симптоми включали денну сонливість (ESS ≥ 9 балів, епізоди засинання упродовж дня), безсоння, порушений результат тесту на пильність [3].

У сучасних умовах діагноз СОАС підтверджується при дослідженні сну – полісомнографії, а також за допомогою оцінювання проявів симптомів згідно з критеріями Американської академії медицини сну (American Academy of Sleep Medicine – AASM). На підставі отриманих під час дослідження результатів проводять оцінювання індексу апное/гіпопное (індекс дихальних розладів IAG), що відображає середню кількість усіх

респіраторних подій за 1 год сну; індексу десатурації, що відображає середню кількість епізодів апное за 1 год із гіпоксемією більше ніж на 4% від початкового; середній та мінімальний рівні сатурації крові, а також тривалість змін і зв'язок між показниками сатурації, положенням тіла та респіраторними подіями [2, 6].

Останніми роками з'явилася велика кількість робіт, які засвідчили тісний зв'язок між наявними серцево-судинними захворюваннями та стрімким погіршенням когнітивних функцій [18–20]. Були виділені «судинні когнітивні розлади», що являють собою поєднання цереброваскулярних факторів та порушення пам'яті, інтелекту, праксису, гнозису, мовлення чи уваги. Встановлено, що наявність факторів кардіоваскулярного ризику в осіб середнього віку є потужним предиктором розвитку деменції впродовж наступних 10 років [21]. Одночасно підвищується не тільки частота серцево-судинних подій, а й ризик розвитку деменції в майбутньому. Результати 5-річного спостереження за хворими, які перенесли судинну катастрофу (гіпертонічний криз, транзиторна ішемічна атака, інсульт, інфаркт), виявили, що деменція виникає в 55–70% пацієнтів. Світові тенденції вказують на те, що глобальний тягар деменції прогресує: за прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2050 р. на це захворювання страждатимуть 135,5 млн осіб [22].

Під час бойових дій важливою є вчасна діагностика СОАС у військовослужбовців, адже від цього залежить якість виконання службових обов'язків та власна безпека. Важливим аспектом при цьому патологічному стані є визначення ступеня тяжкості СОАС. Вчасна діагностика та лікування когнітивних розладів дадуть змогу зменшити ризик розвитку деменції в майбутньому та суттєво покращити якість життя.

Мета дослідження: визначити ступінь порушень когнітивних функцій у військовослужбовців із СОАС під час бойових дій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставленої мети було обстежено 32 військовослужбовці з ознаками МС та СОАС, які перебували на лікуванні в Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» та склали основну групу. До групи порівняння увійшли 43 пацієнти з ознаками МС, але без СОАС. Усі обстежені хворі були чоловічої статі, а середній вік становив $45,2 \pm 2,1$ року.

Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Було проведено визначення офісного рівня артеріального тиску (АТ), добовий моніторинг АТ, ехокардіографію, дослідження показників ліпідного та вуглеводного обміну.

Суб'єктивну сонливість оцінювали методом опитування за шкалою сонливості ESS [23]. Полісомнографію реєстрували за допомогою двоканального портативного монітора (SOMNOcheck micro, Weinmann, Німеччина). Обструктивне апное визначали як припинення потоку повітря зі збереженням торакоабдомінальних рухів. ІАГ розраховували як кількість апное + епізоди гіпно-е за 1 год сну. Тяжкість СОАС класифікували як лег-

ку, коли ІАГ становив 5–15, середню – при ІАГ = 15–30 та тяжку – при ІАГ > 30 за 1 год [8].

МС встановлювали на основі наявності в одного пацієнта трьох або більше з таких факторів ризику: артеріальна гіпертензія (АТ > 130/85 мм рт. ст.) або вживання гіпотензивних препаратів; ожиріння (окружність талії > 94 см у чоловіків); дисліпідемія (підвищення рівня тригліцеридів сироватки крові $\geq 1,7$ ммоль/л або їх нормалізація при відповідній терапії; зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності < 1 ммоль/л для чоловіків або їх нормальний рівень за умови відповідної терапії) та підвищення рівня глюкози плазми крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л або терапія гіперглікемії [2].

Визначення ступеня когнітивних порушень проводили за допомогою короткої шкали оцінювання психічного статусу (Mini Mental State Examination – MMSE), що складається з ряду субтестів [24]. Загальний бал за шкалою MMSE, що включає тести орієнтування, пам'яті, мовлення, гнозису та праксису, інтерпретується за такою шкалою: 29–30 – це відсутність порушення когнітивних функцій, 27–28 – легкі, 24–26 – помірні когнітивні порушення, 20–23 – початкова стадія деменції, < 20 – більш виражені стадії деменції [24]. Також застосували методику заучування 10 слів, яка дозволяла оцінити пам'ять (запам'ятовування, збереження і відтворення інформації). Для оцінювання темпу сенсомоторних реакцій, розумової працездатності, об'єму активної уваги пацієнтів використовували таблиці Шульге [25].

Статистичну обробку даних виконували з використанням програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2010 та STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні клінічні характеристики пацієнтів обох груп наведені в таблиці.

Клінічна характеристика обох груп учасників виявила високий відсоток пацієнтів з ожирінням та надлишковою масою тіла. Проте в основній групі вірогідно вищим був відсоток хворих з ожирінням 3-го ст., а в групі порівняння – з ожирінням 1-го ст. та надлишковою масою тіла. Також в основній групі було виявлено достовірно більше пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Привертає увагу той факт, що стрімке збільшення ваги у військовослужбовців основної групи відбувалося після поранення, внаслідок зміни умов служби та зменшення фізичної активності.

В основній групі пацієнтів переважали скарги на стрімкий набір маси тіла, денну сонливість і швидко втомлюваність, короткочасні засинання під час виконання службових обов'язків у стані спокою та керування автомобілем, головний біль, порушення нічного сну з частими пробудженнями, сухість у роті після пробудження, порушення пам'яті та концентрації уваги, ослаблення лібідо, емоційні порушення, пробудження з відчуттям задишки, ніктурію, серцебиття. Також усі пацієнти зазначали, що оточуючі свідчили про наявність у хворого голосного хрипіння та зупинок дихання під час сну. У групі порівняння найчастішими скаргами були підвищення АТ, головний та стенокардичний біль у серці, набряки стоп і гомілок, шум у голові, порушення зору, запаморочення.

Клінічна характеристика хворих із МС та СОАС

Показник	Основна група (n = 32)	Група порівняння (n = 43)	Вірогідність різниці показників (p)
Вік, років, $M \pm m$	$45,2 \pm 2,1$	$46,1 \pm 3,8$	$> 0,05$
Куріння, n (%)	30 (93,8)	35 (81,4)	$> 0,05$
Наявність поранення за останні 6 міс., n (%)	23 (71,9)	21 (48,8)	$< 0,05$
Тривалість артеріальної гіпертензії, років, $M \pm m$	$8,4 \pm 1,6$	$12,7 \pm 3,5$	$< 0,05$
Надлишкова маса тіла, n (%)	0 (0)	13 (30,2)	–
Ожиріння 1-го ст., n (%)	0 (0)	11 (25,6)	$< 0,05$
Ожиріння 2-го ст., n (%)	3 (9,4)	5 (11,6)	$> 0,05$
Ожиріння 3-го ст., n (%)	29 (90,6)	0 (0)	–
Цукровий діабет 2-го типу, n (%)	15 (46,8)	14 (32,6)	$< 0,05$

Усі пацієнти пройшли анкетування на рівень денної сонливості за шкалою ESS. В основній групі хворих він становив $7,8 \pm 0,1$ бала, проте індивідуальне оцінювання в кожного пацієнта виявило найвищий показник – $9,3 \pm 0,2$ бала, що відповідає патологічній сонливості (за шкалою ESS: 7–8 балів – підвищена сонливість, 9–24 бали – патологічна) [23].

Проведена полісомнографія у хворих із СОАС виявила значні зміни в дихальній системі, а кількість і тривалість респіраторних подій прогресувала з тяжкістю СОАС. Індекс дихальних розладів у пацієнтів ста-

новив $51,7 \pm 5,3$ за 1 год, однак у разі важкого ступеня він досягав $76,4 \pm 5,3$ за 1 год. Встановлено, що у пацієнтів із тяжким СОАС збільшувалися тривалість десатурацій та значення ІАГ. СОАС середнього ступеня тяжкості виявлено у 51,2% обстежених, а важкого – у 48,8%. Детальна характеристика показників полісомнографії у військовослужбовців із СОАС наведена в попередньому дослідженні [26].

Аналіз результатів нейропсихологічних шкал показав достовірне погіршення когнітивного статусу у хворих основної групи (рис. 1).

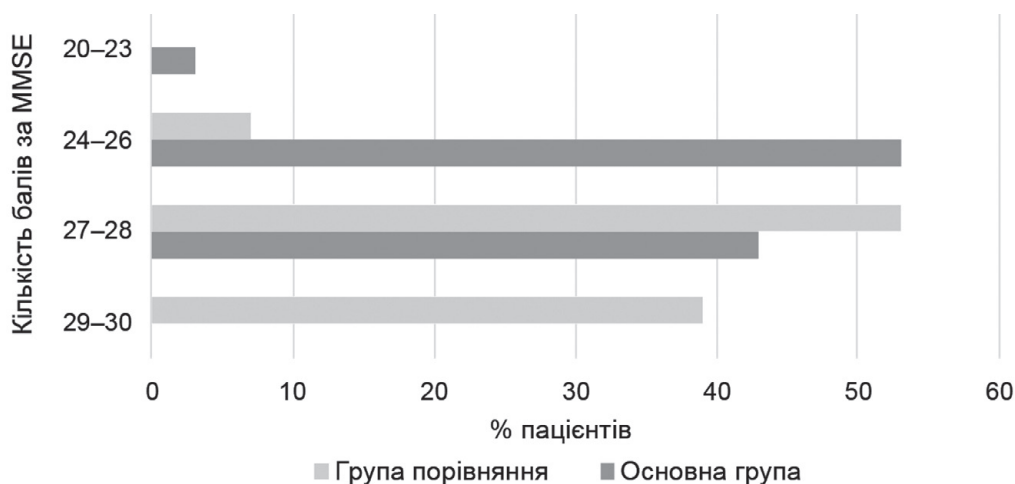


Рис. 1. Визначення когнітивних порушень у хворих за шкалою MMSE

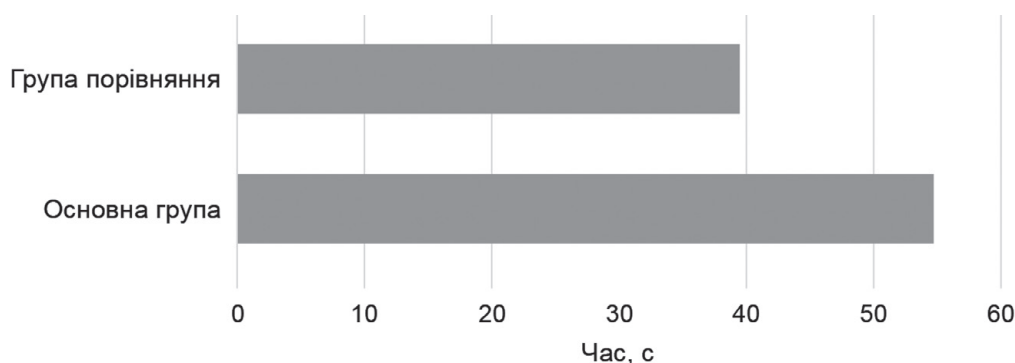


Рис. 2. Час виконання завдань із таблиць Шульте у пацієнтів із МС та СОАС

У групі порівняння у 39,5% хворих не було виявлено когнітивних порушень, у 53,5% – були наявні легкі порушення, а у 6,9% – помірні. Водночас в основній групі хворих легкі когнітивні порушення виявлені у 43,8% ($p < 0,05$), помірні – у 53,1% ($p < 0,05$), а у 3,1% – деменція легкого типу. Відзначено, що найважче виконувалися субтести «Увага та рахунок», «Здатність до обліку», «Пам'ять», «Рахунок» та «Копіювання».

Пацієнти основної групи потребували достовірно більше часу на виконання завдань за таблицями Шульте (рис. 2).

Середній показник тестування в основній групі становив $55,8 \pm 6,7$ с, а в групі порівняння – $39,6 \pm 4,7$ с. Хворі основної групи скаржилися на неможливість зосередитися, сконцентруватися, на швидку втомлюваність (див. рис. 2).

Залежність тяжкості когнітивних розладів від ІАГ показана в роботі, де саме ІАГ (понад 30/год або менше ніж 15/год) поряд із рівнем освіти та ступенем нічної гіпоксії визнано незалежними предикторами розвитку деменції у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень [27].

ВИСНОВКИ

1. СОАС є частою коморбідною патологією у військовослужбовців із МС та потенційно небезпечним фактором для життя й ефективного виконання службових обов'язків.

2. СОАС у військовослужбовців проявляється легкими та помірними когнітивними порушеннями, які потребують корекції, для відновлення якості життя пацієнтів.

Відомості про авторів

Селюк Мар'яна Миколаївна – Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (044) 280-00-34. *E-mail:* mkurgan59@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8908-4252

Бичкова Світлана Анатоліївна – ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; тел.: (044) 521-32-99. *E-mail:* svetlana_bychkova@knu.ua

ORCID: 0000-0002-6181-1275

Таранухін Сергій Сергійович – Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; тел.: (044) 521-85-18. *E-mail:* regpark82@gmail.com

ORCID: 0009-0001-2997-2888

Бульда Володимир Іванович – ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; тел.: (044) 521-32-99. *E-mail:* bulda@knu.ua

ORCID: 0000-0001-9003-8384

Мяловицька Олена Анатоліївна – ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; тел.: (044) 521-32-99. *E-mail:* olenamyalovitska@knu.ua

ORCID: 0000-0002-5382-0032

Козачок Микола Миколайович – Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0001-5401-9645

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

Seliuk Mariana M. – Military medical academy of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34. *E-mail:* mkurgan59@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8908-4252

Bychkova Svitlana A. – ESC “Institute of Biology and Medicine” of Taras Shevchenko National University of Kyiv; tel.: (044) 521-32-99. *E-mail:* svetlana_bychkova@knu.ua

ORCID: 0000-0002-6181-1275

Taranukhin Serhiy S. – National Military Medical Clinical Center “Main Military Clinical Hospital”, Kyiv; tel.: (044) 521-85-18. *E-mail:* regpark82@gmail.com

ORCID: 0009-0001-2997-2888

Bulda Volodymyr I. – ESC “Institute of Biology and Medicine” of Taras Shevchenko National University of Kyiv; tel.: (044) 521-32-99. *E-mail:* bulda@knu.ua

ORCID: 0000-0001-9003-8384

Mialovytska Olena A. – ESC “Institute of Biology and Medicine” of Taras Shevchenko National University of Kyiv; tel.: (044) 521-32-99. *E-mail:* olenamyalovitska@knu.ua

ORCID: 0000-0002-5382-0032

Kozachok Mykola M. – Military medical academy of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34

ORCID: 0000-0001-5401-9645

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

1. Cho Y, Lee SY. Useful biomarkers of metabolic syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(22):15003. doi: 10.3390/ijerph192215003.
2. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606-35. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184.
3. Regn DD, Davis AH, Smith WD, Blasser CJ, Ford CM. Central Sleep Apnea in Adults: Diagnosis and Treatment. *Fed Pract*. 2023;40(3):78-86. doi: 10.12788/fp.0367.
4. Feshchenko YI, Opimakh SG. Sleep-related breathing disorders in adults: Topics of current scientific research and significant updates of practical recommendations. *Ukr Pulmonol J*. 2024;(1):8-15. doi: 10.31215/2306-4927-2024-32-1-8-15.
5. Stöwhas AC, Lichtblau M, Bloch KE. Obstructive Sleep Apnea Syndrome.

- Praxis (Bern 1994). 2019;108(2):111-17. doi: 10.1024/1661-8157/a003198.
6. American Academy of Sleep Medicine. The AASM International Classification of Sleep Disorders – Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR) [Internet]. American Academy of Sleep Medicine; 2023. 8 p. Available from: <https://aasm.org/clinical-resources/international-classification-sleep-disorders/>.
7. Akashiba T, Inoue Y, Uchimura N, Ohi M, Kasai T, Kawana F, et al. Sleep Apnea Syndrome (SAS) Clinical Practice Guidelines 2020. *Respir Investig*. 2022;60(1):3-32. doi: 10.1016/j.resinv.2021.08.010.
8. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurbhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):6-24. doi: 10.1164/rccm.201905-1071ST.
9. Ioachimescu OC, Janocko NJ, Ciavatta MM, Howard M, Warnock MV. Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) cohort study: 10-year assessment. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(2):267-77. doi: 10.5664/jcsm.8180.
10. Molnár V, Molnár A, Lakner Z, Kunos L, Angyal E, Németh F, et al. Analysis of the most important features of obstructive sleep apnoea. *Orv Hetil*. 2022;163(15):586-92. doi: 10.1556/650.2022.32428.
11. Sirenko YuM, Rekovets OL, Krushynska NA, Torbas OO, Kushnir SM, Primak GF, et al. Arterial stiffness in obstructive sleep apnea syndrome in patients with arterial hypertension on the background of continuous positive airway pressure therapy. *Hypertension*. 2021;14(2):39-49. doi: 10.22141/2224-1485.14.2.2021.231855.
12. Ludka O. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Cas Lek Cesk*. 2019;158(5):178-84.
13. Redline S, Azarbarzin A, Peker Y. Obstructive sleep apnoea heterogeneity and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(8):560-73. doi: 10.1038/s41569-023-00846-6.
14. Norden D, Herkenrath S. Current developments in sleep research and sleep medicine: An assessment of the "Apnoea" taskforce. *Somnologie (Berl)*. 2022;26(3):144-8. doi: 10.1007/s11818-022-00376-2.
15. Lee JJ, Sundar KM. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*. 2021;199(2):87-101. doi: 10.1007/s00408-021-00426-w.
16. Bonsignore MR, Randerath W, Schiza SE, Simonds AK. *ERS Handbook of Respiratory Sleep Medicine* (2nd ed.). European Respiratory Society; 2023. 47 p. doi: 10.1183/9781849841641.epi01.
17. Borsoi L, Armeni P, Donin G, Costa F, Ferini-Strambi L. The invisible costs of obstructive sleep apnea (OSA): Systematic review and cost-of-illness analysis. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268677. doi: 10.1371/journal.pone.0268677.
18. Zhuo X, Huang M, Wu M. Analysis of cognitive dysfunction and its risk factors in patients with hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(10):e28934. doi: 10.1097/MD.00000000000028934.
19. Zheng G, Zhou B, Fang Z, Chen X, Liu M, He F, et al. Long-term visit-to-visit blood pressure variability and cognitive decline among patients with hypertension: A pooled analysis of 3 national prospective cohorts. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(13):e035504. doi: 10.1161/JAHA.124.035504.
20. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(10):639-54. doi: 10.1038/s41581-021-00430-6.
21. Frey A, Sell R, Homola GA, Malsch C, Kraft P, Gunreben I, et al. Cognitive deficits and related brain lesions in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(7):583-92. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.010.
22. Chang Wong E, Chang Chui H. Vascular cognitive impairment and dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(3):750-80. doi: 10.1212/CON.0000000000001124.
23. Gonçalves MT, Malafaia S, Moutinho Dos Santos J, Roth T, Marques DR. Epworth sleepiness scale: A meta-analytic study on the internal consistency. *Sleep Med*. 2023;109:261-9. doi: 10.1016/j.sleep.2023.07.008.
24. Jannati A, Toro-Serey C, Gomes-Osman J, Banks R, Ciesla M, Showalter J, et al. Digital Clock and Recall is superior to the Mini-Mental State Examination for the detection of mild cognitive impairment and mild dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):2. doi: 10.1186/s13195-023-01367-7.
25. Maslova N, Bulynina O. Modern methods of cognitive functions analysis (literature review, part 1). *Experimental Clin Med*. 2024;93(1):56-68. doi: 10.35339/ekm.2024.93.1.mab.
26. Seliuk M, Bychkova S, Petukhova I, Bulda V, Kozachok M, Seliuk O. Sleep-related Breathing disorders in military personnel during combat operations. *Fam Med Eur Pract*. 2025;1(1):28-33. doi: 10.30841/2786-720X.1.2025.324228.
27. Zhang XL, Gao B, Han T, Xiang BY, Liu X. Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Function Impairment in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1813-22. doi: 10.2147/COPD.S257796.

Стаття надійшла до редакції 13.10.2025. – Дата першого рішення 17.10.2025. – Стаття подана до друку 26.11.2025

Обґрунтування моделі профілактики остеоартриту колінного суглоба

В. І. Гаврилович¹, А. С. Бідучак²

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

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У структурі хвороб кістково-м'язової системи значне місце посідає остеоартрит (ОА), зокрема колінного суглоба, який характеризується прогресуючим перебігом, зростанням поширеності у популяції з віком, обмеженням функціональних можливостей і наявністю стійкого больового синдрому. Дієвим способом впливу на запобігання та розвиток ОА є його профілактика.

Мета дослідження: обґрунтування та розроблення концептуальної моделі профілактики ОА колінного суглоба в системі охорони здоров'я України.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження були нормативно-правові акти України за темою та джерела наукової літератури (25 одиниць). Методи дослідження: бібліосемантичний, контент-аналізу, описового та графічного моделювання, узагальнення.

Результати. У науковій літературі представлено різноманітні моделі профілактики ОА колінного суглоба, які не враховують особливостей національної системи охорони здоров'я України. Запропоновано концептуальну функціонально-організаційну модель профілактики ОА колінного суглоба, в якій первинна профілактика здійснюється в межах міжсекторальної регіональної програми первинної профілактики хронічних захворювань; вторинна профілактика – закладами первинної медичної допомоги; третинна – закладами спеціалізованої медичної допомоги. Відмінностями моделі від традиційного національного підходу є повне зміщення завдань і заходів первинної профілактики ОА та спорідненої групи хронічних захворювань зі спільними факторами ризику на рівень територіальної громади регіону. До протидії ризикам ОА колінного суглоба, інших хвороб кістково-м'язової системи та хронічних неінфекційних захворювань населення територіальної громади залучаються всі сектори економічної діяльності, а виконання програми забезпечується посиленням функцій координації, моніторингу й контролю з боку регіональних органів виконавчої влади. Такий підхід спрямований на підвищення відповідальності всього суспільства за здоров'я громади та покращення його стану. Програма первинної профілактики може бути фінансово підтримана територіальною громадою області.

Висновки. Запропонована модель забезпечує охоплення первинною профілактикою в громаді хронічних захворювань, а також хвороб зі спільними факторами ризику, зокрема ОА колінного суглоба. Вторинна і третинна профілактика ОА реалізується відповідно закладами первинної та спеціалізованої медичної допомоги.

Ключові слова: міжсекторальна програма, фактори ризику, територіальна громада, хронічні неінфекційні захворювання, населення.

Justification of the model of prevention of osteoarthritis of the knee joint

V. I. Havrylovych, A. S. Biduchak

Osteoarthritis (OA), particularly of the knee joint, occupies a significant place in the structure of diseases of the musculoskeletal system. It is characterised by a progressive course, an increase in prevalence in the population with age, functional limitations and the presence of persistent pain syndrome. An effective way to influence the prevention and development of OA is its prevention.

The objective: to substantiate and develop a conceptual model for the prevention of knee OA in the healthcare system of Ukraine.

Materials and methods. The research materials included relevant Ukrainian legislation and scientific literature (25 items). Research methods: bibliosemantic, content analysis, descriptive and graphic modeling, generalization.

Results. The scientific literature presents various models of prevention of knee OA, which do not take into account the peculiarities of the national healthcare system of Ukraine. A conceptual functional and organizational model of prevention of knee joint OA is proposed, in which primary prevention of this disease is carried out within the framework of an inter-sectoral regional program of primary prevention of chronic diseases; secondary prevention – by primary health care institutions, and tertiary prevention – by specialized health care institutions. The model differs from the traditional national approach in that it completely shifts the tasks and measures of primary prevention of OA and related chronic diseases with common risk factors to the level of the regional community. All sectors of economic activity are involved in combating the risks of OA of the knee joint, other diseases of the musculoskeletal system, and chronic non-communicable diseases of the population of the territorial community, and the implementation of the program is ensured by strengthening the functions of coordination, monitoring and control by regional executive authorities. This approach aims to increase the responsibility of the entire society for the health of the community and improve its condition. The primary prevention program can be financially supported by the territorial community of the region.

Conclusions. The proposed model provides an opportunity to cover chronic diseases of the population, diseases associated with them by common risk factors, in particular, OA of the knee joint, with primary prevention in the community. The secondary and tertiary prevention of OA is provided by primary and specialized medical care institutions, respectively.

Keywords: intersectoral program, risk factors, territorial community, chronic non-communicable diseases, population.

Хронічні хвороби та фактори ризику їх розвитку залишаються однією з актуальних проблем здоров'я населення світу, зокрема й України. Найбільш соціально значущими й такими, що формують структуру неінфекційної захворюваності та впливають на рівень смертності й інвалідності, вважають артеріальну гіпертензію, цукровий діабет (ЦД), онкологічні захворювання, хронічні хвороби органів дихання. Водночас з огляду на фактори ризику цих захворювань, що є спільними й для багатьох хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини, зокрема остеоартриту (ОА) колінного суглоба, останні також значно впливають на структуру хронічної захворюваності й інвалідності дорослого населення [1–5].

ОА колінного суглоба як одного з найбільших суглобів, який забезпечує основну моторну функцію та зазнає рухового навантаження, характеризується залученням у патологічний процес кісткової тканини, власне суглоба, м'язів, сполучної тканини, що зумовлює больовий синдром і порушення функцій [6–8].

До найбільш поширених факторів ризику розвитку гіпертонії, ЦД, онкологічних захворювань, хронічних хвороб легень, що є одночасно такими ж і для ОА, належать куріння, низька фізична активність та високий індекс маси тіла, тобто надмірна маса тіла й ожиріння. Додатково притаманними саме ОА колінного суглоба вважають травму суглоба в анамнезі, пов'язану зі спортом та/або професійною діяльністю, дорожньо-транспортною пригодою або випадковим падінням, а також професійні фактори впливу, пов'язані з тривалим навантаженням на суглоб. Характерно, що ці фактори ризику можуть зумовлювати розвиток ОА у підлітковому та працездатному віці, а не лише в людей старших вікових груп, як заведено вважати [9–12].

Слід звернути увагу, що факторами ризику для ОА в Україні, крім зазначених, є участь певної частки населення в бойових діях і відновлювальних роботах після руйнувань інфраструктурних об'єктів, що також супроводжується навантаженням на великі суглоби і є загрозою їх травмування та, як наслідок, розвитку ОА [13].

Дослідження глобального тягаря захворювань серед 195 країн показало, що у 2017 р. у світі нараховувалося загалом близько 1,3 млрд випадків хвороб кістково-м'язової системи та сполучної тканини, з якими були пов'язані 138,7 млн випадків інвалідності, або 16 276,2 та 1720 на 100 тис. населення відповідно. Частка поширених випадків ОА становила 19,3% серед усіх хвороб цього класу і посідала третє місце. В Україні середній багаторічний показник поширеності деформуючого ОА був високим і становив $1836,23 \pm 229,19$ на 100 тис. населення. ОА колінного суглоба охоплює 3,7% населення світу, тобто приблизно 268 млн людей. Середня річна вартість лікування ОА залежно від країни становить 700–15 600 дол. США [14–16].

Останні рекомендації з лікування ОА колінного суглоба сконцентровані на профілактиці й лікуванні цієї хвороби на ранній стадії [17, 18]. З огляду на це актуальним питанням постає розроблення профілактичних моделей запобігання захворюваності та розвитку ОА зазначеної локалізації в умовах національної системи охорони здоров'я України.

Мета дослідження: обґрунтування та розроблення концептуальної моделі профілактики ОА колінного суглоба в системі охорони здоров'я України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами дослідження обрано нормативно-правові акти України за темою, джерела наукової літератури (25 одиниць). Під час дослідження використано такі методи: бібліосемантичний, контент-аналізу, описового та графічного моделювання, узагальнення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У науковій літературі представлено значну кількість профілактичних моделей запобігання захворюваності та розвитку ОА колінного суглоба. Ці моделі мають свої відмінності, залежно від базових критеріїв, на які орієнтувались автори при їх розробленні. Модель, запропонована Ewa M. Roos, Nigel K. Arden (2016) [19], заснована на ідентифікації факторів ризику й супутніх захворювань; у моделі J. L. Whittaker et al. (2021) [20] використана прив'язка факторів ризику до вікових періодів життя людини; у моделі S. P. Messier et al. (2023) [21] ключовим критерієм обрано механічний підхід, коли дієтичне схуднення та фізичні вправи впливають на біомеханічні, психологічні й запальні шляхи розвитку хвороби; модель Armaghan Mahmoudian et al. (2018) [22] акцентує на вторинній профілактиці, враховуючи, що кількість пацієнтів на ранніх стадіях захворювання ОА є, ймовірно, значною.

Профілактика ОА колінного суглоба має ґрунтуватися на тому, що він є хронічною прогресуючою хворобою, яка має спільні фактори ризику з багатьма іншими захворюваннями – системи кровообігу, ЦД, онкологічними та хронічними респіраторними захворюваннями. Тому раціонально зменшувати вплив основних факторів ризику цих хвороб – куріння, низької фізичної активності, надмірної маси тіла, надмірного вживання алкоголю – впливаючи одночасно на всі фактори ризику, а отже, певним чином, на розвиток не лише ОА колінного суглоба, а й багатьох інших хронічних захворювань. У такому разі первинна профілактика набуватиме свого комплексного змісту і включатиме всі аспекти, які потрібно врахувати відповідальним особам при її запровадженні.

Об'єднувальним механізмом комплексної профілактики хронічних захворювань, які мають спільні фактори ризику, є нормативно-правова база з основних проблемних питань щодо факторів ризику, яка вже напрацьована в Україні, проте деякі регуляторні акти мають відокремлений або незавершений характер [23–25]. Внесок законодавства у первинну профілактику та інтеграцію політики з боротьби з факторами ризику слід визначити як недостатній, оскільки їхній вплив на здоров'я населення залишається високим, відсутні дієві механізми реалізації ухвалених законів. Також досі не ухвалено законів щодо шкідливого вживання алкоголю та запровадження акцизного податку на воду з додаванням цукру чи інших підсолоджувальних або ароматичних речовин.

Потребують також упровадження положення Закону України «Про систему громадського здоров'я» [26].

Незавершеність формування інформаційного ресурсу на регіональному рівні обмежує діяльність усіх зацікавлених інституцій щодо профілактики факторів ризику хронічних захворювань і споріднених із ними хвороб, їх регіональних особливостей, а отже розроблення стратегій їх подолання.

Національний план заходів для досягнення глобальних цілей сталого розвитку, ухвалений і затверджений ще у 2018 р., потребує перегляду та доповнення в частині переліку соціально значущих хронічних хвороб іншими захворюваннями зі спільними з ними факторами ризику, зокрема, хвороб кістково-м'язової системи, які суттєво впливають на якість життя людини, знижують працездатність населення, формують інвалідність і, як наслідок, зменшують економічний потенціал держави [27].

Удосконалення законодавства з протидії факторам ризику хронічних захворювань логічно підводить до наступного кроку щодо формування моделі первинної профілактики цих захворювань – перенесення її на регіональний рівень, а саме туди, де живуть, навчаються, працюють, відновлюють країну, відпочивають громадяни, стикаючись із небезпечними факторами ризику, що, зокрема, зумовлюють розвиток ОА колінного суглоба. Слід врахувати, що додатковим фактором ризику цього захворювання є травма різного походження в будь-якому віці. Доступність для населення інформації про фактори ризику та правила здорової поведінки, можливість займатися фізичними вправами й спортом, споживати якісні продукти, мати ергономічне робоче місце, бути впевненим у безпеці місця проживання, а людей старшого віку – мати доступ до соціальної та громадської підтримки потребують не лише удосконалення окремих законів, але й спільних зусиль щодо їх виконання органами виконавчої влади на місцях, у територіальних громадах регіону та/або іншій громаді у складі області.

З огляду на потреби населення й загрози його здоров'я, усунення негативного впливу факторів ризику, спільних для хронічних неінфекційних та інших захворювань, яким є, зокрема, ОА колінного суглоба, можливе за участю служб громадського здоров'я, закладів освіти, охорони здоров'я, фізичної культури та спорту, національної поліції, служби дорожнього руху, місцевого самоврядування, підприємств і організацій, засобів масової інформації, соціального захисту, громадських організацій та інших.

Надзвичайно важливою вбачаємо роль закладів громадського здоров'я як джерела інформації про рівень поширеності, захворюваності, смертності та інвалідності від зазначених хвороб, динаміки й прогнозу їх змін, потреб населення в профілактичній, медичній, соціальній допомозі, професійному захисті, безпеці місць проживання на території громади. Відсутність інформації може стримувати використання ресурсного потенціалу громад із метою мінімізації впливу факторів ризику на розвиток захворювань.

Інструментом впливу на фактори ризику пропонується обрати комплексні стратегічні міжсекторальні програми первинної профілактики хронічних захворювань та оперативно-тактичні плани їх виконання всіма

дотичними інституціями, які можуть реально впливати на них, з урахуванням особливостей поширеності останніх у конкретному регіоні.

Такий концептуальний підхід впливу на спільні фактори ризику найбільш поширених захворювань спрямовує проблему їх первинної профілактики від лише закладів охорони здоров'я, як сьогодні передбачено в їх зобов'язаннях, у площину узгоджених зусиль багатьох секторів народного господарства на регіональному рівні. Слід врахувати, що досвід відокремлених зусиль системи охорони здоров'я з профілактики захворювань упродовж десяти років не демонструє своєї достатньої ефективності. Партнерство і реальна співпраця сектору охорони здоров'я та інших секторів економічної діяльності регіону повинні стати втіленням державної стратегії «здоров'я в усіх політиках», яке має відчувати безпосередньо кожен громадянин у своєму повсякденному житті.

Спільні міжсекторальні регіональні програми первинної профілактики хронічних захворювань, створені за участю представників різних секторів економічної діяльності територіальних громад, крім специфічних заходів, притаманних певному сектору, повинні передбачати також ініціативи з формування у населення розуміння здоров'я як невід'ємної та безальтернативної складової його життя, що супроводжує людину на кожному кроці життєдіяльності. Важливим є й виховання у населення активної індивідуальної позиції щодо здорової поведінки як одного із запобіжників захворювань та ознак загальної культури особистості. Ці завдання покладаються більшою мірою на заклади громадського здоров'я, охорони здоров'я, засоби масової інформації, заклади культури й спорту, громадські організації.

Українськими, крім розроблення стратегічних програм і планів їх виконання, є координація міжсекторальних завдань і заходів, посилення управлінських функцій регулярного моніторингу й аналізу міжсекторальних дій на рівні виконавчих органів державної влади з метою постійного збереження активної позиції зацікавлених інституцій щодо здоров'я громади, своєчасного реагування на факти невідповідностей, які завдають шкоди або становлять загрозу здоров'ю населення. Таким чином, первинна профілактика набуватиме свого комплексного, всеохоплювального змісту, з активною позицією контрольних органів щодо збереження й постійної підтримки проведення профілактичних заходів. При такому підході заходи первинної профілактики набуватимуть статусу обов'язкової, усвідомленої з боку відповідальних осіб складової діяльності регіональної влади.

Охоплення всього населення заходами первинної профілактики будуть спрямовані, зокрема, й на профілактику ОА колінного суглоба у здорових громадян як одного з тих значущих захворювань, що актуальні для значної кількості населення й негативно впливають на стан його здоров'я.

Вторинна й третинна профілактика ОА колінного суглоба потребує спеціальних знань і компетентностей, тому вона здійснюється закладами охорони здоров'я.

Цільова вторинна профілактика ОА колінного суглоба є зоною відповідальності закладів первинної

медичної допомоги й складається з проведення скринінгу для раннього виявлення хвороби та формування груп ризику, до яких включають осіб, які палять, мають надмірну масу тіла, ожиріння, практикують низьку фізичну активність, мають травми коліна в анамнезі, а також інші захворювання, які можуть обтяжувати перебіг ОА – хвороби системи кровообігу, ЦД. Слід також включити в цю групу осіб працездатного віку, які займаються важкою фізичною працею або трудова діяльність яких пов'язана з положенням стоячи й триває більше ніж 5–10 років, навіть якщо вона не супроводжувалася травмами та відбувається з дотриманням усіх засобів професійної безпеки.

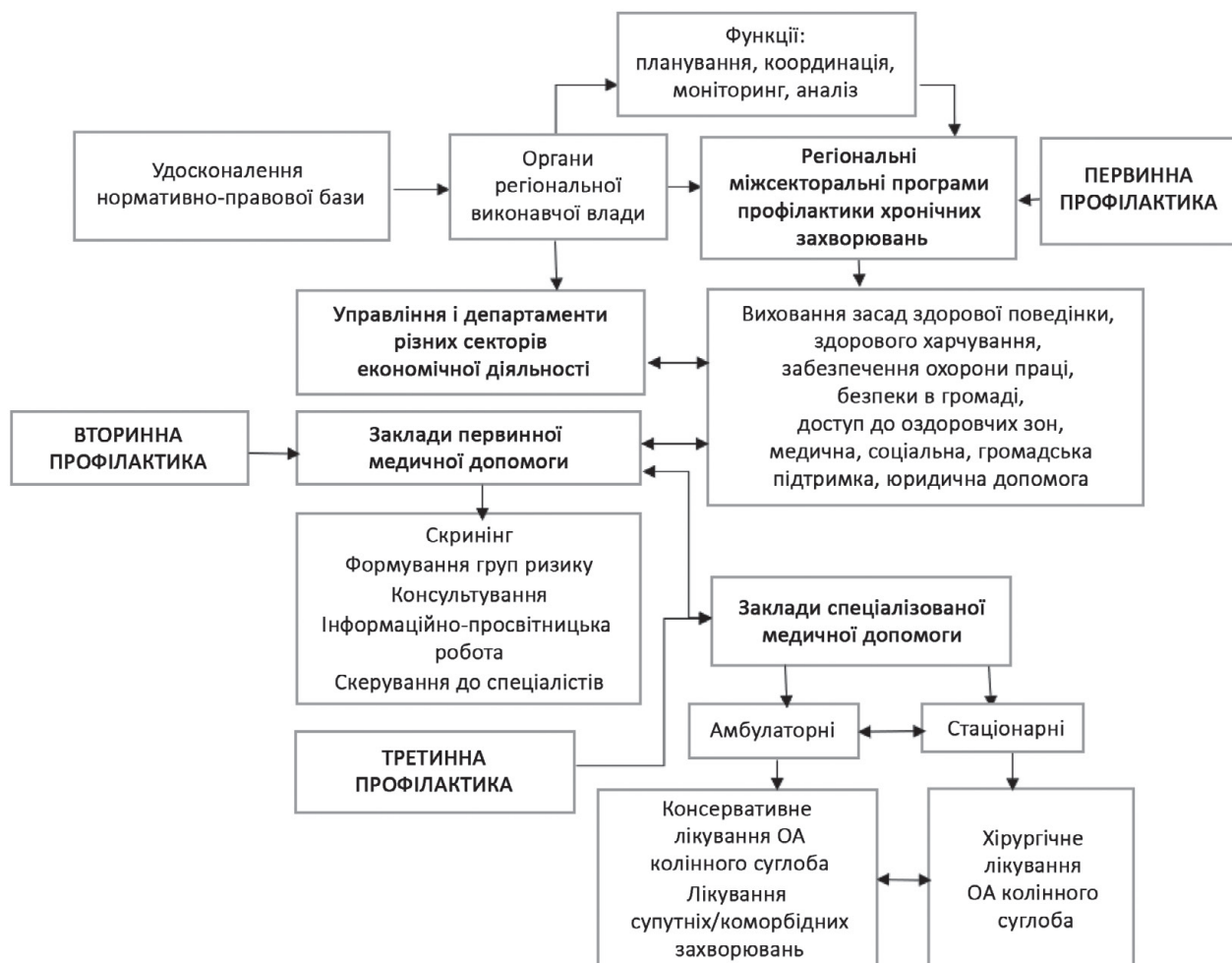
Лікар загальної практики – сімейної медицини (ЛЗП-СМ) здійснює консультування осіб групи ризику та інформаційно-просвітницьку діяльність, спрямовану на нормалізацію маси тіла й фізичної активності, навчання самоконтролю своєї харчової поведінки, а також направлення до спеціалістів: лікарів-дієтологів, лікарів фізичної терапії, які можуть надати професійну допомогу пацієнтам, а саме запропонувати цілеспрямовані індивідуальні й групові програми навчання з метою зменшення маси тіла та досягнення біомеханічного розвантаження великих суглобів.

У разі перших клінічних проявів захворювання ЛЗП-СМ має скерувати пацієнта до лікаря-ортопеда-травматолога, який розпочне третинну профілактику. Він проводить обстеження, призначає консервативну терапію й здійснює реабілітаційні заходи з метою призупинення прогресування захворювання.

Надалі спостереження пацієнта здійснюється су-місно ЛЗП-СМ і лікарем-ортопедом-травматологом, а також (за необхідності) іншими лікарями за індивідуальною програмою. Проводяться повторні курси консервативного лікування, й одночасно, за потреби, продовжуються корекція маси тіла, усунення професійних факторів ризику, лікування супутніх захворювань, лікувальна фізкультура, призначаються допоміжні засоби, встановлення брекетів або спеціальних пристроїв для розвантаження колінного суглоба.

При постійному прогресуванні хвороби та за наявності показань до хірургічного лікування проводиться заміна суглоба в стаціонарних умовах, призначаються програми ранньої реабілітації, у підгострий період і в домашніх умовах, з використанням допоміжних засобів або спеціальних пристроїв за потреби.

Схематично концептуальну модель профілактики ОА колінного суглоба наведено на рисунку.



Концептуальна функціонально-організаційна модель первинної, вторинної й третинної профілактики ОА колінного суглоба

Запропонована авторська модель передбачає кардинальну зміну організаційних підходів до первинної профілактики хронічних хвороб у вітчизняній охороні здоров'я – зміщення технологій первинної профілактики лише із закладів охорони здоров'я на рівень міжсекторальної взаємодії в межах регіону. Таким чином, первинна профілактика захворювань набуває дійсно комплексного характеру, а запропонований підхід наголошує на тому, що громадське здоров'я має бути під пильною увагою всього суспільства. Запропонована складова моделі може бути фінансово підтримана коштами територіальної громади області.

Другий організаційний підхід полягає в тому, що планування комплексних заходів первинної профілактики хронічних захворювань має відбуватися з наступною координацією виконання планів, а також регулярними механізмами моніторингу та аналізу виконання запланованих заходів, що здійснюється органами регіональної виконавчої влади. При такому підході плани виконання міжсекторальної регіональної програми профілактики захворювань не залишаються формальними документами, а будуть дієвими вказівниками для покращення ситуації з громадським здоров'ям регіону в частині зменшення/усунення факторів ризику хронічних захворювань. Результати моніторингу й аналізу виконання планів спонукатимуть різні сектори економічної діяльності регіону до адекватного і своєчасного відгуку на проблеми, що впливають на громадське здоров'я.

Ці підходи мають національний характер, оскільки враховують несприятливу ситуацію з організацією первинної профілактики хронічних захворювань, що склалася в Україні. Високий рівень поширеності, захворюваності та інвалідності населення внаслідок цих хвороб протягом тривалого часу підтверджено загальнонаціональними дослідженнями [28].

Виконання завдань вторинної та третинної профілактики ОА колінного суглоба вимагає спеціальних знань від лікарів, а отже використання сучасних лікувально-діагностичних технологій, заснованих на клінічних рекомендаціях із високим рівнем наукових доказів.

Перед керівниками цих закладів постає завдання забезпечити дотримання зазначених технологій необхідними ресурсами, сприяти безперервному професійному розвитку персоналу, зокрема з питань профілактики, лікування, ранньої діагностики, реабілітації ОА колінного суглоба. Важливими є також налагодження наскрізних інформаційних систем для кращої взаємодії первинної й спеціалізованої медичної допомоги, організація міжпрофесійної співпраці та діяльності мультидисциплінарних команд, використання реабілітаційних технологій на всіх етапах лікування, зокрема телемедичних, інтеграції із соціальними службами.

Та частина моделі, яка стосується первинної профілактики захворювань, є універсальною і може бути використана в інших моделях профілактики будь-якої хронічної хвороби, з урахуванням особливостей додаткових факторів ризику, притаманних саме їй.

Такий комплексний всеохоплювальний підхід до розв'язання національної проблеми первинної, вторинної й третинної профілактики хронічних захворювань, зокрема ОА колінного суглоба, дозволить зберегти та вчасно відновити здоров'я багатьох громадян України.

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано та розроблено на концептуальному рівні функціонально-організаційну модель первинної, вторинної й третинної профілактики ОА колінного суглоба. Заходи первинної профілактики цієї хвороби входять до міжсекторальної регіональної програми первинної профілактики хронічних захворювань населення регіону, яка спрямована на профілактику факторів ризику, спільних для групи хронічних неінфекційних хвороб та ОА колінного суглоба.

2. Суттєвими відмінностями моделі слід вважати повне зміщення завдань і заходів первинної профілактики на рівень територіальної громади регіону, з долученням усіх секторів економічної діяльності до виконання міжсекторальної регіональної програми в частині впливу на соціальні, професійні, безпекові фактори ризику, фактори довкілля, забезпечення інформаційної підтримки населення з посиленням функцій координації, моніторингу й аналізу планів виконання програми органами регіональної виконавчої влади.

3. Вторинна і третинна профілактика ОА колінного суглоба належить до повноважень закладів охорони здоров'я, оскільки вимагає спеціальних знань. Заклади первинної медичної допомоги відповідають за вторинну, а заклади, які надають спеціалізовану медичну допомогу, – за третинну профілактику ОА колінного суглоба.

4. Лікарі та інші медичні працівники зобов'язані надавати пацієнтам з ОА колінного суглоба якісну медичну допомогу, що потребує дотримання ними клінічних рекомендацій високого рівня доказовості та постійного підвищення рівня знань і компетентностей, а від керівників цих закладів – відповідного забезпечення ресурсами, інформаційними технологіями, формування мультидисциплінарних команд, організації реабілітаційної допомоги та взаємодії із соціальними службами.

5. Запропонована модель надає можливість досягти втілення принципу «здоров'я в усіх політиках», а також підвищити рівень відповідальності територіальної громади за здоров'я її населення.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Гаврилович Віктор Ілліч – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 205-49-93. E-mail: viktordok17@gmail.com

ORCID: 0009-0001-7810-5633

Бідучак Анжела Степанівна – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (095) 884-82-83. E-mail: biduchak.anzhela@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-3475-1497

Information about the authors

Havrylovych Viktor I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, tel.: (044) 205-49-93. E-mail: viktordok17@gmail.com

ORCID: 0009-0001-7810-5633

Biduchak Anzhela S. – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; tel.: (095) 884-82-83. E-mail: biduchak.anzhela@bsmu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-3475-1497

ПОСИЛАННЯ

- Briggs AM, Woolf AD, Dreinhöfer K, Homb N, Hoy DG, Kopansky-Giles D, et al. Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2018;96(5):366-8. doi: 10.2471/BLT.17.204891.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Murray CJL. The Global Burden of Disease Study at 30 years. Nat Med. 2022;28(10):2019-26. doi: 10.1038/s41591-022-01990-1.
- Safiri S, Kolahi AA, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):819-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
- Safiri S, Kolahi AA, Cross M, Carson-Chahhoud K, Almasi-Hashiani A, Kaufman J, et al. Global, regional, and national burden of other musculoskeletal disorders 1990–2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. Rheumatology (Oxford). 2021;60(2):855-65. doi: 10.1093/rheumatology/keaa315.
- Georgiev T, Angelov AK. Modifiable risk factors in knee osteoarthritis: treatment implications. Rheumatol Int. 2019;39(7):1145-57. doi: 10.1007/s00296-019-04290-z.
- Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2023;37(2):101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836.
- Tong L, Yu H, Huang X, Shen J, Xiao G, Chen L, et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches. Bone Res. 2022;10(1):60. doi: 10.1038/s41413-022-00226-9.
- Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. Maturitas. 2020;139:6-11. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.018.
- Swastini NP, Ismunandar H, Wintoko R, Hadibrata E, Djausal AN. Risk Factors For Osteoarthritis. Med Prof J Lampung. 2022;12(1):49-54. doi: 10.53089/medula.v12i1.329.
- Dong Y, Yan Y, Zhou J, Zhou Q, Wei H. Evidence on risk factors for knee osteoarthritis in middle-older aged: a systematic review and meta analysis. J Orthop Surg Res. 2023;18(1):634. doi: 10.1186/s13018-023-04089-6.
- Whittaker JL, Losciale JM, Juhl CB, Thorlund JB, Lundberg M, Truong LK, et al. Risk factors for knee osteoarthritis after traumatic knee injury: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies for the OPTIKNEE Consensus. Br J Sports Med. 2022;56(24):1406-21. doi: 10.1136/bjsports-2022-105496.
- Molloy JM, Pendergrass TL, Lee IE, Chervak MC, Hauret KG, Rhon DI. Musculoskeletal Injuries and United States Army Readiness Part I: Overview of Injuries and their Strategic Impact. Mil Med. 2020;185(9-10):1461-71. doi: 10.1093/milmed/usaa027.
- Safiri S, Kolahi AA, Cross M, Hill C, Smith E, Carson-Chahhoud K, et al. Prevalence, deaths, and disability-adjusted life years due to musculoskeletal disorders for 195 countries and territories 1990–2017. Arthritis Rheumatol. 2021;73(4):702-14. doi: 10.1002/art.41571.
- Leifer VP, Katz JN, Losina E. The burden of OA-health services and economics. Osteoarthritis Cartil. 2022;30(1):10-16. doi: 10.1016/j.joca.2021.05.007.
- Kolesnichenko VA, Golka GG, Khanynk TYa, Veklich VM. Epidemiology of knee osteoarthritis. Bull Karazin Kharkiv National Uni. 2021;43:115-26. doi: 10.26565/2313-6693-2021-43-12.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Runhaar J, Bierma-Zeinstra SMA. The challenges in the primary prevention of osteoarthritis. Clin Geriatr Med. 2022;38(2):259-71. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.012.
- Roos E, Arden N. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2016;12:92-101. doi: 10.1038/nrrheum.2015.135.
- Whittaker JL, Runhaar J, Bierma-Zeinstra S, Roos EM. A lifespan approach to osteoarthritis prevention. Osteoarthritis Cartil. 2021;29(12):1638-53. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.015.
- Messier SP, Callahan LF, Losina E, Mihalko SL, Guermazi A, Ip E, et al. The osteoarthritis prevention study (TOPS) – A randomized controlled trial of diet and exercise to prevent Knee Osteoarthritis: Design and rationale. Osteoarthritis Cartil. 2023;31(1):100418. doi: 10.1016/j.joca.2023.100418.
- Mahmoudian A, Van Assche D, Herzog W, Luyten FP. Towards secondary prevention of early knee osteoarthritis. RMD Open. 2018;4(2):e000468. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000468.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On measures to prevent and reduce the use of tobacco products and their harmful effects on the health of the population [Internet]. 2005. Law No. 2899-IV; 2005 Sep 22. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2899-15#Text>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On Physical Culture and Sports [Internet]. 1993. Law No. 3808-XII; 1993 Dec 24. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3808-12#Text>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On the withdrawal of the draft Law of Ukraine on the Concept of State Policy to Prevent Harmful Consumption of Alcohol by the Population of Ukraine for the Period 2011–2020 [Internet]. 2012. Resolution No. 4665-VI; 2012 April 24. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4665-17#Text>.
- Verkhovna Rada of Ukraine. On the public health system [Internet]. 2022. Law No. 2573-IX; 2022 Sep 6. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-20#Text>.
- Cabinet of Ministers of Ukraine. On approval of the National Action Plan on Non-Communicable Diseases to Achieve the Global Sustainable Development Goals [Internet]. 2018. Resolution No. 530-r; 2018 July 26. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-2018-%D1%80#Text>.
- Ministry of Health of Ukraine, State Institution Ukrainian Institute of Strategic Studies. Annual report on the health status of the population of Ukraine and the sanitary and epidemiological situation 2017. Kyiv: Medinform; 2018. 458 p.

Стаття надійшла до редакції 10.04.2025. – Дата першого рішення 15.04.2025. – Стаття подана до друку 16.05.2025

Клінічне значення холестаза-асоційованої дисфункції печінки після інфаркту міокарда: роль коефіцієнта де Рітіса

Н. М. Терещенко, Ю. Ю. Ковальчук

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

Множинні дослідження спрямовані на вивчення чинників, що впливають на перебіг захворювання та прогноз у пацієнтів після гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Особливу увагу привертають холестаза-асоційовані зміни, які можуть сприяти формуванню порушень ліпідного обміну та зниженню ендотеліального резерву – важливих детермінант підвищеного серцево-судинного ризику.

Мета дослідження: визначити взаємозв'язок між показниками холестазу, коефіцієнтом де Рітіса (DR), метаболізмом ліпідів і кількістю клітин-попередників ендотеліоцитів (КПЕ) у пацієнтів після ГІМ протягом 1 року спостереження. Оцінити ефективність додавання урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) до стандартного лікування у пацієнтів із проявами холестаза.

Матеріали та методи. Обстежено 88 чоловіків після ГІМ, середній вік становив 57,5 року. Протягом 1 року спостереження проведено 3 візити для оцінювання перебігу захворювання з визначенням біохімічних показників (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза, гамма-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза, загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності, пропротеїнкінвертаза субтилізін/кексину типу 9 (PCSK9)) та кількості КПЕ до і після тесту з дозованим фізичним навантаженням. Розподіл за групами здійснювали залежно від коефіцієнта DR: до групи D увійшли пацієнти з $DR < 1$, до групи C – з $DR > 2$, до групи B – з $1 \leq DR \leq 2$.

Результати. Серед учасників дослідження у 47,7% спостерігалось підвищення АЛТ, з них 40% становили пацієнти групи D з клінічними й лабораторними ознаками холестаза та мали вищий рівень АЛТ під час 1-го візиту ($Me = 44,0$ ОД/л), що стабілізувався при подальших спостереженнях, імовірно, завдяки додаванню УДХК до стандартної терапії. Під час 2-го візиту в пацієнтів групи D відзначено зниження рівня ЗХС (з 4,6 до 3,3 ммоль/л; $p = 0,003$) та ХС-ЛПНЩ (з 2,6 до 1,54 ммоль/л; $p = 0,008$). У групі D під час 3-го візиту спостерігалось статистично значуще зниження КПЕ після фізичного навантаження (Me з 3618 до 2618 клітин/мл; $p = 0,05$), що свідчить про зниження ендотеліального резерву в цій групі. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем PCSK9 та кількістю КПЕ ($r = 0,36$; $p = 0,03$) і зворотний зв'язок між приростом КПЕ та ЗХС ($r = -0,24$; $p = 0,04$).

Висновки. Знижений коефіцієнт DR може слугувати індикатором холестаза-асоційованого ураження печінки після ГІМ та асоціюється з порушенням холестеринного обміну й зменшенням ендотеліального резерву. Додавання УДХК покращує ліпідний профіль і переносимість статинотерапії, сприяючи відновленню ендотеліальної функції. Таким чином, комплексний підхід у веденні пацієнтів після ГІМ є необхідним для формування сприятливого довгострокового прогнозу.

Ключові слова: інфаркт міокарда, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, холестаза, коефіцієнт де Рітіса, клітини-попередники ендотеліоцитів, кардіореабілітація.

Clinical significance of cholestasis-associated liver dysfunction after myocardial infarction: the role of the De Ritis ratio

N. M. Tereshchenko, Yu. Yu. Kovalchuk

Multiple studies have been conducted to investigate the factors that influence on the course of the disease and prognosis in patients after acute myocardial infarction (AMI). Particular attention is drawn to cholestasis-associated changes, which may contribute to the development of lipid metabolism disorders and a decrease in endothelial reserve – the important determinants of increased cardiovascular risk.

The objective: to determine the relationship between parameters of cholestasis, the De Ritis (DR) ratio, lipid metabolism, and the number of endothelial progenitor cells (EPCs) in patients after AMI during one year of follow-up. To evaluate the effectiveness of adding ursodeoxycholic acid (UDCA) to standard treatment in patients with manifestations of cholestasis.

Materials and methods. A total of 88 men after AMI were examined, with a mean age of 57.5 years. During one year of follow-up, three visits were performed to assess disease progression, including the determination of biochemical parameters (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase, total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and EPC count before and after a graded exercise test. Group distribution was performed according to the DR ratio: group D included patients with $DR < 1$, group C – with $DR > 2$, and group B – with $1 \leq DR \leq 2$.

Results. Among the study participants, elevated ALT was observed in 47.7%, of them 40% were patients from group D with clinical and laboratory signs of cholestasis, and they had higher ALT levels at the first visit ($Me = 44.0$ U/L), which stabilized during subsequent visits, presumably due to the addition of UDCA to standard therapy. At the second visit, patients in group D showed a decreased TC level (from 4.6 to 3.3 mmol/L; $p = 0.003$) and LDL-C level (from 2.6 to 1.54 mmol/L; $p = 0.008$). At the third visit, group D demonstrated a statistically significant reduction in EPC count after physical exercises (Me from 3618 to 2618 cells/mL; $p = 0.05$), indicating a decreased endothelial reserve in this group. A positive correlation was established between PCSK9 levels and EPC count ($r = 0.36$; $p = 0.03$), and an inverse correlation between EPC increase after exercise and TC ($r = -0.24$; $p = 0.04$).

Conclusions. A reduced DR ratio is a marker of cholestasis-associated liver dysfunction after AMI, and is associated with disturbances in cholesterol metabolism and impairment of endothelial reserve. The addition of UDCA improves the lipid profile and statin therapy tolerance, promoting the restoration of endothelial function. Comprehensive therapy after AMI is essential one to form a favorable long-term prognosis.

Keywords: myocardial infarction, dyslipidemia, endothelial dysfunction, cholestasis, De Ritis ratio, endothelial progenitor cells, cardiac rehabilitation.

В умовах сучасної клінічної практики особливого значення набуває комплексний підхід до реабілітації пацієнтів після гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Такий підхід передбачає вплив на ключові ланки патогенезу прогресування захворювання та включає модифікацію способу життя, оптимізацію медикаментозної терапії, а також корекцію супутніх патологічних станів [1]. Одним із провідних чинників, що визначають прогноз у цієї категорії хворих, є стан ліпідного обміну. Існує прямий зв'язок між зниженням рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та зменшенням кількості серйозних несприятливих серцево-судинних подій [2–6]. Зокрема, дослідження виявили пов'язане з кожним зниженням рівня ЛПНЩ на 1 ммоль/л відносного ризику серцево-судинних захворювань на 19% [7]. Крім того, спостерігалось зниження рівня смертності, пов'язаної з покращенням контролем ЛПНЩ, без додаткових витрат на охорону здоров'я [8]. Гіполіпідемічна терапія (згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), 2023), включаючи статини, езетиміб тощо, є основними стратегіями вторинної профілактики після ГІМ [9].

Особливу увагу науковців привертає вторинна дисліпідемія, яка формується під впливом низки метаболічних і гепатобіліарних розладів, зокрема холестаза. При холестатичних станах відбувається підвищення рівнів ЛПНЩ, зростання концентрації атипових часток – ліпопротеїдів X (Lp-X), унаслідок порушення екскреції жовчних кислот і холестерину в печінці, що призводить до накопичення останнього в системному кровоотоку. Такі порушення ліпідного обміну можуть бути маркером патології печінки, а з іншого боку, дисфункція печінки може супроводжуватися підвищенням концентрації ліпопротеїдів [10–12]. Вкрай важливо, у пацієнтів після ГІМ виявляти холестатичні порушення печінки, які тим чи іншим чином будуть впливати на ефективність стандартної терапії:

- 1) при застосуванні високодозової статинотерапії в пацієнтів після ГІМ важливо звернути увагу на погіршення печінкового метаболізму статинів при холестатичних явищах унаслідок порушення виведення препаратів цієї групи у складі жовчі [14];
- 2) у випадку гіперхолестеринемії, пов'язаної з Lp-X, терапія статинами недостатньо знижує рівень холестерину, оскільки Lp-X не підлягає печінковому кліренсу, опосередкованому рецептором ЛПНЩ [15];

- 3) при холестазі в основі терапії лежить не тільки ескалація дози гіполіпідемічних препаратів, а також корекція холестатичних явищ.

Отже, патерн дисліпідемії та холестаза ще більше обтяжує перебіг серцево-судинних захворювань у пацієнтів після ГІМ та сприяє прогресуванню ендотеліальної дисфункції, оскільки супроводжується зниженням дієвості гіполіпідемічної стандартної терапії [13, 14].

Тому доцільно застосовувати ретельний моніторинг холестатичних порушень (коефіцієнт де Рітиса (DR)) та розглянути додаткові терапевтичні стратегії, зокрема призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Застосування препаратів УДХК у пацієнтів із метаболічними порушеннями є патогенетично обґрунтованим завдяки основним механізмам дії: 1) антихолестатичній, що сприяє виведенню продуктів метаболізму з жовчю; 2) цитопротективній (унаслідок гідрофільності покращує гнучкість фосфоліпідного шару мембрани гепатоцитів, відновлює структуру клітин та захищає їх від ушкодження); 3) імуномодулювальній. Вплив УДХК на обмін холестерину дає змогу розглядати можливість її застосування для корекції ліпідних порушень у таких хворих. Пацієнтам після коронарної події, коли призначають високі дози статинів для стабілізації фіброзної капсули атеросклеротичної бляшки та корекції ліпідного спектра крові з огляду на негативний вплив статинів на печінку та з метою профілактики холестатичного фіброзу печінки можна призначати препарати УДХК. Як третинна жовчна кислота, УДХК стимулює синтез жовчних кислот шляхом зниження рівня циркулюючого фактора росту фібробластів 19 та пригнічення активації фарнезоїдного X-рецептора, що призводить до індукції холестерин-7 α -гідроксилази – ключового ферменту в синтезі жовчної кислоти *de novo*, що опосередковує перетворення холестерину в жовчні кислоти. Зміни в утворенні жовчних кислот та холестерину під час вживання УДХК супроводжуються активацією основного ферменту синтезу холестерину – 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази. Під впливом УДХК підвищується активність стеароїл-КоА-десатурази у вісцеральній білій жировій тканині. Згідно з дослідженнями, проведеними у 2019 р., УДХК покращує ліпідний обмін шляхом регуляції активності сигнального шляху АКТ / mTOR (Protein Kinase B / Mammalian Target Of Rapamycin), знижує синтез холестерину, зменшує фракційну швидкість синтезу холестерину та тригліцеридів. Доведено,

що застосування УДХК супроводжується зниженням рівня загального холестерину (ЗХС) та холестерину ЛПНП (ХС-ЛПНП) [16].

Водночас, поряд із впливом УДХК на ліпідний обмін та механізми холестаза, важливим залишається й оцінювання ступеня гепатоцелюлярного ушкодження. Одним із доступних маркерів таких змін є коефіцієнт DR – співвідношення рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ) до рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), який виявився сильним і незалежним предиктором смертності після ГІМ у довгостроковій перспективі [17]. Хоча коефіцієнт DR не є прямою ознакою холестаза, зниження показника відбувається при ураженні печінки (зокрема при холестатичних явищах, що призводять до пошкодження печінкових клітин). За даними літератури, діапазон нормальних значень цього показника становить від 0,9 до 1,75. У разі холестаза показник АЛТ часто підвищений більше, ніж АСТ, що призводить до зниження коефіцієнта DR, тоді як підвищення > 2 свідчить про ураження серцевого м'язу. Для обрання правильної діагностичної тактики цей показник слід аналізувати разом з іншими параметрами, такими як білірубін, лужна фосфатаза та гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) [18]. Оскільки спостерігається переважне збільшення досліджень біомаркерів у сфері серцево-судинних захворювань із різною якістю та сумнівною клінічною узгодженістю, оцінювання нових біомаркерів має відповідати суворим правилам і нормам. Особливо в епоху персоналізованої медицини роль біомаркерів, які можна легко оцінити, є надзвичайно важливою для виявлення пацієнтів із групою ризику великих серцево-судинних подій після ГІМ. Як стандартно доступне значення в клінічній практиці, коефіцієнт DR можна легко використовувати для стратифікації ризику з метою забезпечення персоналізованого підходу до лікування та посиленої вторинної профілактики.

У клінічних та експериментальних дослідженнях було доведено, що порушення функції печінки може впливати на прогресування ендотеліальної дисфункції внаслідок збільшення синтезу прозапальних цитокінів, що, своєю чергою, призводить до погіршення регенерації ендотелію унаслідок змін кількості та функціональної здатності клітин-попередників ендотеліоцитів (КПЕ) [19]. Саме кількість КПЕ у периферичній крові, згідно з даними попередньо опублікованих досліджень, характеризувала резервні можливості відновлення ендотеліального моношару, і як наслідок – перебіг серцево-судинних захворювань та ризику повторних серцево-судинних подій.

Вивчення взаємозв'язків між коефіцієнтом DR, показниками холестаза, ліпідним профілем та кількістю КПЕ є необхідним для оптимізації вторинної профілактики й персоналізації терапії, зокрема щодо доцільності застосування УДХК у пацієнтів на тлі перенесеного ГІМ із супутніми холестатичними розладами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Кількісні дані наведено у вигляді медіани (Me) та міжквартильного інтервалу (Interquartile Range) (25-й та 75-й перцентилі – Q1 та Q3). Якісні дані подано як частоти (%) з 95% довірчими інтервалами ($p \pm 95\%$ ДІ).

Обстежено 88 чоловіків після ГІМ, середній вік становив 57,5 року (49; 64). Критеріями виключення були: фракція викиду лівого шлуночка менше ніж 35%, велика аневризма з тромбоутворенням, перенесене гостре порушення мозкового кровообігу, онкологічні захворювання в анамнезі, патологія суглобів, тяжкі порушення ритму та провідності, а також повторний інфаркт міокарда. З дослідження також були виключені пацієнти з гепатитами різної етіології, проявами жовтяниці чи обструкцією жовчовивідних шляхів. Інфаркт міокарда із зубцем Q розвинувся у 82% пацієнтів, інфаркт міокарда без зубця Q – у 18%. Серед коморбідних станів у 86 з 88 (98%) пацієнтів була артеріальна гіпертензія з максимальним значенням систолічного артеріального тиску 160 мм рт. ст. (160; 170), у 23 пацієнтів (26,1%) – цукровий діабет 2-го типу. Серцева недостатність стадії В (І) була діагнована у 24 (27,3%) пацієнтів, стадії С (II-A) – у 64 (72,7%). Індекс маси тіла (ІМТ) становив у середньому 28,3 кг/м² (25,3; 31,1), у 26% відзначено ожиріння I ступеня з ІМТ > 30 кг/м². Серед обстежених 61 (69,3%) пацієнт курих.

Дослідження проводили у три етапи: 1-й візит – включення пацієнтів у дослідження, при виписуванні зі стаціонару після ГІМ, 2-й візит – через 3–6 міс., 3-й візит – через 1 рік спостереження. Під час кожного обстеження було проведено визначення біохімічних показників: АЛТ, АСТ, ЗХС, ХС-ЛПНП, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), тест із дозованим фізичним навантаженням (ТДФН) із забором крові до та після ТДФН із визначенням кількості КПЕ у сироватці крові (клітин (кл)/мл), а також рівня пропротеїнкконвертази субтилізин/кексину типу 9 (PCSK9) (нг/мл). Під час 1-го обстеження діагностику холестаза проводили з урахуванням біохімічних показників (АЛТ, АСТ та їх співвідношення – коефіцієнт DR, лужна фосфатаза, ГГТ, загальний білірубін та його фракції), а також дані візуалізації (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини).

За коефіцієнтом DR пацієнти були поділені на групи: група С ($n = 25$) – з індексом більше ніж 2 ($Me = 3,49$ (2,65; 4,74)), що свідчить про процес, пов'язаний із руйнуванням кардіоміоцитів. До групи D ($n = 35$) увійшли хворі з коефіцієнтом DR менше ніж 1 ($Me = 0,71$ (0,55; 0,90)), який може вказувати на пошкодження гепатоцитів переважно внаслідок холестаза. До групи В ($n = 28$) – хворі з коефіцієнтом DR від 1 до 2 ($Me = 1,24$ (1,05; 1,40)) – варіант умовної норми. Пацієнти групи D скаржилися на нічний свербіж, загальну слабкість, втомлюваність, зміни кольору сечі, диспепсичні явища, що включали здуття живота, втрату апетиту, важкість у правому підребер'ї, гіркий присмак у роті. Також у групі D спостерігалися підвищені рівні лужної фосфатази, ГГТ, АЛТ. Усі пацієнти, що включені в дослідження, приймали стандартну терапію згідно з рекомендаціями ESC 2023 стосовно менеджменту гострих коронарних синдромів, що включала високодозову статинотерапію (розувастатин 40 мг), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, бета-адреноблокатори, подвійну антитромбоцитарну терапію. Пацієнти групи D додатково

Показники АЛТ у групах залежно від коефіцієнта DR

Показник		Візит	Група С DR > 2 n = 25	Група D DR < 1 n = 35	Група В 1 ≤ DR ≤ 2 n = 28	р С/Д	р С/В	р Д/В
АЛТ	Q1	1-й	29,000	29,000	22,000	0,05*	0,19	0,01*
	Me		36,500	44,000	30,000			
	Q3		55,000	65,000	48,000			
	Q1	2-й	16,75	21,00	20,50	0,72	0,43	0,18
	Me		31,00	33,00	25,00			
	Q3		50,25	41,75	29,50			
	Q1	3-й	15,25	20,00	20,00	0,65	0,31	0,80
	Me		27,00	28,00	28,00			
	Q3		32,75	39,00	35,00			

Примітки: DR – коефіцієнт де Рітца; * – $p \leq 0,05$.

приймали УДХК в індивідуальних дозах (10–15 мг/кг), що зазначені в офіційній інструкції препарату, протягом 3 міс.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS Statistics 23 (trial version). Розподіл змінних перевіряли на нормальність за допомогою критерію Колмогорова – Смірнова. Різницю між групами оцінювали за допомогою U-тесту Манна – Уїтні, а динаміку всередині груп – за допомогою W-тесту Вілкоксона. Відмінності за частотою подій між групами визначали за допомогою χ^2 -критерію Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Медіана показника АЛТ в усіх трьох групах становила 40 ОД/л (28,5; 61), ЗХС відповідно досягав 4,45 ммоль/л (3,6; 5,4), ХС-ЛПНЩ перебували на рівні 2,42 ммоль/л (1,69; 3,28). Підвищення АЛТ вище норми спостерігалось в 47,7% пацієнтів, з них 40% становили пацієнти групи D з клінічними та лабораторними ознаками холестазу (табл. 1).

Відповідно до даних табл. 1, у групі D при 1-му дослідженні спостерігався значуще вищий рівень АЛТ (Me = 44,0 ОД/л (29,0; 65,0)) порівняно з групою В

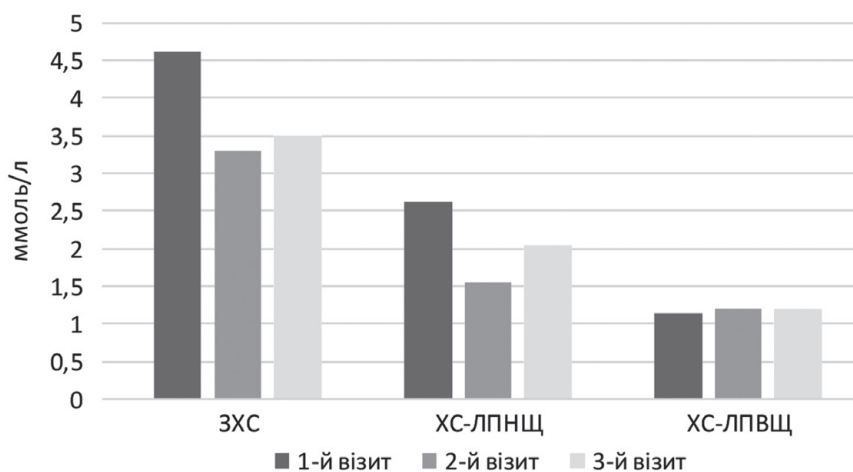
(Me = 30,0 ОД/л (22,0; 48,0), $p = 0,01$) та групою С (Me = 36,5 ОД/л (29,0; 55,0), $p = 0,05$). Водночас порівняння між групами С та В не продемонструвало статистично значущої різниці в показниках, $p = 0,19$.

Під час 2-го обстеження відбулося статистично значуще зниження рівня АЛТ у групі D: медіана показника знизилася з 44,0 ОД/л (29,0; 65,0) до 33,0 ОД/л (21,0; 41,8). Оскільки відбулася нормалізація показника в групі D, статистично значуща різниця між групами не спостерігалася ($p > 0,05$). Подальше зниження показника АЛТ у групі D до Me = 28,0 ОД/л (20,0; 39,0) спостерігалось під час 3-го візиту, що відповідало референтним значенням.

Нормалізація рівнів АЛТ у групі D під час 2-го та 3-го візитів може бути пов'язана з введенням УДХК до схеми лікування, що підтверджує гепатопротекторний ефект препарату та доцільність його застосування у пацієнтів з ознаками печінкової дисфункції на тлі холестазу.

Ми проаналізували річну динаміку ліпідного спектра у пацієнтів групи D та отримали дані, наведені на рисунку.

Під час 2-го візиту у групі D спостерігалось статистично значуще зниження рівня ЗХС з Me = 4,6 ммоль/л (3,55; 5,95) до Me = 3,3 ммоль/л (3,1; 3,7), $p = 0,003$. Такі



Динаміка показників ліпідного спектра групи D протягом річного спостереження

Примітки: ЗХС – загальний холестерин; ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності.

Показники КПЕ/мл залежно від коефіцієнта DR до та після ТДФН під час трьох візитів

Група	1-й візит			W P	2-й візит			W P	3-й візит			W P
	До ТДФН	Після ТДФН			До ТДФН	Після ТДФН			До ТДФН	Після ТДФН		
С DR > 2 n = 25	Q1	1677	2360	0,78 0,43	1315	2305	2,19 0,03*		2416	1668	0,94 0,35	
	Me	2559	3086		2030	2882			2699	2716		
	Q3	3485	3674		2666	4137			3939	3914		
В 1 ≤ DR ≤ 2 n = 28	Q1	1774	1936	1,05 0,29	2116	1953	2,04 0,04*		1463	1546	0,53 0,59	
	Me	3333	3409		3829	2328			2250	2525		
	Q3	4597	4292		4443	3447			3301	3275		
D DR < 1 n = 35	Q1	2057	2280	0,46 0,65	1721	2187	1,49 0,14		1967	1903	1,92 0,05*	
	Me	3092	2956		2667	3141			3618	2618		
	Q3	4484	5425		4381	4464			4707	3562		

Примітки: W – критерій Вілкоксона; DR – коефіцієнт де Рітиса; * – $p < 0,05$, ТДФН – тест із дозованим фізичним навантаженням.

ж зміни спостерігаються при аналізі рівня ХС-ЛПНЩ, що статистично значуще знизився з Me = 2,6 ммоль/л (1,63; 3,46) до Me = 1,54 ммоль/л (1,3; 2,01), $p = 0,008$. Підвищення рівня ХС-ЛПВЩ з Me = 1,13 ммоль/л (0,94; 1,5) до Me = 1,2 ммоль/л (0,96; 1,34) зафіксовано на рівні тенденції під час 2-го та 3-го візитів. Під час 3-го візиту спостерігається тенденція до підвищення як ЗХС, так і ХС-ЛПНЩ порівняно з обстеженням під час 2-го візиту, що може бути пов'язано зі зменшенням частки пацієнтів, які регулярно приймають статини з 75% до 70% протягом року внаслідок упередженого ставлення до цієї групи препаратів. Це свідчить про необхідність посилення контролю за рівнем ЗХС та ХС-ЛПНЩ після 6-місячного періоду спостереження, а також про потребу в роз'яснювальній роботі щодо безпечності та дієвості статинотерапії, а також розв'язання проблеми холестазу (призначення УДХК).

Було проаналізовано річну динаміку реакції КПЕ на фізичне навантаження в окремих групах (табл. 2).

Під час аналізу динаміки кількості КПЕ під час трьох візитів залежно від коефіцієнта DR були виявлені деякі відмінності в результатах. У пацієнтів групи С спостерігалось значуще зростання кількості КПЕ з Me = 2030 кл/мл (1315; 2666) до Me = 2882 кл/мл (2305; 4137) під час 2-го візиту, $W = 2,19$; $p = 0,03$, на відміну від 1-го ($W = 0,78$; $p = 0,43$) та 3-го ($W = 0,94$; $p = 0,35$) візитів, де значущої різниці між показниками до та після фізичного навантаження не було виявлено. Зростання КПЕ у відповідь на фізичне навантаження може характеризувати збереження ендотеліального резерву. У групі В реакція на фізичне навантаження була різноспрямованою. Під час 2-го візиту зафіксовано статистично значуще зниження КПЕ після навантаження з 3829 кл/мл до 2328 кл/мл, $W = 2,04$; $p = 0,04$, тоді як при 1-му та 3-му візитах достовірних змін не виявлено, $p > 0,05$. У пацієнтів групи D було зафіксовано статистично значуще зниження КПЕ після фізичного

навантаження під час 3-го візиту: медіана знизилася з 3618 кл/мл (1967; 4707) до 2618 кл/мл (1903; 3562); $W = 1,92$; $p = 0,05$. Це може свідчити про зменшення регенераторної здатності ендотелію в довгостроковій перспективі, та, відповідно, характеризує ступінь ендотеліальної дисфункції.

Виявлено статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між кількістю КПЕ/мл та рівнем PCSK9 ($r = 0,36$, $p = 0,03$). Зворотний кореляційний зв'язок також встановлено між приростом КПЕ та рівнем ЗХС ($r = -0,24$, $p = 0,04$). Це підтверджує доцільність подальшого спостереження за пацієнтами з низьким коефіцієнтом DR, а також необхідність вивчення додаткових підходів до корекції факторів ризику у пацієнтів цієї групи.

Дослідження Ji Ma, Haruko Iida та співавт. [20] надають докази того, що УДХК пригнічує вироблення ендотеліну-1 в ендотеліальних клітинах людини. Отже, додавання до терапії УДХК може запобігти розвитку кількох патогенетичних процесів завдяки покращенню ендотеліальної функції.

ВИСНОВКИ

Наше дослідження продемонструвало важливість визначення коефіцієнта DR у пацієнтів після ГІМ як маркера холестаз-асоційованої дисфункції печінки. Низькі значення цього індексу асоційовані з порушенням ліпідного обміну та погіршенням ендотеліального резерву. Додавання до терапії УДХК у пацієнтів з ознаками холестатичних явищ, які перенесли гостру коронарну подію, сприяє покращенню показників ліпідного профілю, збільшенню переносимості супутньої терапії статинами та покращенню ендотеліальної функції. Комплексний підхід до медикаментозної терапії пацієнтів після ГІМ у контексті вторинної профілактики є ключовим для поліпшення якості життя, прихильності до призначеної терапії і як наслідок – прогнозу таких пацієнтів.

Відомості про авторів

Терещенко Наталія Михайлівна – ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. E-mail: cardio_rehab@ukr.net
ORCID: 0000-0002-3545-725X

Ковальчук Юлія Юріївна – ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ. E-mail: Yulia_rom@ukr.net
ORCID: 0009-0002-5723-3414

Information about the authors

Tereshchenko Nataliia M. – SI “National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: cardio_rehab@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-3545-725X

Kovalchuk Yuliia Yu. – SI “National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: Yulia_rom@ukr.net*
ORCID: 0009-0002-5723-3414

ПОСИЛАННЯ

- Aleksova A, Fluca AL, Beltrami AP, Dozio E, Sinagra G, Marketou M, et al. Part 1 – Cardiac rehabilitation after an acute myocardial infarction: Four phases of the programme – Where do we stand? *J Clin Med.* 2025;14(4):1117. doi: 10.3390/jcm14041117.
- Wazir M, Olanrewaju OA, Yahya M, Kumari J, Kumar N, Singh J, et al. Lipid disorders and cardiovascular risk: A comprehensive analysis of current perspectives. *Cureus.* 2023;15(12):e51395. doi: 10.7759/cureus.51395.
- Wright RS, Murphy J. PROVE-IT to IMPROVE-IT: Why LDL-C goals still matter in post-ACS patients. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):362-4. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.016.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and Cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(12):1289-97. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
- Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: A Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2021;42(3):243-52. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1011.
- Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):36-49. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2.
- Tran DT, Palfrey D, Lo TKT, Welsh R. Outcome and Cost of optimal control of dyslipidemia in adults with high risk for cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2021;37(1):66-76. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.022.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
- Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2021;50:101238. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101238.
- Pelusi S, Macchi C, Malvestiti F, Margarita S, De Matteis I, Periti G, et al. Interplay among lipoprotein(a), hepatic and vascular damage in individuals with metabolic dysfunction. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):447. doi: 10.1186/s12933-025-03004-z.
- Li H, Yu XH, Ou X, Ouyang XP, Tang CK. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Prog Lipid Res.* 2021;83:101109. doi: 10.1016/j.plipres.2021.101109.
- Arguello G, Balboa E, Arrese M, Zanlungo S. Recent insights on the role of cholesterol in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(9):1765-78. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.05.015.
- Vuppalanchi R, Chalasani N. Statins for hyperlipidemia in patients with chronic liver disease: are they safe? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(7):838-9. doi: 10.1016/j.cgh.2006.04.020.
- Kalra DK, Shotwell M, Garg A, Duell PB, Wilson DP, Martin SS, et al. Lipoprotein X – Pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Lipidol.* 2025;19(4):759-74. doi: 10.1016/j.jacl.2025.05.015.
- Hu J, Hong W, Yao KN, Zhu XH, Chen ZY, Ye L. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J Gastroenterol.* 2019;25(12):1492-501. doi: 10.3748/wjg.v25.i12.1492.
- Greco S, Campigotto M, D'Amuri A, Fabbri N, Passaro A. Dyslipidemia, Cholangitis and Fatty Liver Disease: The close underexplored relationship: A narrative review. *J Clin Med.* 2024;13(9):2714. doi: 10.3390/jcm13092714.
- Shaikh SM, Varma A, Kumar S, Acharya S, Patil R. Navigating Disease Management: A Comprehensive Review of the De Ritis Ratio in Clinical Medicine. *Cureus.* 2024;16(7):e64447. doi: 10.7759/cureus.64447.
- Józkowiak M, Niebora J, Domagala D, Data K, Partyńska A, Kulus M, et al. New insights into endothelial cell physiology and pathophysiology. *Biomed Pharmacother.* 2025;190:118415. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118415.
- Ma J, Iida H, Jo T, Takano H, Oonuma H, Morita T, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits endothelin-1 production in human vascular endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 2004;505(1-3):67-74. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.10.042.

Стаття надійшла до редакції 22.10.2025. – Дата першого рішення 27.10.2025. – Стаття подана до друку 08.10.2025

РЕКОМЕНДАЦІЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ШІ

Видавництво «Професіонал-Івент», видавець журналу «Сімейна медицина. Європейські практики» прагне відповідати сучасним підходам та враховувати у своїй діяльності новітні тренди та інноваційні технології. Зростання популярності інструментів генеративного штучного інтелекту та технологій на основі штучного інтелекту (ШІ), які, як очікується, дедалі частіше використовуватимуть творці контенту (автори, науковці), потребує чіткої політики та правил їхнього використання. З цією метою видавництво впроваджує політику ШІ для своїх журналів.

Ця політика базується на засадах загальної політики Elsevier та пропонує дотримання наступних правил, спрямованих на забезпечення більшої прозорості та надання відповідних рекомендацій авторам, рецензентам, редакторам та читачам.

Видавництво «Професіонал-Івент» підтримує принципи відповідального використання штучного інтелекту RELX. Зверніть увагу, що ця політика стосується лише процесу написання, а не використання інструментів ШІ для аналізу та отримання висновків з даних як частини дослідницького процесу.

ДЛЯ АВТОРІВ

1. Автори можуть використовувати ШІ в процесі написання статей, що подаються до журналів Видавництва, з метою покращення читабельності та якості мови.

2. Автори повинні ретельно переглядати та остаточно редагувати результат, отриманий після використання ШІ, оскільки він може містити помилки, включно з упередженістю. Автори несуть остаточною відповідальність за зміст роботи.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах факт використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Заява про використання цих технологій сприяє прозорості та довірі між авторами, читачами, рецензентами та редакторами, а також забезпечує дотримання умов використання відповідних інструментів чи технологій.

4. Автори не повинні вказувати технології ШІ в якості авторів чи співавторів, а також посилатися на ШІ, як на автора. Кожен (спів) автор несе відповідальність за належне інформування редакції журналів Видавництва.

5. Автори також несуть відповідальність за те, що робота є оригінальною та не порушує прав третіх осіб. Вони повинні ознайомитися політикою щодо етики публікацій перед поданням.

6. Автори не повинні використовувати ШІ для створення або зміни зображень у поданих рукописах. Єдиним винятком є випадок, коли використання ШІ є частиною дизайну дослідження або методів дослідження (наприклад, у підходах до візуалізації за допомогою ШІ для створення або інтерпретації основних дослідницьких даних, наприклад, у галузі біомедичної візуалізації). Таке використання має бути описано відповідним чином у розділі методів. Це повинно включати пояснення того, як інструменти ШІ використовувалися в процесі створення або зміни зображення, а також назву моделі або інструменту, номер версії та розширення, а також виробника.

7. Автори повинні дотримуватися конкретних правил використання програмного забезпечення ШІ та забезпечувати правильну атрибуцію контенту. Де це можливо, редакція може запросити у автора/авторів надати попередньо скориговані за допомогою ШІ версії зображень та/або необроблені зображення, використані для створення остаточних поданих версій, для редакційної оцінки.

ДЛЯ РЕЦЕНЗЕНТІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ, у процесі рецензування.

1. Рецензенти мають дотримуватися конфіденційності. Рецензенти не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити

права на конфіденційність даних. Ця вимога конфіденційності поширюється і на звіт рецензента, оскільки він може містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини рецензенти не повинні завантажувати свій звіт рецензента в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

2. Рецензування наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися для наукового рецензування статті, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для рецензування, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису.

3. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі.

4. Рецензент несе повну відповідальність за зміст звіту про рецензування.

ДЛЯ РЕДАКТОРІВ

Видавництво «Професіонал-Івент» рекомендує редколегіям своїх журналів дотримуватися наступних правил щодо використання ШІ у редакційному процесі.

1. Поданий рукопис має розглядатися як конфіденційний документ. Редактори не повинні завантажувати поданий рукопис або будь-яку його частину в інструменти ШІ, оскільки це може порушити конфіденційність авторів та авторське право, а також, якщо стаття містить особисту інформацію, може порушити права на конфіденційність даних.

2. Ця вимога конфіденційності поширюється на всі повідомлення щодо рукопису, включаючи будь-які листи з повідомленнями або рішеннями, оскільки вони можуть містити конфіденційну інформацію про рукопис та/або авторів. З цієї причини редактори не повинні завантажувати свої листи в інструмент ШІ, навіть якщо це зроблено лише з метою покращення мови та читабельності.

3. Управління редакційною оцінкою наукового рукопису передбачає відповідальність, яку можна покласти лише на людей. Інструменти ШІ не повинні використовуватися редакторами для допомоги в процесі оцінювання або ухвалення рішень щодо рукопису, оскільки критичне мислення та оригінальна оцінка, необхідні для цієї роботи, виходять за рамки цієї технології, і існує ризик того, що ця технологія призведе до неправильних, неповних або упереджених висновків щодо рукопису. Редактор несе відповідальність за редакційний процес, остаточне рішення та його повідомлення авторам.

4. Автори повинні розкрити у своїх рукописах використання технологій, що підтримуються ШІ, і відповідна заява має бути розміщена в опублікованій роботі. Якщо редактор підозрює, що автор або рецензент порушив наші політики щодо ШІ, він повинен повідомити про це видавця.

Use of esmolol to treat postoperative arterial hypertension in patients with ischemic heart disease

S. Musayev

EGE Hospital, Baku, Azerbaijan

The objective: to evaluation of the efficacy and safety of β -adrenoblocker esmolol to treat postoperative arterial hypertension (PAH) in patients with ischemic heart disease.

Materials and methods. The study included 30 patients (45–78 years, mean age – 60.5 ± 17.3 years) who underwent coronary artery bypass grafting surgery with continuous blood purification. PAH developed during the first post-operative hours, and all patients were ventilated under sedation with a RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) score 2–4. All patients had arterial hypertension and were on constant antihypertensive therapy. Esmolol was administered intravenously as a bolus push 20 mg within a minute. When required, injection was repeated in 5 minutes until full required effect. For intraoperative treatment of hypertension 80 mg bolus within 30 seconds was injected followed by 150 mg/kg/min infusion when required. Postoperative dosage was administered similarly.

Results. Esmolol treatment was efficient in 82.6% of cases. Most often, the target level of arterial pressure was achieved at doses of 40 and 60 mg in 20% and 36.7% of cases, respectively. Antihypertensive effect maintained within 24 hours after injection. Esmolol caused moderate reduction of heart rate (by 4–7%), making it possible to use in case of hypertension without tachycardia. The drug was well tolerated and demonstrated a favorable safety profile with no side observed effects.

Conclusions. Use of esmolol demonstrated high efficacy and safety in management of PAH in cardiac surgery patients.

Keywords: postoperative arterial hypertension, ischemic heart disease, esmolol.

Застосування есмололу для лікування післяопераційної артеріальної гіпертензії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

S. Musayev

Мета дослідження: оцінити ефективність і безпечність β -адреноблокатора есмололу для лікування післяопераційної артеріальної гіпертензії (ПАГ) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи. У дослідження включено 30 пацієнтів (віком 45–78 років, середній вік – $60,5 \pm 17,3$ року), яким було проведено аорто-коронарне шунтування з використанням штучного кровообігу. ПАГ розвинулася в перші години після операції. Усі пацієнти перебували на штучній вентиляції легень із седацією за шкалою RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) на рівні 2–4. У всіх пацієнтів діагностовано артеріальну гіпертензію, і вони отримували постійну антигіпертензивну терапію. Есмолол вводили внутрішньовенно болюсно по 20 мг протягом 1 хв. У разі необхідності ін'єкцію повторювали через 5 хв до досягнення необхідного ефекту. Для інтраопераційного контролю артеріального тиску вводили болюс 80 мг протягом 30 с; після цього, якщо виникала потреба, інфузійно призначали дозу 150 мг/кг/хв. Післяопераційне дозування здійснювали за аналогічною схемою.

Результати. Лікування есмололом виявилось ефективним у 82,6% випадків. Найчастіше цільового рівня артеріального тиску досягали при дозах 40 та 60 мг у 20% та 36,7% випадків відповідно. Антигіпертензивний ефект зберігався протягом 24 год після ін'єкції. Есмолол спричиняв помірне зниження частоти серцевих скорочень (на 4–7%), що дозволяло застосовувати його при гіпертензії без супутньої тахікардії. Препарат добре переносився, побічних ефектів не зафіксовано.

Висновки. Застосування есмололу показало високу ефективність і безпечність у лікуванні ПАГ у пацієнтів кардіохірургічного профілю.

Ключові слова: післяопераційна артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, есмолол.

Postoperative arterial hypertension (PAH) remains a major problem after cardiac surgery, particularly among patients with coronary artery disease. PAH significantly increases the risk of life-threatening complications, including mortality. The results of the ECLIPSE study demonstrated a strong correlation between the severity and duration of elevated blood pressure (BP) following cardiac surgery with the likelihood of in-hospital mortality [1]. A 2011 Eurostat analysis involving 790 patients undergoing various surgical procedures found that approximately 29% developed PAH in the postoperative pe-

riod. Of these patients, with 59% of those patients having a previous history of chronic hypertension. Notably, PAH was most commonly observed after cardiac surgery (up to 40% of cases), while the remaining cases were reported after abdominal, orthopedic and vascular surgeries [2]. According to the results of a number of studies published in the available literature [3], approximately one-quarter of patients with previous arterial hypertension experience a postoperative increase in BP. Moreover, even in people with previously normal BP, intraoperative cardiac changes in the form of an increase in systolic pressure

Table 1

Patient distribution by type of surgery and ischemic time

Parameters	Number of patients (n = 30)
Age, years	60.5 ± 17.3
Weight, kg	65.9 ± 11.8
Arterial hypertension, abs. (%)	29 (96.7)
Myocardial revascularization, abs. (%)	10 (33.3)
Concomitant valvular surgery, abs. (%)	6 (20)
Aorta and its branches surgery, abs. (%)	3 (10)
Complex surgeries, abs. (%)	11 (36.7)
Ischemic time, min	93.0 ± 61.9

by 20–40 mmHg and an increase in heart rate (HR) by 15–25 beats per minute (bpm) may be observed during anesthesia. These changes are even more pronounced in patients with untreated uncontrolled hypertension in the preoperative period. It is obvious that uncontrolled hypertensive episodes occurring during or after surgical procedures significantly increase the risk of cardiovascular complications and mortality [4, 5]. According to the current guidelines of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology, the therapeutic approach to the treatment of PAH largely reflects the strategies for the treatment of hypertensive crises [6, 7]. Given that a significant proportion of postoperative patients are on mechanical ventilation, intravenous drugs are generally preferred over other routes of administration. From this perspective, antihypertensive agents should ideally act and provide maximum effect within a short period of time. In addition, it is important to provide rapid dose titration with minimal side effects [8]. Although modern anesthesiology has at its disposal various pharmacological options for controlling elevated postoperative BP, it cannot be emphasized enough that many drugs have limitations due to lack of sufficient effectiveness or occurrence of undesirable side effects.

In light of these issues, our study aimed to evaluate the efficacy and safety of esmolol, a short-acting β_1 -adrenergic receptor blocker, for the control of PAH in patients after cardiac surgery.

The objective of the study was to evaluate the clinical efficacy of esmolol in reducing systolic and diastolic BP and in minimizing the need for additional antihypertensive therapy, and to evaluate the safety profile of esmolol, paying particular attention to the incidence of cardiovascular adverse events (including hypotension, bradycardia, atrioventricular conduction abnormalities, bundle branch block, supraventricular and ventricular arrhythmias, and myocardial contractility disorders), allergic reactions, bronchospasm, and other non-cardiac adverse events.

MATERIALS AND METHODS

The study included 30 patients (age range 45–78 years; mean age 60.5 ± 17.3 years) in the postoperative period after cardiac surgery with and without artificial circulation. Patients distribution depending on the type of surgery, gender, age, and the effectiveness of different doses of esmolol, is shown in Table 1.

According to our observations, all patients developed hypertension in the early post-op period while they remained on mechanical ventilation and sedation, with a Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) score of 2 to 4. Each patient had a documented history of chronic hypertension and had been receiving continuous antihypertensive treatment before surgery, which included ACE (Angiotensin-converting enzyme) inhibitors, diuretics, and calcium channel blockers. Preoperative fluid balance was adequately optimized to ensure adequate intravascular volume status. Esmolol was administered intravenously in an initial bolus dose of 20 mg (equivalent to 2 mL of a 1% solution with a concentration of 10 mg/mL) over one minute. If necessary, repeated bo-

lus injections were administered at five-minute intervals until a satisfactory therapeutic effect was achieved. The maximum cumulative administered dose did not exceed 100 mg (10 mL of a 1% solution).

Hemodynamic monitoring was performed using bedside CARESCAPE Monitor B650 systems (GE Healthcare, USA). BP measurements were taken invasively via radial artery catheter. The parameters required for the study: BP, as well as HR were documented before and after esmolol administration at five-minute intervals for the first 60 minutes. Additional measurements were taken at 12 and 24 hours after the first dose. The target BP, with minimal risk of complications development was defined in our study as 140/90 mmHg. The effective dose of esmolol was defined as the dose that achieved the target BP as quickly as possible in the early postoperative period and maintained it stable for 12 and 24 hours.

A 12-lead electrocardiogram was performed at baseline (before the start of drug administration) and then at 30 minutes, 1, 12 and 24 hours after the start of therapy. Statistical processing of the obtained data was performed using the Statistica 6.0 software package for Windows. Mean values with standard deviations (SD) were determined. When assessing the dynamics of the controlled parameters, statistical analysis was used for dependent (paired) samples. Changes were considered statistically significant when the corresponding changes in BP and HR demonstrated reliable differences.

Inclusion criteria:

- adult patients (age > 18 years) presenting with PAH;
- male and non-pregnant, non-lactating female participants.

Exclusion criteria:

- known hypersensitivity or intolerance to esmolol;
- concurrent use of monoamine oxidase inhibitors;
- evidence of hypovolemia;
- diagnosed bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD);
- presence of bradycardia or atrioventricular block of I–III degree;
- ongoing postoperative hemorrhage (defined as drainage exceeding 1.5 mL/kg/min);
- decompensated chronic heart failure or cardiogenic shock.

RESULTS AND DISCUSSION

To achieve the target BP, the following cumulative doses of esmolol were required: 20 mg in 2 patients (6.7%), 40 mg in 6 patients (20%), 60 mg in 11 patients (36.7%), 80 mg in 3 patients (10%), and the maximum dose of 100 mg in another 3 patients (10%). In 5 cases (16.7%), esmolol administration at the maximum tolerated dose (100 mg) did not produce a sufficient response, which required the use of antihypertensive agents of other pharmacological classes. In these cases, nifedipine (a calcium channel blocker) was administered at a continuous infusion rate of 0.3–0.5 mg/h.

The baseline systolic BP (SBP) for all patients averaged 169 ± 2 mmHg, while the mean diastolic BP (DBP) was 94 ± 2 mmHg. The most significant antihypertensive effect was recorded at 60 minutes after the initiation of therapy, with SBP decreased to 135 ± 3 mmHg, corresponding with a 21% reduction from baseline. Similarly, DBP decreased to 78 ± 2 mmHg, representing a 17% drop. Statistically significant reductions in both SBP and DBP were maintained at 1 hour, and further observed at the 12- and 24-hour marks following initial administration. By the end of the first postoperative day, systolic and diastolic pressures had decreased by 28% and 25%, respectively, compared to initial values (refer to Table 2).

Regarding the HR, the early postoperative reduction was modest but reached statistical significance. At 60 minutes post-administration, HR decreased from 79.3 ± 1.7 bpm to 76.1 ± 1.7 bpm ($p = 0.0187$). Further reductions were observed at 12 and 24 hours, with HR 73.9 ± 1.9 bpm and 73.5 ± 1.7 bpm, respectively. These differences were statistically significant when compared to baseline ($p = 0.002$ and $p = 0.0009$, respectively) (see Table 2).

After the drug administration, SBP decreased by 21%, DBP by 17%, HR by 4%. Taking into account that esmolol has a moderate negative chronotropic effect (in most cases manifested by decrease in HR by 4–7%), it is believed that it expands the possibilities of its use. Thus, this property supports its use in the treatment of patients with arterial hypertension not accompanied by tachycardia. During dynamic observation, it was noted that after 12 hours these indicators were lower than the initial ones by 27, 24 and 7%, respectively. Monitoring of the indicators showed that after 24 hours the decrease was by 28, 25 and 7%, respectively.

Thus, our results demonstrated that administration of a titrated and adjusted effective doses of the esmolol, it provided a stable decrease in BP for 24 hours, which was accompanied by a moderate negative chronotropic effect. It should be noted that no adverse events associated with the drug were reported in any patient.

Postoperative hypertension refers to a transient, acute increase in BP that typically occurs within 30–90 minutes after surgery. It is diagnosed when SBP exceeds 160 mmHg or diastolic pressure increases above 90 mmHg. PAH typically persists for 4–8 hours [9]. Several factors are thought to be responsible for PAH, including arousal (common during recovery from general anesthesia), pain, postoperative shivering, and increased sympathetic nervous system activity due to cardiopulmonary bypass. The increase in BP may result from increased plasma concentrations of

Table 2
BP and HR dynamics during first post-operative day

Parameters	Starting	1 h	12 h	24 h
SBP, mmHg	169.2 ± 2.0	134.2 ± 2.7 (–21%)	123.9 ± 1.8 (–27%)	121.8 ± 1.9 (–28%)
DBP, mmHg	93.6 ± 2.5	77.7 ± 2.1 (–17%)	71.2 ± 1.6 (–24%)	69.9 ± 2.3 (–25%)
HR, bpm	79.3 ± 1.7	76.1 ± 1.7 (–4%)	73.9 ± 1.8 (–7%)	73.6 ± 1.7 (–7%)

catecholamines (epinephrine and norepinephrine), angiotensin II, and vasopressin due to stimulation of the neuroendocrine system by the above-mentioned factors [10]. Fluid imbalance, both within and outside the vascular compartment, commonly occur during and after surgery, further exacerbate PAH. It should not be forgotten that hemostatic balance can also be altered by surgical stress. The latter promotes prothrombotic activity and increases fibrinogen and other coagulation factors. This results in platelet activation and aggregation, which can lead to thrombotic events such as graft thrombosis, myocardial infarction, and heart failure [11]. Increased BP after surgery creates additional stress on the heart, which significantly increases the likelihood of bleeding from vascular anastomoses. In some cases, such bleeding can be life-threatening, as it is accompanied by critical blood loss [12, 13].

Various drugs are used for the pharmacological treatment of PAH in patients recovering from cardiac surgery. These include nitrates such as nitroglycerin and sodium nitroprusside, calcium channel blockers (nifedipine, nicaldipine, clevidipine), β -blockers (such as esmolol and metoprolol), the combined α - and β -blocker labetalol, and the selective α_1 -blocker urapidil.

Sodium nitroprusside, a potent vasodilator that affects both the arterial and venous systems. The drug is often used in hypertensive crises, and the fact that its action begins almost immediately after intravenous administration allows its use for precise control of BP. Importantly, its effects disappear within minutes of stopping the infusion, which is also an advantage for precise control. However, this drug has limitations, such as the risk of rebound hypertension upon discontinuation and potential cyanide toxicity due to its metabolic breakdown.

In some cases, such as in patients with hypertension and ischemic heart disease, such as unstable angina, post-coronary artery bypass grafting, or recent myocardial infarction, nitroglycerin is often preferred to sodium nitroprusside. It has a vasodilatory effect, which is accompanied by a marked antianginal effect. However, given that excessive reduction in BP can impair coronary perfusion and worsen myocardial ischemia, it is necessary to carefully monitor BP. In addition, the drug tolerance development should be taken into account, which can occur with prolonged nitroglycerin infusion (more than 24–48 hours), which is accompanied by a decrease in the therapeutic response. Esmolol, a short-acting β_1 -selective adrenergic blocker, has several advantages in the treatment of PAH, especially in patients who have undergone cardiac surgery. First of all, this is due to the fact that its onset of action occurs within 60–120 seconds and its

period of action is limited to approximately 10–20 minutes, which allows precise titration and rapid discontinuation in case of adverse effects. The main mechanism of action of esmolol includes negative inotropic and chronotropic effects, which leads to a decrease in cardiac output. In addition, this drug is suitable for use in patients with impaired liver or kidney function. However, there are contraindications: in patients with COPD, bronchial asthma, severe bradycardia, decompensated heart failure. Caution is required when used in combination with other β -blockers [14]. Metoprolol is a cardioselective β_1 -adrenergic receptor blocker; in addition to antihypertensive properties, it also has antianginal and antiarrhythmic properties, sufficient efficacy and a safety profile, which have been confirmed in various clinical studies [14, 15]. Thus, in patients with stage 2–3 hypertension combined with true polycythemia, treatment with metoprolol led to a significant decrease in average daily systolic and DBP – by 17.4% and 13.2%, respectively – with good tolerability. However, selective β_1 -blockade is often insufficient to achieve optimal control of postoperative hypertension. Clonidine, a centrally acting α_2 -adrenergic agonist, is not commonly used to treat PAH in cardiac surgery patients because of its variable hypotensive response and the risk of rebound hypertension upon withdrawal. Another α_2 -agonist (dexmedetomidine) has been shown to be effective in controlling hypertension associated with emotional arousal, anxiety, or delirium [16]. Its antihypertensive action is based on a decrease in sympathetic outflow, resulting in a decrease in HR and cardiac output, and an increase in parasympathetic (vagal) tone. The central mechanism of action of this drug also involves stimulation of imidazoline I1 receptors [17]. However, the drug requires special caution in elderly patients [18]. This is because it can cause bradycardia and hypotension as the most common side effects.

One of the drugs with antihypertensive action – urapidil – combines peripheral α_1 -adrenergic antagonism with central agonist activity on serotonin 5-HT_{1A} receptors. In the study by W. Yang et al. [19], urapidil demonstrated effectiveness in reducing postoperative hypertension after myocardial revascularization. However, there is a dangerous hypotensive effect, which was recorded in a third of patients after one hour of continuous infusion. Nifedipine, a calcium channel blocker, has vasodilatory, antianginal, and hypotensive properties. Despite its effectiveness in the treatment of hypertension and angina, its use is limited by the high incidence of side effects, including reflex tachycardia, arrhythmia, excessive hypotension, cerebral hypoperfusion, hepatic and renal dysfunction, and peripheral circulatory disorders. In addition, its intravenous formula contains ethanol, which requires careful administration [20]. There are comparative studies that evaluated isradipine and nifedipine in patients with PAH after myocardial revascularization. In this case, nifedipine caused a delayed hypotensive response (usually after 30 minutes) and required dosages 5–7 times higher than standard recommendations (on average 19.8 mg over 3 hours), which often led to arrhythmias and conduction disturbances, while isradipine has a more favorable profile: rapid onset (within 5–10 minutes), good dose control and mini-

mal risk of hypertension recurrence. Moreover, there is another danger with nifedipine: the therapeutic effect of nifedipine often decreased when switching to a maintenance dose, and recurrent episodes of hypertension were observed in about half of the patients [21]. Labetalol, with its dual action as an α_1 -adrenergic blocker and non-selective β -blocker, is also used in the treatment of PAH. The drug is metabolized in the liver and exerts effects lasting up to 4 hours, making it suitable for continuous infusion. Bolus doses of 1–2 mg/kg can rapidly decrease BP. However, labetalol is contraindicated in individuals with sinus bradycardia, bronchial asthma, or conduction disorders [22, 23]. Our findings suggest that esmolol, a β_1 -selective adrenergic blocker, is an effective option for controlling postoperative hypertension in patients after cardiac surgery, which supports the above findings. In our study, the most effective therapeutic responses were observed at doses of 40 mg and 60 mg, which normalized BP in 20% and 36.7% of patients, respectively. Lower (20 mg) and higher (80 mg and 100 mg) doses were effective in 6.7%, 10% and 10% of cases, respectively. The positive effect was also in the fact that BP control was achieved in 83.4% of patients with esmolol monotherapy. In the remaining 16.6%, the target pressure was achieved with the addition of nifedipine. However, the required dose of nifedipine was significantly lower than used for monotherapy [15, 24]. Another positive result of our study is that the antihypertensive effect of esmolol remained stable for 24 hours after administration. Patients with pre-existing hypovolemia, bradycardia, or cardiac conduction disturbances were excluded from esmolol therapy, which probably contributed to the absence of complications and side effects. It should be noted that the drug demonstrated excellent tolerability, which serves as an indicator of its favorable safety profile. These findings are in line with the results of multiple clinical investigations conducted within the Russian Federation. Notably, the ALBATROS study, an open-label, randomized, multicenter trial, assessed the efficacy of intravenous esmolol versus enalapril in managing uncomplicated hypertensive crises [25]. The study included participation from eleven clinical centers across Russia. Both treatment arms showed significant reductions in SBP and DBP. Esmolol, when titrated in doses ranging from 10 to 70 mg, achieved BP stabilization in 90% of patients experiencing hypertensive episodes. Similar results were obtained in another clinical study. That study evaluated the parameters of 83 patients treated for hypertensive crises by Moscow emergency medical teams. Among the patients examined, esmolol not only proved effective in uncomplicated hypertensive episodes, but also demonstrated clinical utility in the treatment of crisis-related complications, including acute cerebrovascular events, acute coronary syndrome, and various tachyarrhythmias [25]. In one of our previous studies, we obtained similar results, which confirms our tactics in relation to patients with PAH [26].

CONCLUSIONS

1. In cardiac surgery patients, the use of the β -blocker esmolol to relieve PAH provides a reliable reduction in

SBP (by 22%) and DBP (by 17%). The period of maintaining the target BP level is 24 hours. The most effective doses are 40 and 60 mg, allowing to achieve the target BP level in the largest number of patients – 20% and 36.7%, respectively.

2. The drug is characterized by good tolerability and a safety profile in this cohort of patients (absence of side effects).

Thus, clinical evaluation of the antihypertensive effect of esmolol in reducing BP has shown that it is effective in stabilizing BP in patients with postoperative hypertension. The titration principle is recommended, which allows selecting an effective and safe individual dose of the drug, ensures safety and efficacy for intravenous administration of esmolol in patients with post-operative arterial hypertension.

Information about the author

Musayev Seymur – Doctor of Philosophy, Cardiovascular Surgeon, EGE Hospital, Baku, Azerbaijan. E-mail: mic_amu@mail.ru

REFERENCES

1. Aronson S, Dyke CM, Stierer KA, Levy JH, Cheung AT, Lumb PD, et al. The ECLIPSE trials: comparative studies of clevidipine to nitroglycerin, sodium nitroprusside, and nicardipine for acute hypertension treatment in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*. 2008;107(4):1110-21. doi: 10.1213/ane.0b013e31818240db.
2. Asher DI, Avery EG 4th. The perioperative significance of systemic arterial diastolic hypertension in adults. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(1):67-74. doi: 10.1097/ACO.0000000000000552.
3. Kouz K, Hoppe P, Briesenick L, Saugel B. Intraoperative hypotension: Pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic approaches. *Indian J Anaesth*. 2020;64(2):90-6. doi: 10.4103/ija.IJA_939_19.
4. Lien SF, Bisognano JD. Perioperative hypertension: defining at-risk patients and their management. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(5):432-41. doi: 10.1007/s11906-012-0287-2.
5. Lin Y, Ma L. Blood pressure lowering effect of calcium channel blockers on perioperative hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13152. doi: 10.1097/MD.00000000000013152.
6. Maheshwari K, Turan A, Mao G, Yang D, Niazi AK, Agarwal D, et al. The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Anaesthesia*. 2018;73(10):1223-28. doi: 10.1111/anae.14416.
7. Manolis AJ, Erdine S, Borghi C, Tsioufis K. Perioperative screening and management of hypertensive patients. *Australian J Hypertension*. 2011;15(3):28-32.
8. Mathis MR, Naik BI, Freundlich RE, Shanks AM, Heung M, Kim M, et al. Preoperative Risk and the Association between Hypotension and Postoperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*. 2020;132(3):461-75. doi: 10.1097/ALN.0000000000003063.
9. Reiterer C, Kabon B, Taschner A, Zotti O, Kurz A, Fleischmann E. A comparison of intraoperative goal-directed intravenous administration of crystalloid versus colloid solutions on the postoperative maximum N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients undergoing moderate- to high-risk noncardiac surgery. *BMC Anesthesiol*. 2020;20(1):192. doi: 10.1186/s12871-020-01104-9.
10. Ristovic V, de Roock S, Mesana TG, van Diepen S, Sun LY. The impact of preoperative risk on the association between hypotension and mortality after cardiac surgery: an observational study. *J Clin Med*. 2020;9(7):2057. doi: 10.3390/jcm9072057.
11. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, Berry C, Gan TJ, Kellum JA, et al. Perioperative quality initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):563-74. doi: 10.1016/j.bja.2019.01.013.
12. Smeltz AM, Cooter M, Rao S, Karhausen JA, Stafford-Smith M, Fontes ML, et al. Elevated pulse pressure, intraoperative hemodynamic perturbations, and acute kidney injury after coronary artery bypass grafting surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(3):1214-24. doi: 10.1053/j.jvca.2017.08.019.
13. Smischney NJ, Kashyap R, Khanna AK, Brauer E, Morrow LE, Seisa MO, et al. Risk factors for and prediction of post-intubation hypotension in critically ill adults: A multicenter prospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0233852. doi: 10.1371/journal.pone.0233852.
14. Damarla R, Mamidi M. Dexmedetomidine and esmolol for induced hypotension for functional endoscopic sinus surgery – a comparative study. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2022;12(3):317-21. doi: 10.5455/njp.p.2022.12.08314202106092021.
15. Pevtsov A, Kerndt CC, Ahmed I, Patel P, Fredlund KL. Esmolol [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518965/>.
16. Maagaard M, Barbateskovic M, Perner A, Jakobsen JC, Wetterslev J. Dexmedetomidine for the prevention of delirium in critically ill patients – A protocol for a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(4):540-8. doi: 10.1111/aas.13313.
17. Singh D, Jagannath S, Priye S, Mudassar AS. The comparison of dexmedetomidine, esmolol, and combination of dexmedetomidine with esmolol for attenuation of sympathomimetic response to laryngoscopy and intubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(4):353-7. doi: 10.4103/aca.ACA_112_18.
18. Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(1):3-6. doi: 10.1097/EJA.0b013e32833e266d.
19. Yang W, Zhou YJ, Fu Y, Qin J, Qin S, Chen XM, et al. Efficacy and safety of intravenous urapidil for older hypertensive patients with acute heart failure: a multicenter randomized controlled trial. *Yonsei Med J*. 2017;58(1):105-13. doi: 10.3349/ymj.2017.58.1.105.
20. Khan KM, Patel JB, Schaefer TJ. Nifedipine [Internet]. In: StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537052/>.
21. Parker JD, D'lorio M, Floras JS, Toal CB. Comparison of short-acting versus extended-release nifedipine: Effects on hemodynamics and sympathetic activity in patients with stable coronary artery disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):565. doi: 10.1038/s41598-019-56890-1.
22. Dimich I, Lingham R, Gabrielson G, Singh PP, Kaplan JA. Comparative hemodynamic effects of labetalol and hydralazine in the treatment of postoperative hypertension. *J Clin Anesth*. 1989;1(3):201-6. doi: 10.1016/0952-8180(89)90042-1.
23. Cressman MD, Vidd DG, Gifford RW Jr, Moore WS, Wilson DJ. Intravenous labetalol in the management of severe hypertension and hypertensive emergencies. *Am Heart J*. 1984;107(5):980-5. doi: 10.1016/0002-8703(84)90838-x.
24. Poirier L, Tobe SW. Contemporary use of β -blockers: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol*. 2014;30(5):9-15. doi: 10.1016/j.cjca.2013.12.001.
25. Tereshchenko SN, Abdrakhmanov VR, Gaponova NI. An open-label randomized multicenter comparative study of the efficacy and safety of Albetor® and enalaprilat in patients with uncomplicated hypertensive crisis (ALBATROS). *System Hypertension*. 2010;(4):48-52.
26. Abbasov F, Mahmudov R, Musayev S, Kurbanov E, Isayeva A. Efficiency of Esmolol in Treating Postoperative Arterial Hypertension in Patients with Ischemic Heart Disease. *J Pharm Pharmacol*. 2021;(9):133-9. doi: 10.17265/2328-2150/2021.04.002.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2025. – Дата першого рішення 29.05.2025. – Стаття подана до друку 10.07.2025

Ефективність 14-денної схеми ерадикаційної терапії з комбінованим препаратом Пілобакт Нео у пацієнтів із *Helicobacter pylori*-асоційованою патологією: ретроспективне дослідження

Д. Т. Джанелідзе

ТОВ «ОЛІМЕД ЮА», Гастроцентр Olymed, м. Київ

Інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) залишається однією з найпоширеніших хронічних бактеріальних інфекцій у світі, асоційованою з розвитком хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, MALT-лімфоми (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue – лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовою оболонкою) та раку шлунка. Успішність ерадикаційної терапії значною мірою залежить від антибіотикорезистентності, тривалості лікування та рівня прихильності пацієнта до призначеної схеми. Одним зі шляхів підвищення ефективності є застосування фіксованих комбінацій препаратів, які зменшують кількість таблеток і спрощують прийом, що сприяє підвищенню комплаєнсу.

Мета дослідження: оцінити ефективність 14-денної ерадикаційної терапії із застосуванням комбінованого препарату Пілобакт Нео у пацієнтів із *H. pylori*-асоційованою патологією.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження серед 167 пацієнтів (18–65 років), які отримували терапію Пілобакт Нео (омепразол 20 мг, амоксицилін 1000 мг, кларитроміцин 500 мг двічі на добу) у поєднанні з вісмутом і пробіотиком. Контроль ерадикації здійснювали через ≥ 4 тиж. після лікування за допомогою ^{13}C -уреазного дихального тесту або фекального антигену. Аналіз ефективності проведено за підходами ІТТ (Intention-to-Treat, «намір лікувати») та РР (Per-Protocol, «відповідно до протоколу»).

Результати. До фінального аналізу увійшли 159 пацієнтів (48,4% жінок). Ерадикацію *H. pylori* підтверджено у 150 осіб. Показники ерадикації становили: ІТТ – 89,8% (95% довірчий інтервал (ДІ) [84,3–93,6]), РР – 94,3% (95% ДІ [89,6–97,0]). Отримані результати перевищують ефективність стандартної потрійної терапії, описаної в попередніх дослідженнях. Застосування комбінованого препарату сприяло покращенню прихильності до лікування.

Висновки. Застосування 14-денної схеми разом із Пілобакт Нео у комбінації з вісмутом і пробіотиком показало високу ефективність ерадикації *H. pylori*. Використання фіксованої комбінації препаратів може підвищувати прихильність пацієнтів до лікування та бути ефективною стартовою стратегією в українській популяції.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, ерадикаційна терапія, Пілобакт Нео.

Effectiveness of a 14-day eradication therapy regimen with the combined drug Pilobact Neo in patients with *Helicobacter pylori*-associated disease: a retrospective study

D. T. Janelidze

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection remains one of the most common chronic bacterial infections worldwide, which is associated with the development of chronic gastritis, peptic ulcer disease of the stomach and duodenum, MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) lymphoma, and gastric cancer. The success of eradication therapy largely depends on antibiotic resistance, treatment duration, and patient adherence to the prescribed regimen. One of the ways to improve treatment outcomes is the use of fixed-dose combination therapies that reduce the number of pills and simplify administration, which helps to increase compliance.

The objective: to evaluate the effectiveness of a 14-day eradication therapy using the fixed-dose combination drug Pilobact Neo in patients with *H. pylori*-associated disease.

Materials and methods. A retrospective study was conducted among 167 patients (aged 18–65 years) who received Pilobact Neo therapy (omeprazole 20 mg, amoxicillin 1000 mg, clarithromycin 500 mg twice daily) combined with bismuth and a probiotic. Eradication control was performed ≥ 4 weeks after therapy completion using the ^{13}C -urea breath test or fecal antigen test. Efficacy analysis was performed according to both Intention-to-Treat (ITT) and Per-Protocol (PP) principles.

Results. A total of 159 patients (48.4% female) were included in the final analysis. *H. pylori* eradication was confirmed in 150 patients. The eradication rates were: ITT – 89.8% (95% confidence interval (CI) [84.3–93.6]) and PP – 94.3% (95% CI [89.6–97.0]). These results exceed the efficacy of standard triple therapy, which was reported in previous studies. The use of a fixed-dose combination improved patient adherence to treatment.

Conclusions. The 14-day regimen with Pilobact Neo in combination with bismuth and a probiotic demonstrated high *H. pylori* eradication rates. Fixed-dose combination therapy may enhance patient adherence to treatment and represents an effective first-line strategy in the Ukrainian population.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, Pilobact Neo.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – спіралеподібна грам-негативна бактерія, яка є однією з найпоширеніших причин хронічних бактеріальних інфекцій у світі. Інфекція *H. pylori* має доведений етіологічний зв'язок із розвитком хронічного гастриту, пептичних виразок, MALT-лімфоми (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue – лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовою оболонкою) та аденокарциноми шлунка [1–3]. Щорічно у світі реєструють понад 1 млн нових випадків раку шлунка та близько 800 тис. смертей, що робить *H. pylori*-асоційовані захворювання третьою за значущістю причиною смертності від онкологічних захворювань [4]. Враховуючи це, інфекція *H. pylori* є канцерогеном I класу та її віднесено до категорії інфекційних захворювань, які рекомендовано лікувати незалежно від наявності симптомів із метою запобігання ускладненням та подальшій передачі інфекції [5].

Попри тенденцію до зниження поширеності *H. pylori* у світі з 2011 по 2022 рік, в Україні частка хронічного *H. pylori*-асоційованого гастриту залишається високою (23,3%) [6]. Основними чинниками такої ситуації є несвоєчасна діагностика, недотримання міжнародних рекомендацій при виборі оптимальної схеми лікування та зростання антибіотикорезистентності.

Згідно з останніми рекомендаціями Маастрихт VI, виділяють чотири лінії ерадикації *H. pylori*: потрібна терапія з кларитроміцином, амоксициліном або метронідазолом; квадротерапія з вісмутом; терапія з левофлораксацином та схема порятунку із застосуванням рифабутину [7].

Численні дослідження показали, що квадротерапія є достовірно ефективнішою порівняно зі стандартною потрібною терапією [8–10]. Відповідно, деякі сучасні настанови, зокрема оновлені Європейські та Німецькі, рекомендують застосовувати ці схеми як терапію першої лінії для ерадикації *H. pylori* в регіонах із високою поширеністю резистентності до кларитроміцину (> 15%) або у пацієнтів із факторами ризику такої резистентності (наприклад, залежно від країни походження) [11, 12]. Швидке зростання антибіотикорезистентності *H. pylori* стало однією з найбільших глобальних загроз, що визначає ефективність ерадикаційних схем. У країнах Європи поширеність цієї резистентності перевищує 15%, тоді як в Україні дані залишаються обмеженими [13]. Досліджені в попередні роки схеми могли втратити ефективність, а в клінічній практиці до недавнього часу перевагу віддавали 10-денним курсам, тоді як Маастрихт VI рекомендує подовжену 14-денну ерадикаційну терапію [7]. Це створює додаткові труднощі у виборі оптимальної стартової терапії в Україні та зумовлює зниження ефективності лікування й прогресування хронічного гастриту [14, 15].

У контексті антибіотикотерапії комплаєнс пацієнтів є одним із ключових факторів, що визначають успіх ерадикації. Дослідження в межах Європейського реєстру менеджменту *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) показало, що в пацієнтів із високим рівнем дотримання лікування рівні ерадикації становили 86–93%, тоді як серед тих, хто не виконував призначення – лише 44–71% (залежно від схеми терапії) [16]. Окремо слід відзначити вплив одночасного приймання великої кіль-

кості лікарських засобів на зниження комплаєнсу. У літературі доведено, що збільшення кількості препаратів, складність режиму дозування і взаємодій між лікарськими засобами негативно впливають на прихильність пацієнта до лікування [17].

Таким чином, ефективність ерадикаційної терапії *H. pylori* визначається не лише вибором адекватної схеми з урахуванням антибіотикорезистентності, а й здатністю пацієнтів суворо виконувати призначення. У цьому контексті комбіновані препарати можуть надавати переваги, спрощуючи режим приймання та потенційно підвищуючи комплаєнс.

Мета дослідження: ретроспективний аналіз ефективності 14-денної схеми ерадикаційної терапії із застосуванням комбінованого препарату Пілобакт Нео у пацієнтів із *H. pylori*-асоційованою патологією протягом 2024 р.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Ми провели ретроспективне спостережне дослідження, виконане на базі клініки «Гастроцентр Olymed» (Київ, Україна) у період із січня по грудень 2024 року.

Учасники

У дослідження початково були включені 167 пацієнтів віком 18–65 років (85 чоловіків, 82 жінки), з діагнозом хронічного гастриту, неускладненої пептичної виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, асоційованих із *H. pylori*. Включення базувалося на результатах езофагогастродуоденоскопії з біопсією за Сіднейським протоколом, гістологічним оцінюванням за системою Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) / Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM) та підтвердженням наявності *H. pylori* за допомогою гістологічного фарбування (гематоксилін-еозин, Гімза) або іншого методу. Додаткові методи діагностики *H. pylori* (швидкий уреазний тест, фекальний антиген, ¹³C-уреазний дихальний тест на *H. pylori*) на етапі включення в дослідження не проводили.

Критерії виключення: непереносимість або алергія на омепразол, макроліди, амоксицилін чи бета-лактами; вагітність або годування груддю; попереднє лікування *H. pylori*; тяжка супутня патологія; порушення печінкової або ниркової функції; важка терапевтична взаємодія з іншими препаратами та інші клінічні протипоказання.

Лікування

Усі пацієнти отримували комбінований препарат Пілобакт Нео, який містить омепразол 20 мг, кларитроміцин 500 мг та амоксицилін 1000 мг (двічі на день). Додатково призначали сіль вісмуту (субцитрат вісмуту 240 мг двічі на день) і комбінований пробіотик зі штамами *Saccharomyces boulardii* та *Lactobacillus rhamnosus* у рекомендованій дозі. Препарати приймали протягом 14 днів згідно з рекомендаціями Маастрихт VI [7].

Контроль ерадикації

Контрольний тест проводили не раніше ніж через 4 тиж. після закінчення приймання антибіотиків і не раніше ніж через 2 тиж. після останнього вживання інгібіторів протонної помпи (щоб уникнути хибнонегативного результату). Використовували або ¹³C-уреазний дихальний тест, або фекальний антиген як маркер

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

Показники	Значення
Чоловіки, n (%)	82 (51,6)
Жінки, n (%)	77 (48,4)
Діапазон віку, років	18–65
Середній вік (M ± m), років	44,8 ± 1,2
Показання до ерадикаційної терапії:	
<i>H. pylori</i> -асоційований гастрит, n (%)	143 (89,9)
Неускладнена пептична виразка шлунка / дванадцятипалої кишки, n (%)	16 (10,1)

Таблиця 2

Ефективність ерадикації *H. pylori* з використанням комбінованого препарату Пілобакт Нео

Показники	Значення
Підтверджена ерадикація, n (%)	150 (94,4)
Підтверджена невдача ерадикації, n (%)	9 (5,6)
Ефективність ерадикації, % (95% ДІ)	
– ІТТ аналіз	89,8 [84,3–93,6]
– РР аналіз	94,3 [89,6–97,0]

успішної ерадикації. Пацієнти, які не з'явилися на контроль або з якими не вдалося встановити зв'язок після двох спроб протягом 6 міс., були виключені для подальшого аналізу.

Первинною кінцевою точкою була загальна частота ерадикації *H. pylori*, визначена як негативний результат ¹³С-уреазного дихального тесту або фекального антигену.

Статистичний аналіз

Аналіз ефективності терапії проводили у двох вибірках:

- **Intention-to-Treat (ІТТ)** – усі пацієнти, яким було призначено лікування, незалежно від дотримання режиму терапії або проходження контрольного тестування. Пацієнти, які не завершили курс або не пройшли контроль, вважалися такими, у кого ерадикація не відбулась;
- **Per-Protocol (РР)** – лише пацієнти, які повністю завершили 14-денний курс терапії та пройшли контрольне обстеження через ≥ 4 тиж. після лікування [18, 19].

Для обох груп обчислювали частоту ерадикації (%) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Кількісні змінні наведено як M ± m. Для порівняння частотних показників застосовували χ^2 або точний критерій Фішера, для кількісних – t-критерій Стюдента або U-тест Манна – Уїтні. Значення p < 0,05 вважали статистично значущим. Статистичний аналіз виконано у Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

До початкової вибірки увійшло 167 пацієнтів із підтвердженою *H. pylori*-асоційованою патологією, встановленою за результатами езофагогастроуденоскопії та гістологічного оцінювання біоптатів слизової оболонки шлунка. Після застосування критеріїв виключення (8 пацієнтів не з'явилися на контроль протягом 6 міс. після завершення лікування – 5 жінок і 3 чоловіки) до фінального аналізу було включено 159 пацієнтів, серед яких 77 жінок (48,4%) та 82 чоловіки (51,6%).

Середній вік учасників становив 44,7 ± 12,3 року (діапазон 18–65 років). До дослідження були залучені пацієнти з різних регіонів України, що відображає різноманітність популяційного профілю.

Усі 159 пацієнтів повністю завершили 14-денний курс ерадикаційної терапії із застосуванням комбінованого препарату Пілобакт Нео, додаткового вісмуту та пробіотика. Демографічні та клінічні характеристики учасників наведено в табл. 1.

Ефективність ерадикації

Загалом ерадикацію *H. pylori* було підтверджено у 150 пацієнтів. Показники ерадикації становили РР 94,3% (95% ДІ [89,6–97,0]) (табл. 2).

Побічні реакції

Побічні ефекти під час терапії спостерігалися у 16 зі 159 пацієнтів (10,1%). Найчастіше відзначалися легкі симптоми з боку шлунково-кишкового тракту: нудота – у 5 (3,1%) осіб, діарея – у 4 (2,5%), абдомінальний дискомфорт – у 4 (2,5%), а також зміна

смаку (гіркий присмак у роті) – у 5 (3,1%) випадках. У більшості пацієнтів симптоми були транзиторними й не потребували відміни терапії. Припинення лікування через побічні ефекти не зафіксовано. Тяжких або небезпечних для життя реакцій не спостерігалось. Загалом профіль безпеки 14-денної схеми із застосуванням Пілобакт Нео відповідав даним літератури, де частота побічних явищ становила 10–20%, переважно легкого ступеня [20–22].

Отримані в нашому дослідженні рівні ерадикації 94,3% (РР) перебувають у межах або вище багатьох опублікованих результатів. Наприклад, в оглядовому дослідженні S. Souissi et al. було показано, що стандартні чи оптимізовані види квадротерапії дають порівнянні результати (у межах 80–90%) у реальній клінічній практиці [23].

У дослідженні Т. Н. Kim et al. стандартна потрійна терапія при 14-денному курсі дала ефективність 78,6% за РР і 66,0% за ІТТ [24]. Це значно нижче, ніж у нашому дослідженні, що може свідчити про перевагу використання комбінованого препарату Пілобакт Нео з препаратами вісмуту.

Використання комбінованих препаратів у схемах лікування *H. pylori* має суттєві переваги. Зокрема, метааналіз, проведений S. Bangalore et al., продемонстрував, що застосування комбінованих препаратів знижує ризик недотримання режиму лікування на 26% порівняно з використанням кожного препарату окремо (відносний ризик 0,74; 95% ДІ [0,69–0,80], p < 0,0001) [25].

Отже, застосування комбінованих препаратів у схемах лікування *H. pylori* не лише підвищує комплаєнс пацієнтів, а й може сприяти покращенню результатів ерадикації, що підтверджується результатами нашого дослідження та даними літератури.

ВИСНОВКИ

Наше дослідження показало, що застосування 14-денної схеми з використанням препарату Пілобакт Нео в комбінації з вісмутом і пробіотиком показало високу ефективність у нашій популяції (PP ~ 94,3%). Використання комбінованого препарату замість окре-

мих таблеток може покращувати комплаєнс пацієнтів, що сприяє успішному завершенню терапії та підвищує загальну ефективність лікування.

Отримані дані свідчать, що така схема може бути ефективною стартовою стратегією для ерадикації *H. pylori* в українських реаліях.

Відомості про автора

Джанелідзе Давід Теймуразович – ТОВ «ОЛІМЕД ЮА», Гастроцентр Olymed, м. Київ; тел.: (095) 531-21-91. E-mail: david_janelidze@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-8721-4321

Information about the author

Janelidze David T. – LLC “OLIMED UA”, Olymed Gastrocenter, Kyiv; tel.: (095) 531-21-91. E-mail: david_janelidze@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-8721-4321

ПОСИЛАННЯ

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273-5.
- Salar A. Gastric MALT lymphoma and Helicobacter pylori. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(2):65-71. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.006.
- Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int J Cancer*. 2015;136(2):487-90. doi: 10.1002/ijc.28999.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Osyodlo GV, Kotyk YY, Kalashnikov MA, Osyodlo W. Prevalence, clinical course and treatment of chronic gastritis at the present stage. *Gastroenterology*. 2021;55(2):74-80.
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9769):905-13. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2.
- Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):343-57. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x.
- Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3):562-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07288.x.
- Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
- Responsible in representation of the DGVS. S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease. *Z Gastroenterol*. 2017;55(2):167-206. doi: 10.1055/s-0042-119653.
- Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, Wittkop L, Huang TD, Hoebeke M, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021;70(10):1815-22. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324032.
- Chernyavskiy VV, Pavlovskiy LL, Reshotko DO. Experience of using different schemes of eradication therapy for Helicobacter pylori infection and their effectiveness in Ukraine. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2024;58(1):1-5. doi: 10.22141/2308-2097.58.1.2024.579.
- Kondratyuk N, Paliy I, Zaika S. Analysis of the prevalence of Helicobacter pylori infection and the effectiveness of eradication schemes in patients with the upper gastrointestinal tract disorders (according to the results of 13C-urea breath tests for 2006–2019). *Prz Gastroenterol*. 2021;16(3):229-34. doi: 10.5114/pg.2021.108976.
- Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321372.
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660.
- Smith VA, Coffman CJ, Hudgens MG. Interpreting the results of intention-to-treat, per-protocol, and as-treated analyses of clinical trials. *JAMA*. 2021;326(5):433-34. doi: 10.1001/jama.2021.2825.
- McCoy CE. Understanding the Intention-to-treat Principle in Randomized Controlled Trials. *West J Emerg Med*. 2017;18(6):1075-78. doi: 10.5811/westjem.2017.8.35985.
- Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, Castro-Fernandez M, Kupcinskas J, Jonaitis L, et al. Adverse event profile during the treatment of helicobacter pylori: a real-world experience of 22,000 patients from the European Registry on H. pylori management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1220-29. doi: 10.14309/ajg.0000000000001246.
- Hafeez M, Qureshi ZA, Khattak AL, Saeed F, Asghar A, Azam K, et al. Helicobacter Pylori Eradication Therapy: Still a Challenge. *Cureus*. 2021;13(5):e14872. doi: 10.7759/cureus.14872.
- Kim SE, Park MI, Park SJ, Moon W, Kim JH, Jung K, et al. Second-line bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication and impact of diabetes. *World J Gastroenterol*. 2017;23(6):1059-66. doi: 10.3748/wjg.v23.i6.1059.
- Souissi S, Makni C, Chaieb B, Jarraya A, Toulguy N, Jmal L, et al. Eradication of Helicobacter pylori: a prospective comparative randomized trial of standard versus optimized quadruple therapy. *Future Sci OA*. 2024;10(1):FSO974. doi: 10.2144/fsoa-2023-0316.
- Kim TH, Park JM, Cheung DY, Oh JH. Comparison of 7- and 14-day eradication therapy for Helicobacter pylori with first- and second-line regimen: randomized clinical trial. *J Korean Med Sci*. 2020;35(5):e33. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e33.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120(8):713-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.033.

Стаття надійшла до редакції 10.09.2025. – Дата першого рішення 15.09.2025. – Стаття подана до друку 23.10.2025

ПОДАННЯ РУКОПISY

Рукопис у журнал «Сімейна медицина. Європейські практики» подається через офіційний сайт журналу, де необхідно зареєструватися, заповнити відповідну форму та діяти далі за інструкцією.

Рукопис та необхідні документи, якими необхідно супроводжувати подання, можна також надіслати за електронною адресою alexandra@professional-event.com. У темі листа необхідно писати «для публікації в журналі «Сімейна медицина. Європейські практики».

*Як виняток, рукопис можна надіслати листом за поштовою адресою редакції:
а/с №4, м. Київ, Україна, 03039.*

Разом з рукописом необхідно надати пакет документів з підписами автора/авторів. Перед поданням рукопису авторам необхідно ознайомитися з «Положенням про рецензування наукових статей в науково-практичному медичному журналі «Сімейна медицина. Європейські практики» та документами з Додатку 1. Автори також заповнюють та підписують документи з Додатку 2 та Додатку 3 до Положення, а також форми щодо Підтвердження авторства та Конфлікту інтересів. Автори також обов'язково підписують останню сторінку рукопису.

Контактна особа редакції: Олександра Попильнюк (тел: +38 (044) 257-27-27).

АВТОРСЬКІ ПРАВА

Автори зберігають за собою права на свої рукописи і надають журналу неексклюзивне право першої публікації. Всі матеріали, опубліковані в журналі «Сімейна медицина. Європейські практики», поширюються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution 4.0 International License, яка дозволяє іншим особам без обмежень читати, копіювати, поширювати, роздруковувати повні тексти статей, сканувати їх для індексації, передавати у вигляді програмного забезпечення або використовувати з будь-якою іншою законною метою з обов'язковим посиланням на авторів оригінальної роботи та оригінальну публікацію в цьому журналі.

Автори мають право укладати угоди щодо неексклюзивного розповсюдження роботи (збереження в електронному сховищі, публікації у складі монографії) у тому вигляді, в якому вона була опублікована у журналі, за умови присутності посилання на першу публікацію роботи у журналі «Сімейна медицина. Європейські практики». Журнал заохочує розміщення авторами в мережі Інтернет (на особистих, некомерційних сайтах) рукопису роботи, як до подання рукопису до редакції, так і під час редакційного опрацювання рукопису, оскільки це сприяє продуктивній науковій дискусії та позитивно позначається на цитуванні опублікованої роботи.

COPYRIGHT

The authors retain the right to their manuscripts and grant the Journal the non-exclusive right of first publication. All materials published in the Journal «Family medicine. European practices» are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, which allows others to read, copy, distribute, print the full text of articles, scan them for indexing, transfer them as software or use them for any other lawful purpose without limitation with mandatory reference to the authors of the original work and the original publication in this Journal.

Authors have the right to enter into agreements for non-exclusive distribution of the work (preservation in electronic storage, publication as part of a monograph etc) in the form in which it was published in the journal, provided the reference to the first publication of the work in the Journal «Family medicine. European practices» is present. The Journal encourages authors to post the manuscript of a paper on the Internet (on personal, noncommercial sites), both already submitted to the Editorial Board and undergoing the editorial processing, since this contributes to productive scientific discussion and has a positive effect on the citation of the published paper.

Characteristics of the clinical course of community-acquired pneumonia depending on the SARS-CoV-2 virus infection in children of the North-Eastern region of Ukraine

O. I. Smiyan, L. V. Taramak, K. O. Smiyan, O. H. Vasylieva, V. A. Horbas, Ya. S. Lopa
Academic and Research Medical Institute, Sumy State University

Pathology of the respiratory system continues to occupy a leading place among diseases of childhood, especially in economically poor countries. One of the most common respiratory diseases is community-acquired pneumonia (CAP). According to the WHO, one child dies every 43 seconds from pneumonia worldwide. Pneumonia affects the lung tissue with the development of respiratory failure, causing changes in metabolic processes in the body, including electrolyte imbalance. The disease has a diverse etiological picture, but in recent years, viral and combined forms of pathogens have prevailed, causing a long course and negative consequences for the child's body.

The objective: to establish the features of the clinical course of CAP in children in the North-Eastern region of Ukraine (Sumy) aged 6 years to 17 years, taking into account the detected SARS-CoV-2 virus infection.

Materials and methods. The research was carried out on the basis of the Infectious Diseases Department of the MNPE "CCH of Saint Zinaida" Sumy City Council and MNPE "Central Primary Healthcare Centre No 1" of Sumy City Council. The total number of children who were examined was 166. Of them, 134 children are patients with CAP. The patients were divided into two groups depending on the SARS-CoV-2 virus infection. The control group consisted of 32 somatically healthy children. The patients had complete clinical, laboratory and instrumental examinations with a detailed medical history. Statistical processing was performed using Microsoft Excel 2013 software adapted for biomedical research. Reliability was determined using the two-sided independent Student's t-test, with p-values < 0.05 considered reliable.

Results. It was found that there was no sex difference in the incidence of pneumonia in children at the age of 6 to 17 years inclusive. In 64.1% of cases, the development of CAP occurred against the background of SARS-CoV-2 virus infection. The incidence of pneumonia increased in spring and in autumn. Most children with CAP, regardless of SARS-CoV-2 infection, were examined and treated by a family physician before hospital admission. The main clinical manifestations of CAP in both groups of children were: disturbance of general state, lack of or decreased appetite, dyspnea, cough, runny nose. In addition, children with pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus had dyspeptic symptoms with fever. Objective examination at hospital admission showed that auscultatory and percussion changes were significantly more common in the group of patients without coronavirus. The majority of children with CAP and SARS-CoV-2 infection had bilateral interstitial lung lesions (80.2%). In patients with pneumonia and no evidence of SARS-CoV-2 virus, the pathological process was more often localized in the right lung and had a focal nature. Mean saturation levels during hospitalization were significantly lower in children with CAP and SARS-CoV-2 virus infection than in patients without coronavirus infection. The mean values of clinical blood tests in patients with pneumonia and SARS-CoV-2 virus infection were characterized by age-appropriate leukocyte counts and erythrocyte sedimentation rates. Children with CAP without SARS-CoV-2 virus infection had leukocytosis and accelerated erythrocyte sedimentation rate in the blood.

Conclusions. This study describes the clinical course of CAP in children at the current stage, taking into account the characteristics of the region and coronavirus infection. The results show that children with SARS-CoV-2 virus infection have milder clinical manifestations at hospital admission compared with patients without coronavirus infection. However, the instrumental and laboratory studies show that children require special approach and monitoring of their condition during the period of illness.

Keywords: community-acquired pneumonia, children, symptoms, clinical course, SARS-CoV-2 virus.

Характеристика клінічного перебігу позалікарняної пневмонії залежно від ураження вірусом SARS-CoV-2 у дітей Північно-Східного регіону України

О. І. Сміян, Л. В. Тарамак, К. О. Сміян, О. Г. Васильєва, В. А. Горбась, Я. С. Лоп

Патологія дихальної системи продовжує посідати провідне місце серед захворювань дитячого віку, особливо в економічно бідних країнах. Одним із найчастіших респіраторних захворювань є позалікарняна пневмонія (ПП). За даними ВООЗ, кожні 43 с від запалення легень у світі гине одне дитя. Пневмонія уражує легеневу тканину з розвитком дихальної недостатності, викликає зміни у процесах обміну в організмі, зокрема порушення електролітного балансу. Захворювання має різноманітну етіологічну картину, але в останні роки перевагу мають вірусні та комбіновані форми патогенів, які спричинюють тривалий перебіг та зумовлюють негативні наслідки для дитячого організму.

Мета дослідження: встановити особливості клінічного перебігу ПП у дітей Північно-Східного регіону України (м. Суми) віком від 6 до 17 років включно з урахуванням виявленого ураження вірусом SARS-CoV-2.

Матеріали та методи. Робота виконана на базі інфекційного відділення КНП «ДКЛ Святої Зінаїди» та КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 1» Сумської міської ради. Загальна кількість дітей, які були обстежені, становила 167 осіб. З них у 134 дітей діагностовано ПП. Пацієнти були розділені на дві групи залежно від ураження вірусом SARS-CoV-2. Групу контролю становили 32 соматично здорові дитини. Пацієнти були ретельно обстежені клінічно, лабораторно та інструментально з детальним збором анамнезу життя й хвороби. Статистичну обробку виконано за допомогою адаптованої до медико-біологічних досліджень програми Microsoft Excel 2013. Вірогідність визначали за допомогою двостороннього незалежного критерію Стюдента, вірогідними вважалися показники $p < 0,05$.

Результати. У ході проведеного дослідження встановлено, що захворюваність на пневмонію у дітей віком від 6 до 17 років включно не мала статевої відмінності. У 64,1% випадках розвиток ПП відбувався на тлі ураження вірусом SARS-CoV-2. Захворюваність на запалення легень зростала у весняний та осінній періоди. Більшість дітей, хворих на ПП, незалежно від ураження вірусом SARS-CoV-2 до моменту надходження до стаціонару були оглянуті сімейним лікарем та отримували лікування. Основними клінічними проявами ПП у дітей обох груп були: порушення загального стану, відсутній або знижений апетит, задишка, кашель, нежить. Крім того, у дітей, хворих на пневмонію з ураженням вірусом SARS-CoV-2, мали місце диспептичні симптоми на тлі підвищеної температури. Проведене при госпіталізації об'єктивне обстеження показало, що аускультативні та перкуторні зміни виявлялися вірогідно частіше у групі пацієнтів без коронавірусу. У більшості дітей, які мали ПП та ураження вірусом SARS-CoV-2, було виявлено двобічне ураження легень інтерстиціального характеру (80,2%). У пацієнтів із пневмонією без виявленого вірусу SARS-CoV-2 патологічний процес частіше локалізувався у правій легені та мав вогнищевий характер. Середні рівні сатурації в дітей із ПП та ураженням вірусом SARS-CoV-2 при госпіталізації вірогідно мали нижчі цифри порівняно з пацієнтами без коронавірусної інфекції. Середні показники клінічного аналізу крові пацієнтів із запаленням легень та ураженням вірусом SARS-CoV-2 характеризувалися значеннями лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів референтними відповідно до віку. У дітей, хворих на ПП без ураження вірусом SARS-CoV-2, відзначали лейкоцитоз та збільшення швидкості осідання еритроцитів у крові.

Висновки. Це дослідження описує клінічний перебіг ПП у дітей на сучасному етапі з урахуванням особливостей регіону та коронавірусного ураження. Результати доводять, що діти з ураженням вірусом SARS-CoV-2 при госпіталізації мають невирішені клінічні прояви порівняно з пацієнтами без коронавірусної інфекції. Проте проведені інструментальні та лабораторні дослідження показують, що діти потребують особливого підходу та моніторингу стану протягом періоду захворювання.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, діти, симптоми, клінічний перебіг, вірус SARS-CoV-2.

Pneumonia is one of the most common respiratory diseases and causes of children's hospitalization [1–6]. The etiological factors of the disease are bacteria, viruses, fungi and their combinations. The pathogens cause an inflammatory process in the lung tissue with the subsequent development of respiratory failure [7–11]. The introduction of preventive measures using conjugate vaccines in recent decades has changed the etiological structure of the disease from bacterial to viral. It has contributed to a 30% reduction in morbidity and a 51% reduction in mortality [4, 7, 8, 10]. However, there are still more than 1,400 cases of pneumonia per 100,000 children worldwide each year. The epidemiological picture varies according to region, living conditions, air pollution, access to food and clean water [2, 4, 12, 13]. In European countries, about 300 cases per 100,000 people aged 0–17 years are registered annually [1]. According to studies by domestic authors, the incidence of community-acquired pneumonia (CAP) in our country has increased by 33% in recent years [14–18]. In Ukraine, according to the Ministry of Health, more than 80,000 cases of pneumonia are registered among children of all ages. Of these, more than 40% are in children aged 6–17 years [14, 16, 17]. The incidence rates in children aged 5–9 years and 9–15 years are 20 and 10 cases per 1,000 children, respectively [17]. It is important to note that the significance of the pneumonia problem is not only the high incidence rates, but also the high mortality rates among children and the unwarranted prescription of antibiotic therapy [1, 11, 18, 19].

Statistical data for recent years indicate that the growth of viral forms of pneumonia prevails among the children of Ukraine. In 2022–2023, almost 80% of

CAPs were of viral origin [15, 17, 20]. Typically, CAP is caused by rhinovirus, influenza A virus, adenovirus and others. The global Covid-19 pandemic also contributed to the increase in the proportion of childhood viral pneumonia. At the beginning of the coronavirus outbreak, it was thought that children were not susceptible to severe disease. However, as the incidence of childhood CAP increased, it became clear that the virus affected all age groups and did not just cause the rapid development of bilateral pneumonia. The viral pathogen caused damage to other organs with the possible subsequent development of a multisystem inflammatory syndrome [17, 21, 22]. The introduction of quarantine measures and subsequent vaccination of the pediatric population resulted in a decrease in the incidence and severity of coronavirus infection with development of pneumonia [22–24]. According to statistics, more than 150,000 confirmed cases of coronavirus infection and about 1,000 deaths among children were registered in Ukraine during the 2023–2024 epidemic season [15]. In addition, we should not forget about bacterial and combined etiological factors of CAP, the proportion of which has been 8–40% in recent years [5, 17, 18].

All of the above confirms the importance and need for further research into the clinical manifestations of CAP, taking into account current symptoms. This is the key to improving the diagnosis, treatment and prevention of pneumonia and contributes to the overall health of children and society as a whole.

The objective: to determine the clinical characteristics of CAP in children aged 6 years to 17 years 11 months 29 days in the northeastern region of Ukraine (Sumy), taking into account SARS-CoV-2 virus infection.

MATERIALS AND METHODS

During the study in 2021–2024, it was examined 166 children aged 6 years to 17 years 11 months 29 days inclusive. Of these, 134 children were diagnosed with CAP and treated at the Infectious Diseases Department of the Municipal non-profit enterprise “Children’s Clinical Hospital of Saint Zinaida” Sumy City Council.

According to gender, there were 71 girls and 63 boys among the children with CAP ($p > 0.05$). All patients had severe CAP according to the criteria of the “Standards of Care for Community-Acquired Pneumonia in Children” (2022) [1, 25]. The children studied were divided into two groups according to SARS-CoV-2 virus infection. Group I consisted of 86 patients with severe CAP and SARS-CoV-2 infection. The second group included 48 patients with severe CAP without evidence of SARS-CoV-2 virus. Group II consisted of 32 somatically healthy children of matched age and gender.

All children examined had a detailed life and medical history, and their complaints were analyzed. Physical and laboratory examinations were also performed according to current clinical guidelines. Laboratory tests were performed according to generally accepted methods. Instrumental examinations were carried out using X-ray and ultrasound equipment according to their instructions.

Statistical processing of the results was performed on a personal computer using an online calculator and Microsoft Excel software adapted for biomedical research. The mean (M) and its error (m) were calculated. The reliability of the results was determined using the two-tailed independent Student’s t -test, and the data were considered reliable at $p < 0.05$.

All stages of the work were carried out with the consent of the parents of the patients and in accordance with the bioethical criteria of the Declaration of Helsinki.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the study showed that there was no gender difference in the incidence of CAP among all children. Among all patients, there were 47% of boys and 53% of girls ($p > 0.05$). The detailed distribution of children with CAP by gender and presence of SARS-CoV-2 virus infection is shown in Table 1.

Thus, the overall incidence of CAP among all children studied did not differ by gender. SARS-CoV-2 virus infection among hospitalized patients was more common in females. No gender difference was observed in group II.

When the seasonality of pneumonia incidence was examined, most cases were observed in autumn (36.5%). In spring and in winter, 29.1 and 26.1% of the episodes were recorded, respectively, and 8.3% in summer. In group I, patients were equally frequent in autumn and spring (30 episodes each) ($p > 0.05$). Children in group II were more often ill in autumn and winter, with 19 and 16 cases respectively ($p > 0.05$). The increase in morbidity in spring and in autumn can be explained by impaired protective functions of the body due to variable weather conditions and insufficient consumption of fresh vegetables and fruits. Details of the seasonality of the incidence of CAP are shown in Fig. 1.

After analyzing the medical history, it was found that 76.8% of all patients had previously been seen by a general practitioner. Of the children in group I, 77.9% were treated as outpatients. Antibacterial drugs were administered during outpatient treatment to 40.2% of all patients seen, including 29.1% of patients in group I. After confirmation of the diagnosis of CAP, all children were prescribed antibiotic therapy. Detailed characteristics of the patient groups according to outpatient care and antibiotic therapy before hospital admission are shown in Fig. 2.

When analyzing the duration of hospitalization, the mean duration of illness before hospitalization for all children with CAP was 6.90 ± 0.46 days, with no significant difference between groups I and II. Thus, in the group with SARS-CoV-2 virus infection, the duration before hospitalization was 6.74 ± 0.54 days, and in patients with CAP without detected SARS-CoV-2 virus, the duration before hospitalization was within 7.18 ± 0.84 days ($p > 0.05$).

A detailed review of the medical history revealed that the vast majority of patients in both groups were admitted to hospital on days 4–5 and 6–7 of illness, 37 and 34 patients, respectively. There were 25 patients in group I who were admitted to hospital on the 4th–5th day of illness and 12 children

Table 1
Distribution of children with CAP by gender and SARS-CoV-2 virus infection

Characteristics Group	Female patients, n (%)	Male patients, n (%)	Reliability, p_{1-2}
I, n = 86	50 (58.1)	36 (41.9)	< 0.01
II, n = 48	21 (43.8)	27 (56.2)	> 0.05

Notes: p – significance of data differences; p_{1-2} – difference between the gender of heart groups of patients.

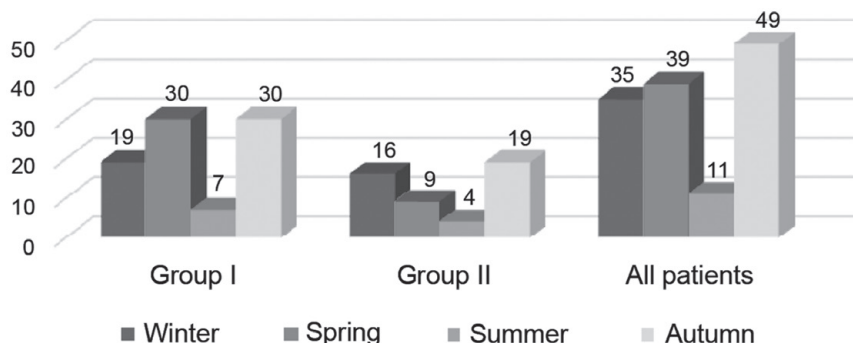


Fig. 1. Seasonality of children with CAP

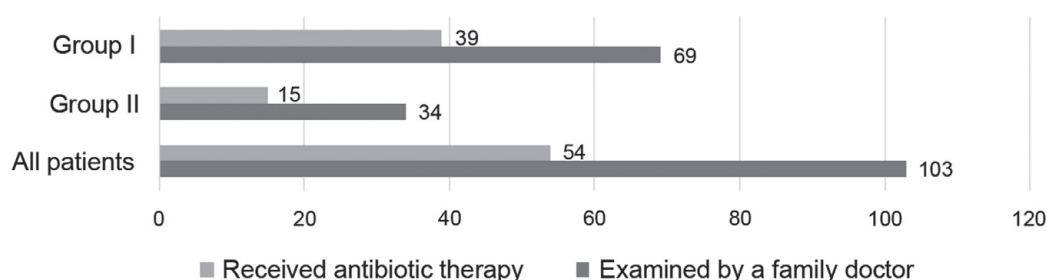


Fig. 2. Receipt of outpatient care and antibiotic therapy by the studied children with CAP

in group II. Five patients were admitted on the 1st day of illness, including 3 children in group II. Before admission, 14 children in group I and 8 patients in group II had been ill for more than 10 days. Eight patients had been treated previously and transferred from another medical institution.

Thus, the vast majority of children had been seen and treated prior to admission, indicating the availability of medical care and parental awareness. The high frequency of antibiotic prescriptions in group I children at the pre-hospital stage may be due to difficulties in early diagnosis of co-infections and a high risk of bacterial complications from viral infection due to a weakened organism.

At the outpatient stage, 51 (38%) of all children were diagnosed with CAP. On admission to hospital, 32 (24%) of all patients were diagnosed with CAP. Of these, a significant majority of patients were in group II, 24 (17.9%) ($p < 0.001$). Confirmed SARS-CoV-2 virus infection and CAP were present in 14 (10.5%) children on admission to hospital. Acute respiratory infection (ARI) was diagnosed in 32 (24%) patients and a further 16 (12%) children were referred to the unit with a diagnosis of bronchitis. Coronavirus disease was the diagnosis on admission to the Infectious Diseases Unit for 38 (28%) patients in group I. The distribution of patients by diagnoses made during hospitalization is shown in Table 2.

A significant number of differences in diagnosis at hospital presentation may be due to non-specific symptoms of pneumonia and the absence of severe clinical symptoms characteristic of CAP in the first days of illness with SARS-CoV-2 virus infection.

According to the analyzed medical history data, fever, runny nose, cough and sore throat were the first symptoms of CAP in 70 (52.2%) children ($p > 0.05$). Of these, there were 39 from the group I of patients. The onset of pneumonia with fever and general condition without respira-

tory symptoms was observed in 36 (26.9%) of all children examined, including 29 CAP patients with SARS-CoV-2 virus infection and 7 children without SARS-CoV-2 virus infection. 23 (17.1%) of the examined children with CAP had respiratory symptoms without fever, including 13 patients in group I and 10 children in group II. Nonspecific dyspeptic symptoms with fever to febrile body temperature were present in 5 (3.8%) of the children studied.

Thus, the majority of patients presenting to the hospital were characterized by a typical onset of illness with fever, deterioration of health and respiratory symptoms.

The general condition on admission to hospital was assessed as severe in all patients and 11 (8.2%) children were admitted to intensive care.

In case of hospitalization, all children with CAP complained of fever. Thus, 73 (54.5%) of the patients examined had a temperature rise to subfebrile levels, including 45 children in group I. Febrile temperatures were present in 35 (26.1%) children, including 24 patients with coronavirus infection. A rise in body temperature to pyretic parameters was observed in 26 (19.4%) patients, including 18 children with SARS-CoV-2 virus infection. The distribution of children according to temperature parameters is shown in Fig. 3.

Thus, the vast majority of children in both groups had a subfebrile temperature on admission, which can be explained by previous outpatient treatment.

Analysis of the data from the patients' admission examination showed that general weakness and malaise were reported by all patients with CAP, regardless of SARS-CoV-2 virus infection. Sleep disturbance and drowsiness were reported by 39 (29.1%) of the patients included in the study. It was anorexia in 89 (66.4%) children, including 54 children in group I and 35 patients in group II. The appetite reduced in 36 (26.8%) children. This complaint was significantly more

Table 2

Diagnosis of children with CAP during hospitalization

Diagnosis	Group	I, n = 86		II, n = 48		Total children, n = 134	
		n	%	n	%	n	%
Pneumonia		8	9.3	24	50	32	24
Coronavirus illness		38	44.2	0	0	38	28
Pneumonia with SARS-CoV-2 infection		14	16.3	0	0	14	10.5
ARI, upper respiratory tract		21	24.4	11	23	32	24
ARI, bronchitis		3	3.5	13	47	16	12
Bronchitis, SARS-CoV-2 virus infection		2	2.3	0	0	2	1.5

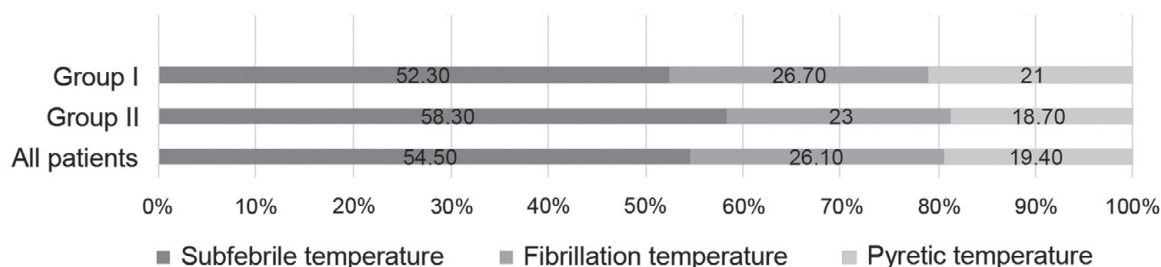


Fig. 3. Distribution of patients with CAP by temperature level on admission

common in patients with SARS-CoV-2 virus infection ($p < 0.01$). Loss of sense of smell and taste was observed in 3 children in group I. Chest pain was reported by 11 (8.2%) of the patients examined.

The most common respiratory symptom was cough in 109 (81.3%) of the children studied. Dry and wet cough were equally frequent in both groups of children studied ($p > 0.05$). In group I, dry and wet cough were present in 32 (37.2%) and 31 (36%) episodes, respectively ($p > 0.05$). 25 (18.6%) of the children studied had no cough during the examination. Of these, 23 (26.7%) were in group I, significantly more than 2 (4.1%) in group II ($p < 0.001$).

Among other clinical manifestations of the disease, patients reported gastrointestinal disturbances. Complaints of abdominal pain, nausea, vomiting and stool disturbance were reported by 11 (12.7%) patients in group I and 5 (10.4%) children in group II ($p > 0.05$).

Objective examination revealed pallor of the skin in 32 (24%) patients, including 22 (68.7%) children in group II ($p < 0.001$). At the initial examination, the tongue was covered with white plaque in 39 (45.3%) patients in group I and 11 (23%) children in group II ($p < 0.01$). Signs of respiratory failure, mostly of a mixed nature, were observed in 56 (65.1%) patients in the SARS-CoV-2 infection group and in 43 (89.5%) children in group II. Table 3 shows the main clinical features of CAP.

Thus, the most common clinical symptoms when children in both groups visited a health facility were general complaints, sleep and lack of or reduced appetite. Respiratory symptoms were dominated by cough, shortness of breath and nasal obstruction. In addition, non-specific dyspeptic symptoms were noted in children with CAP.

Percussion revealed that 82 (61.1%) of the patients included in the study had no changes in lung sounds ($p < 0.001$). In group I, there was a significant preponderance of no percussion changes at the initial examination, which was 68 (79%) cases ($p < 0.001$). At the same time, in group II, in 32 (66.7%) episodes of CAP, changes in the percussion sound (shortening and boxy lung sound) were detected significantly more often during the examination ($p < 0.001$) (Table 4).

Auscultation revealed that 109 (81.3%) patients with CAP had changes in lung sounds in the form of rigid breathing with prolonged exhalation ($p < 0.001$). Decreased breath sounds over the lesion were found in 25 (18.8%) patients. Auscultation of pleural rub was found in 10 (7.4%) of the children included in the study, with no significant difference between the groups ($p > 0.05$). Rough breathing was significantly more common in patients in group I – 74 (86%), and decreased breathing was observed in 12 (14%) children ($p < 0.001$). In group II, rigid breathing was characteristic

Table 3

Comparative characteristics of clinical symptoms of CAP

Symptom	Group I, n = 86, N (%)	Group II, n = 48, N (%)	Reliability, p_{1-2}
Violation of the general condition	86 (100)	48 (100)	< 0.05
Lack of appetite	54 (62.7)	35 (73)	> 0.05
Reduced appetite	29 (33.7)	7 (14.5)	< 0.01
Dyspeptic symptoms	11 (12.7)	5 (10.4)	> 0.05
Drowsiness	24 (27.9)	15 (31.2)	> 0.05
Shortness of breath	56 (65.1)	43 (89.5)	< 0.001
Wet cough	31 (36)	21 (24.4)	> 0.05
Dry cough	32 (37.2)	25 (29)	> 0.05
No cough	23 (26.7)	2 (4.1)	< 0.001
Pain, irritation in the throat	22 (25.5)	15 (31.2)	> 0.05
Nasal congestion, runny nose	53 (61.6)	37 (77)	> 0.05
Huskiness of the voice	3 (3.4)	0	> 0.05
Pallor of the skin	10 (11.6)	22 (45.8)	< 0.001
Pain in the chest	6 (6.9)	5 (10.4)	> 0.05

Notes: p – reliability of data discrepancies; p_{1-2} – reliability of the difference between the manifestation of clinical symptoms in groups of patients.

Table 4

Percussion changes in patients with pneumonia

Characteristic	Group I, (n = 86)	Group II, (n = 48)
Shortening of the lung sound	17.44 ± 4.12 $p_{1-2} < 0.001$	56.25 ± 7.24
Box shade of the lung sound	3.49 ± 1.99 $p_{1-2} > 0.05$	10.42 ± 4.46
Clear lung sound	79.07 ± 4.41 $p_{1-2} < 0.001$	29.17 ± 6.63

Notes: p – reliability of data discrepancies; p_{1-2} – reliability of the difference between lung sound changes in patients of groups I and II.

in 35 (73%) patients and decreased breathing in 13 (25%) children ($p < 0.001$) (Fig. 4).

Auscultatory wet and dry rales were heard in 56 (41.7%) and 16 (11.9%) patients with CAP included in the study groups, respectively. The absence of wheezing on auscultation was observed in 62 (46.2%) children. In group I, 52 (60.5%) patients had no wheezing ($p < 0.001$) (Fig. 5). In group II, 33 (68.8%) children had wet rales ($p < 0.001$) (Fig. 6).

Thus, the vast majority of children with CAP with SARS-CoV-2 virus infection had mild percussion

changes and auscultatory changes in breathing, without wheezing, on admission to the hospital. In patients of group II, percussion changes were in the form of a dull lung sound, and auscultation was characterized as rigid breathing with moist rales.

Assessing the localization of the pathological process, it was found that in 85 (63.4%) patients included in the study, pneumonia affected both lungs. Right-sided and left-sided localization of the pathological process was observed in 30 (22.4%) and 19 (14.1%) children, respectively. In group I, 74 (86%) patients had bilateral lung involvement ($p < 0.001$). In group II, the pathological process was more often unilateral in 37 (77%) children ($p < 0.001$). Thus, the localization of inflammation in the right and left lungs was detected in 22 (45.8%) and 15 (31.2%) patients, respectively ($p > 0.05$) (Fig. 7).

Pneumonia was more likely to be interstitial in nature in 81 (60.5%) of the patients studied ($p < 0.001$). In group I, 71 (82.5%) children had interstitial lung inflammation, which was significantly more than in group II with 10 (20.8%) patients ($p < 0.001$). Focal pneumonia was present in 50 (37.3%) children. There were significantly more focal episodes in group II – 38 (79.2%) cases ($p < 0.001$). Segmental and lobar CAP were observed in 2 (1.5%) and 1 (0.7%) patients in group I, respectively.

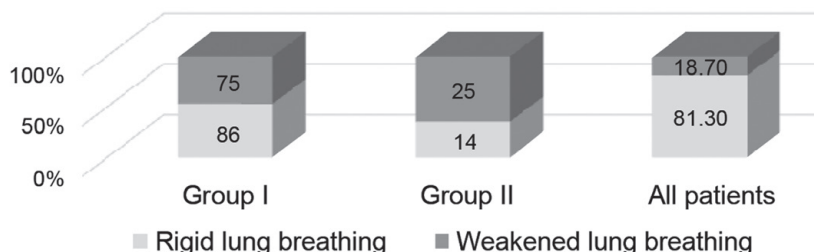


Fig. 4. Characteristics of auscultatory sounds in patients with CAP

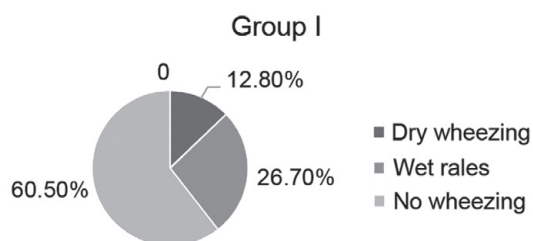


Fig. 5. Auscultatory changes in patients of group I

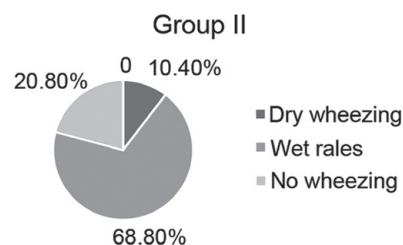


Fig. 6. Auscultatory changes in patients of group II

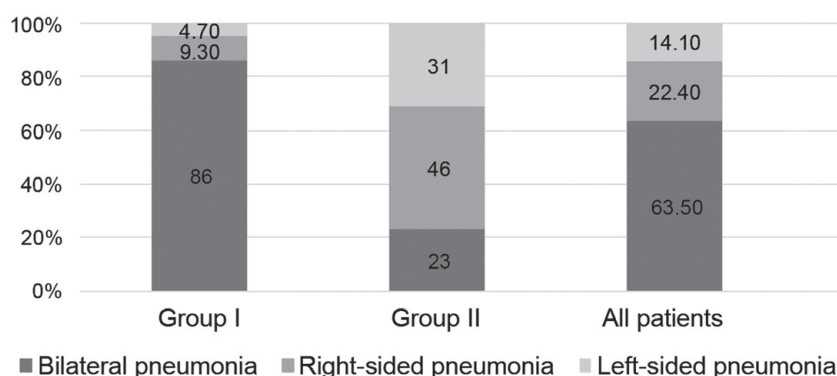


Fig. 7. Localization of the pathological process in children with CAP

Table 5

Saturation level in children with CAP in the acute period

Group Sign	I, n = 86	II, n = 48	Healthy children, n = 32
Saturation level, %	93.91 ± 0.12 p ₁₋₂ < 0.001 p ₁₋₃ < 0.001	94.47 ± 0.19 p ₂₋₃ < 0.001	98.97 ± 0.14

Notes: p – reliability of data discrepancies; p₁₋₂ – reliability of the difference in saturation in patients of groups I and II; p₁₋₃ – reliability of the difference in saturation indices between patients of group I and control group; p₂₋₃ – reliability of the difference in the saturation of patients of group II and control group.

During hospitalization, all patients underwent measurement of blood oxygen saturation using a pulse oximeter. The mean level of blood oxygen saturation in the children with pneumonia included in the study was 94.11 ± 0.10% and was significantly lower than in the control group (98.97 ± 0.14%) (p < 0.001). The detailed characteristics of the saturation level in the studied children are shown in Table 5.

Thus, in the vast majority of patients in group I, CAP was interstitial and involved both lungs. In group II, unilateral lesions and focal changes predominated. Blood oxygen saturation was reduced in all patients with pneumonia and was significantly lower in group I.

The following changes were noted in the clinical blood tests of the children studied. It was found that the average erythrocyte and hemoglobin levels in all patients were within the reference values for children of the same age. Decreased hemoglobin levels were found in 27 (20.1%) children with CAP, including 23 children in group I. The leukocyte counts of patients in group I were within the reference values for their age, while the values for lymphocytes and monocytes were higher, which may indicate a viral etiology of the disease. In children in group II, leukocytosis with a shift of the leukoformula to the left and an increase in the erythrocyte sedimentation rate (ESR) were observed in comparison with group I and controls (p < 0.001), which may indicate a bacterial cause of the disease (Table 6).

Thus, the clinical blood test of patients in group I was characterized by leukocyte and ESR levels within the reference values for children of the same age, an increase in monocytes and lymphocytes. In children in group II, laboratory changes were manifested by an increase in leukocyte and ESR levels, as well as a shift of the leukoformula to the left.

CONCLUSIONS

The article presents the main clinical features of pneumonia in children, taking into account the current epidemiological and regional situation. It was found that in most cases (64.1%) the development of pneumonia occurred in association with SARS-CoV-2 virus infection. The main clinical manifestations of CAP in children, regardless of established SARS-CoV-2 virus infection, were fever, general condition and respiratory symptoms. In addition, CAP with SARS-CoV-2 virus infection was characterised by dyspeptic manifestations in children. The saturation level was reduced in all patients with CAP and was significantly lower in children with SARS-CoV-2 virus.

Table 6

Complete blood count indicators in children with CAP in the acute period

Group Indicator	I, n = 86	II, n = 48	Healthy children, n = 32
Hemoglobin, g/L	129.60 ± 1.95 p ₁₋₂ > 0.05 p ₁₋₃ < 0.01	131.00 ± 2.27 p ₂₋₃ < 0.05	136.3 ± 1.2
Red blood cells, x/L	4.20 ± 0.04 p ₁₋₂ > 0.05 p ₁₋₃ > 0.05	4.23 ± 0.04 p ₂₋₃ > 0.05	4.30 ± 0.07
White blood cells, x/L	4.20 ± 0.04 p ₁₋₂ > 0.05 p ₁₋₃ > 0.05	4.23 ± 0.04 p ₂₋₃ > 0.05	5.95 ± 0.23
Eosinophils, %	2.61 ± 0.10 p ₁₋₂ > 0.05 p ₁₋₃ > 0.05	2.77 ± 0.20 p ₂₋₃ > 0.05	3.09 ± 0.23
Stick neutrophils, %	2.41 ± 0.14 p ₁₋₂ < 0.001 p ₁₋₃ < 0.001	8.72 ± 0.33 p ₂₋₃ < 0.001	4.18 ± 0.26
Segmented neutrophils, %	53.96 ± 0.41 p ₁₋₂ < 0.001 p ₁₋₃ < 0.001	59.43 ± 0.48 p ₂₋₃ < 0.01	57.10 ± 0.65
Lymphocytes, %	31.10 ± 0.45 p ₁₋₂ < 0.001 p ₁₋₃ < 0.05	24.91 ± 0.52 p ₂₋₃ > 0.001	29.51 ± 0.67
Monocytes, %	10.05 ± 0.24 p ₁₋₂ < 0.001 p ₁₋₃ < 0.001	4.18 ± 0.26 p ₂₋₃ < 0.01	5.39 ± 0.30
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	9.39 ± 0.83 p ₁₋₂ < 0.001 p ₁₋₃ < 0.001	15.41 ± 0.94 p ₂₋₃ < 0.001	4.9 ± 0.3

Notes: p – reliability of data discrepancies; p₁₋₂ – reliability of the difference in blood parameters of patients of groups I and II; p₁₋₃ – reliability of the difference in blood parameters between patients of group I and control group; p₂₋₃ – reliability of the difference in blood parameters of patients of group II and control group.

On initial objective examination, the majority of children with SARS-CoV-2 virus infection had no percussion changes. Auscultation revealed rigid breathing, mostly without wheezing. In patients without SARS-CoV-2 virus infection, CAP was characterized by shortened percussion and wet rales against a background of rigid breathing in the vast majority of episodes.

The instrumental data showed that in children with confirmed SARS-CoV-2 virus, both lungs were more often affected, and the inflammation was interstitial. In contrast, in patients with CAP without SARS-CoV-2 virus infection, the inflammatory process was characterized by unilateral involvement and focal changes in most of the cases studied.

Laboratory parameters in patients diagnosed with CAP with SARS-CoV-2 infection were characterized by leukocyte counts within age-appropriate reference values, whereas an increase in leukocyte counts was observed in children without coronavirus infection. In addition, children with CAP without SARS-CoV-2 virus had an increase in ESR and a leftward shift in leukocyte count.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest and have no financial gain related to this article.

Funding information. No funding has been received.

Acknowledgements. The authors would like to thank all the study participants, including the children and their

parents, for their cooperation. Special thanks are due to the administration and staff of the Infectious Diseases Department of the Saint Zinaida Children's Clinical Hospital for their help in organizing and carrying out the study. We are also grateful to our colleagues for their valuable advice and scientific consultation.

Information about the authors

Smiyan Oleksandr I. – Academic and Research Medical Institute, Sumy State University; tel.: (054) 266-23-18. *E-mail:* ped@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-8225-0975

Taramak Liudmyla V. – Academic and Research Medical Institute, Sumy State University; tel.: (099) 302-32-49. *E-mail:* ltaramak@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0009-0005-1802-892X

Smiyan Kateryna O. – Academic and Research Medical Institute, Sumy State University; tel.: (050) 958-55-57. *E-mail:* smiyan-gorbunova@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-8030-6418

Vasylieva Olena H. – Academic and Research Medical Institute, Sumy State University; tel.: (066) 734-23-08. *E-mail:* ol.vasylieva@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-4470-8740

Horbash Viktoriia A. – Academic and Research Medical Institute, Sumy State University; tel.: (095) 595-74-26. *E-mail:* vgorbays@med.sumdu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-7455-6875

Lopa Yana S. – Academic and Research Medical Institute, Sumy State University; tel.: (067) 126-78-46. *E-mail:* yanalopa2770@gmail.com

Відомості про авторів

Сміян Олександр Іванович – Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету; тел.: (054) 266-23-18. *E-mail:* ped@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0000-0001-8225-0975

Тарамак Людмила Вікторівна – Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету; тел.: (099) 302-32-49. *E-mail:* ltaramak@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0009-0005-1802-892X

Сміян Катерина Олександрівна – Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету; тел.: (050) 958-55-57. *E-mail:* smiyan-gorbunova@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-8030-6418

Васильєва Олена Геннадіївна – Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету; тел.: (066) 734-23-08. *E-mail:* ol.vasylieva@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0000-0003-4470-8740

Горбаш Вікторія Анатоліївна – Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету; тел.: (095) 595-74-26. *E-mail:* vgorbays@med.sumdu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-7455-6875

Лопя Яна Сергіївна – Навчально-науковий медичний інститут Сумського державного університету; тел.: (067) 126-78-46. *E-mail:* yanalopa2770@gmail.com

REFERENCES

1. Ministry of Health of Ukraine. On approval of the Standards of medical care "Communicable diseases pneumonia in children" [Internet]. 2022. Order No. 1380; 2022 Aug 02. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/pozalikalnyani-pnevmoniyi-u-ditej/>.
2. Roh EJ, Shim JY, Chung EH. Epidemiology and surveillance implications of community-acquired pneumonia in children. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(12):563-73. doi: 10.3345/cep.2022.00374.
3. Meyer Sauter PM, Seiler M, Tilen R, Osuna E, von Wantoch M, Sidorov S, et al. A randomized controlled non-inferiority trial of placebo versus macrolide antibiotics for *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with community-acquired pneumonia: trial protocol for the MYTHIC Study. *Trials*. 2024;25(1):655. doi: 10.1186/s13063-024-08438-6.
4. Ravindran A, Sowmiya S. Acute pneumonia in children. In: Proceedings of the 15th International Scientific and Practical Conference "Scientific Horizon in the Context of Social Crises". 2024 Apr 26-28; Tokyo. Tokyo; 2024, p.15-7.
5. Tsoumani E, Carter JA, Salomonsen S, Stephens JM, Bencina G. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2023;22(1):876-84. doi: 10.1080/14760584.2023.2261785.
6. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia*. 2020;12(1):11. doi: 10.1186/s41479-020-00074-3.
7. Meyer Sauter PM. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr*. 2024;183:1129-36. doi: 10.1007/s00431-023-05366-6.
8. McAllister DA, Liu L, Shi T, Chu Y, Reed C, Burrows J, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e47-57. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30408-X.
9. Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA, López L, Restrepo A, Garcés C, et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):169. doi: 10.1186/s12887-022-03235-z.
10. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019;394(10200):757-79. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4.
11. Yun KW. Community-acquired pneumonia in children: updated perspectives on its etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Exp Pediatr*. 2024;67(2):80-9. doi: 10.3345/cep.2022.01452.
12. Rees CA, Kuppermann N, Florin TA. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatr Emerg Care*. 2023;39(12):968-76. doi: 10.1097/PEC.0000000000003070.
13. United Nations International Children's Emergency Fund [Internet]. Pneumonia. UNICEF; 2023. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>.
14. Volosovets O, Bolbot Y, Abaturon O, Kryvopustov S, Besh L, Stioeva T, et al.

- Dynamics of the incidence rate of pneumonia in children in Ukraine over the past 20 years. Med Perspekt. [Internet]. 2020;25(4):174-81. Available from: <https://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/221680>.
15. Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. Coronavirus infection Covid-19. Kyiv: MHU; 2024. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/koronavirusna-infekciya-covid-19>.
16. Zabolotko VM. Provision of medical care to children aged 0-17 in healthcare institutions under the management of the Ministry of Health of Ukraine: Statistical and Analytical Handbook 1996-2019 [Internet]. Kyiv; 2020. Available from: <https://www.ukrmedstat@medstat.gov.ua>.
17. Zabrodska O. Viral pneumonia in children. Health Ukr 21 History. 2023;554(18):27-35.
18. Chee E, Huang K, Haggie S, Britton PN. Systematic review of clinical practice guidelines on the management of community acquired pneumonia in children. Paediatr Respir Rev. 2022;42:59-68. doi: 10.1016/j.prrv.2022.01.006.
19. Mathur S, Fuchs A, Bielicki J, Van Den Anker J, Sharland M. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. Paediatr Int Child Health. 2018;38(1):66-75. doi: 10.1080/20469047.2017.1409455.
20. Khomenko V, Iemets O, Volskovets O, Kryvopustov SP, Mozyrska OV. Etiological spectrum of pneumonia in children in Kyiv, Ukraine. Child's Health. 2023;18(2):73-9. doi: 10.22141/2224-0551.18.2.2023.1565.
21. Burrell R, Saravanos G, Britton PN. Unintended impacts of COVID-19 on the epidemiology and burden of paediatric respiratory infections. Paediatr Respir Rev. 2023 Aug 3:S1526-0542(23)00044-1. doi: 10.1016/j.prrv.2023.07.004.
22. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanasa M, Lancel-la L, Calò Carducci F, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(9):653-61. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
23. Nejad Biglari H, Sinaei R, Pezeshki S, Khajeh Hasani F. Acute transverse myelitis of childhood due to novel coronavirus disease 2019: The first pediatric case report and review of literature. Iran J Child Neurol. 2021;15(1):107-12. doi: 10.22037/ijcn.v15i1.31579.
24. Nikolopoulou GB, Maltezos HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? Arch Med Res. 2022;53(1):1-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002.
25. World Health Organization. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: Evidence summaries. Geneva: WHO; 2014. 34 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137319/1/9789241507813_eng.pdf.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2025. – Дата першого рішення 23.01.2025. – Стаття подана до друку 28.02.2025

Оптимізація лікування хронічної мієлоїдної лейкемії із застосуванням аргініну глутамату як засобу детоксикації під контролем лабораторних показників інтоксикаційного синдрому

І. М. Майкут-Забродська, Л. В. Хіміон

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

Мета дослідження: оптимізація лікування пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) шляхом визначення особливостей інтоксикаційного синдрому за лабораторними показниками та його корекції.

Матеріали та методи. Проведено проспективне, когортне дослідження за участю 97 осіб, з яких 77 пацієнтів із ХМЛ були розподілені за стадіями хвороби (хронічна – 19, акселерації – 33, бластний криз – 25), а 20 здорових осіб сформували контрольну групу. Вивчено рівні молекул середньої маси (МСМ), основну частку яких становлять речовини пептидної природи, піровиноградної (ПВК) та молочної (МК) кислот у плазмі крові. Використано клінічні, лабораторні, біохімічні та статистичні методи аналізу. Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації, затверджене комісією з біоетики; усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати. Встановлено, що рівень МСМ, ПВК і МК підвищується з прогресуванням стадії захворювання та корелює з тяжкістю інтоксикації. Зниження рівнів МСМ, ПВК, МК у пацієнтів із ХМЛ після курсу аргініну глутамату свідчить про зменшення вираженості синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації.

Висновки. Оцінювання метаболічної інтоксикації є важливим критерієм стратифікації ризику при ХМЛ. Визначення рівнів МСМ, ПВК, МК у крові пацієнтів із ХМЛ розширює арсенал дослідницьких технологій, а виявлені особливості метаболічних порушень у хворих із ХМЛ свідчать про потребу в індивідуалізації лікувальних підходів із метою мінімізації несприятливих наслідків. У комплексному лікуванні ХМЛ доцільно застосовувати аргініну глутамат у середньотерапевтичних дозах і тривалості для корекції інтоксикаційних порушень.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, діагностика, молекули середньої маси, молочна кислота, піровиноградна кислота.

Optimization of chronic myeloid leukemia management using arginine glutamate as a detoxifying agent under monitoring of laboratory parameters of intoxication syndrome

I. M. Maikut-Zabrodska, L. V. Khimion

The objective: to optimize the management of patients with chronic myeloid leukemia (CML) by identifying the characteristics of intoxication syndrome based on laboratory parameters evaluation and their further corrections.

Materials and methods. This prospective cohort study enrolled 97 participants, in which 77 patients with CML were divided according to diseases stages (chronic stage – 19 participants, acceleration stage – 33, blast crisis stage – 25), and 20 healthy individuals formed the control group. The levels of medium mass molecules (MMM), pyruvic acid (PA) and lactic acid (LA) in blood plasma were determined. Clinical, laboratory, biochemical, and statistical methods of analysis were used. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, and approved by the bioethics committee, with all patients providing informed consent.

Results. It was established that the levels of MMM, PA, and LA increased with the progression of CML and correlated with the severity of intoxication. A reduction in MMM, PA, and LA levels after a course of arginine glutamate therapy indicates a reduction in the severity of the endogenous metabolic intoxication syndrome.

Conclusions. Assessment of metabolic intoxication is an important criterion for risk stratification in CML. Determination of MMM, PA, and LA in the blood of patients with CML expands the arsenal of research technologies, while the identified features of metabolic disorders in patients with CML highlight the need for individualized treatment approaches to minimize adverse outcomes. In comprehensive management of CML, the use of arginine glutamate in medium therapeutic doses and duration is advisable for correction of intoxication-related disorders.

Keywords: chronic myeloid leukemia, diagnosis, medium mass molecules, lactic acid, pyruvic acid.

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) є одним із найпоширеніших клональних мієлопроліферативних захворювань, що характеризується специфічною генетичною аномалією – утворенням химерного гена *BCR-ABL* унаслідок транслокації *t(9;22)*, яка призводить до неконтрольованої проліферації клітин мієлоїдного ряду [1]. Попри значний прогрес у терапії ХМЛ, зокре-

ма завдяки впровадженню інгібіторів тирозинкінази [2], залишається актуальною проблема оцінки стану метаболічних процесів, які супроводжують розвиток і прогресування захворювання [3]. Особливо важливими є маркери метаболічної інтоксикації, як-от молекули середньої маси (МСМ), основну частку яких становлять речовини пептидної природи, піровиноградна кислота (ПВК) і

молочна кислота (МК), які характеризують глибину вторинних порушень обміну речовин у пацієнтів із ХМЛ.

Синдром ендогенної інтоксикації при онкологічних захворюваннях є складним багатокомпонентним процесом, що відображає системну відповідь організму на пухлинний ріст, високий клітинний обіг і метаболічне перепрограмування [4].

Лактат (МК) тривалий час вважався лише кінцевим продуктом анаеробного гліколізу, проте нині розглядається як ключова сигнальна молекула та онко-метаболіт [5]. У пухлинному мікрооточенні накопичення лактату призводить до локального ацидозу, що є потужним механізмом імунної евазії. Кисле середовище пригнічує проліферацію, цитотоксичну функцію та продукцію цитокінів ефекторними імунними клітинами, зокрема цитотоксичними Т-лімфоцитами й натуральними кілерами. Крім того, лактат спричиняє поляризацію макрофагів у пропухлинний M2-фенотип, стимулює ангиогенез і ремоделювання позаклітинного матриксу, полегшуючи інвазію та метастазування [6].

Піруват (ПВК) посідає центральне місце у вуглеводному обміні, перебуваючи на перетині між гліколізом і циклом трикарбонових кислот. Співвідношення лактату до пірувату (МК/ПВК) є важливим показником, що відображає внутрішньоклітинний редокс-стан (співвідношення NADH/NAD^+ – нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений та нікотинамідаденіндинуклеотид окиснений) й ефективність мітохондріального окисного фосфорилування. Підвищення цього коефіцієнта свідчить про зсув енергетичного метаболізму в бік анаеробного гліколізу, що є характерною ознакою ефекту Варбурга в пухлинних клітинах [7].

Гетерогенна група ендогенних речовин (МСМ) із молекулярною масою в діапазоні від 0,5 до 5 кДа включає пептиди, продукти деградації білків, глікопротеїни, нуклеотиди, олігосахариди та інші метаболіти [4]. Накопичення МСМ у крові відбувається внаслідок дисбалансу між їх інтенсивним утворенням (унаслідок посиленого катаболізму, масивної загибелі пухлинних клітин, протеолізу) та порушенням їхньої елімінації через органи детоксикації, насамперед нирки й печінку. Хоча термін «молекули середньої маси» є інтегральним і неспецифічним, він слугує важливим індикатором загального пухлинного навантаження та системного метаболічного стресу. До пулу МСМ можуть входити й більш специфічні молекули, зокрема β_2 -мікроглобулін, рівень якого корелює з клітинним оновленням, пухлинною масою та прогнозом при гематологічних злоякісних новоутвореннях.

Зміни вмісту МСМ, ПВК і МК у плазмі та сироватці крові на різних стадіях ХМЛ є не лише маркерами метаболічної дисфункції, а й потенційними предикторами перебігу захворювання та ефективності терапії [8]. Важливою залишається необхідність раннього виявлення порушень метаболізму, оскільки вони часто призводять до ендогенної інтоксикації та ускладнень, зокрема фебрильної нейтропенії, що ускладнює клінічний перебіг і підвищує ризик летальних наслідків. Це особливо актуально для осіб старшого віку [9] та вагітних [10, 11].

На сьогодні існує обмежена кількість досліджень, присвячених системному аналізу зв'язків між рівнями МСМ, ПВК, МК та клініко-лабораторними показника-

ми у пацієнтів із ХМЛ. Недостатньо вивченим залишається також вплив терапії на динаміку цих показників та їхню роль у прогнозуванні відсутності відповіді на лікування [12, 13]. Розуміння цих взаємозв'язків дозволить покращити моніторинг стану пацієнтів, забезпечити індивідуалізацію терапії й зменшити частоту метаболічних ускладнень.

Актуальність цієї наукової тематики зумовлена необхідністю поглибленого вивчення ролі МСМ, ПВК і МК як маркерів метаболічної інтоксикації у пацієнтів на різних стадіях ХМЛ та оптимізації підходів до корекції метаболічних порушень.

Нагальним є впровадження нових підходів до контролю перебігу ХМЛ та оцінювання ефективності лікування шляхом комплексного аналізу біохімічних, імунологічних і клінічних показників [14–16] із розробленням прогностичних алгоритмів, зокрема із застосуванням систем машинного навчання [17–20]. Отримані результати можуть стати підґрунтям для розробки додаткових критеріїв оцінювання ступеня компенсації вторинних метаболічних порушень, що має важливе значення для підвищення ефективності терапії й поліпшення якості життя пацієнтів [21].

Таким чином, дослідження рівнів МСМ, ПВК і МК у плазмі та сироватці крові пацієнтів із ХМЛ є вкрай актуальним завданням сучасної гематології, що має значний потенціал для покращення діагностичних і лікувальних стратегій на різних стадіях захворювання.

Мета дослідження: оптимізація лікування пацієнтів із ХМЛ шляхом визначення особливостей інтоксикаційного синдрому за лабораторними показниками та його корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клінічне проспективне, когортне, порівняльне, зрізове дослідження, в якому взяли участь 97 осіб. До основної групи увійшли 77 пацієнтів (35 чоловіків, 42 жінки) із ХМЛ, з яких 19 осіб перебували у хронічній фазі (ХФ) (I стадія), 33 – у фазі акселерації (ФА) (II стадія) та 25 – у фазі бластної кризи (ФБК) (III стадія). Контрольну групу (КГ) становили 20 практично здорових осіб (10 чоловіків і 10 жінок).

Застосовані методи дослідження, окрім загальноприйнятих стандартних, додатково включали спеціальні підходи – визначення вмісту МСМ, ПВК і МК у крові флуориметричним та імуноферментним методами, а також статистичний аналіз.

У складі стандартного комплексного лікування додатково застосовували аргініну глутамат як засіб, що сприяє детоксикації, у дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 14 днів.

Під час дослідження якісні характеристики виражали у вигляді абсолютних значень і відносних показників у відсотковому співвідношенні. Оцінювання кількісних показників здійснювали на основі аналізу центральної тенденції, варіативності, достовірності міжгрупових відмінностей та кореляційних зв'язків з урахуванням характеру розподілу даних. За нормального розподілу обчислювали середнє арифметичне значення та стандартне відхилення, а для визначення вірогідності міжгрупових відмінностей застосовували критерій Стюдента. Застосовано попере-

дньо розроблений авторський спосіб (алгоритм) прогнозування ефективності лікування у пацієнтів із ХМЛ [22].

Для всіх статистичних розрахунків рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$. Усі дані дослідження зберігали у спеціалізованій базі даних; обчислення похідних показників, аналіз частотних характеристик і побудову графічних матеріалів здійснювали з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel (пакет Microsoft 365, що має корпоративну ліцензію). Для статистичної обробки даних використовували програму StatSoft Statistica.

Проведення дослідження схвалено комісією з біоетики, оскільки воно відповідає основним принципам, викладеним у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., з наступними редакціями), а також у національних нормативних документах. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження ключових маркерів ендогенної інтоксикації – МСМ, МК, ПВК та їх співвідношення – виявило суттєві зміни у пацієнтів із ХМЛ (таблиця).

Рівень МСМ у плазмі крові був значно підвищений у пацієнтів із ХМЛ порівняно з КГ ($0,240 \pm 0,030$ од. опт. щільності). Це підвищення мало чітку тенденцію до прогресування залежно від стадії захворювання: у ХФ – $0,350 \pm 0,050$ од. опт. щільності, у ФА – $0,480 \pm 0,070$ од. опт. щільності, у ФБК – $0,620 \pm 0,090$ од. опт. щільності. Такі зміни відображають наростання ендогенної інтоксикації внаслідок посиленого катаболізму, масивного розпаду пухлинних клітин і можливого порушення функції органів детоксикації. Після 14-денного курсу застосування аргініну глутамату виявлено статистично значуще ($p < 0,01$) зниження рівня МСМ у всіх групах пацієнтів із ХМЛ: у ХФ – до $0,290 \pm 0,040$ од. опт. щільності, у ФА – до $0,380 \pm 0,060$ од. опт. щільності, у ФБК – до $0,500 \pm 0,080$ од. опт. щільності. Отримані дані свідчать про виражений детоксикаційний ефект препарату.

Рівень МК у крові пацієнтів із ХМЛ був підвищений, особливо у ФА та ФБК, порівняно з КГ ($1,5 \pm 0,3$ ммоль/л). У ХФ середній рівень МК ста-

новив $2,5 \pm 0,5$ ммоль/л, у ФА – $3,8 \pm 0,7$ ммоль/л, у ФБК – $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л. Це відображає посилення анаеробного гліколізу в пухлинних клітинах (ефект Варбурга) і можливу тканинну гіпоксію, що виникає внаслідок порушення мікроциркуляції та високого споживання кисню пухлиною. Після застосування аргініну глутамату відзначено помірне, але статистично значуще ($p < 0,05$) зниження рівня МК: у ХФ – до $2,0 \pm 0,4$ ммоль/л, у ФА – до $3,0 \pm 0,6$ ммоль/л, у ФБК – до $4,2 \pm 0,8$ ммоль/л. Це може бути пов'язано з покращенням мікроциркуляції (через NO-опосередковану вазодилатацію, зумовлену дією аргініну) та загальним поліпшенням метаболічного стану.

Рівні ПВК у пацієнтів із ХМЛ були незначно підвищеними або перебували в межах верхньої межі норми (КГ – $0,10 \pm 0,02$ ммоль/л; пацієнти з ХМЛ: у ХФ – $0,12 \pm 0,03$ ммоль/л, у ФА – $0,14 \pm 0,03$ ммоль/л, у ФБК – $0,15 \pm 0,04$ ммоль/л; референтні значення – $0,08\text{--}0,16$ ммоль/л). Зміни були менш вираженими порівняно з МК. Після курсу аргініну глутамату виявлено мінімальні зміни рівня ПВК з незначною тенденцією до зниження.

Коефіцієнт співвідношення МК/ПВК був значно підвищений у пацієнтів із ХМЛ, особливо в прогресуючих фазах захворювання (КГ – 15 ± 3 ; у ХФ – 21 ± 4 , у ФА – 27 ± 5 , у ФБК – 35 ± 6). Це свідчить про зсув метаболізму в бік анаеробного гліколізу та відносне накопичення лактату порівняно з піруватом, що є характерним для порушення окисного фосфорилювання або посиленого гліколізу. Після застосування аргініну глутамату виявлено статистично значуще ($p < 0,05$) зниження цього коефіцієнта: у ХФ – до 17 ± 3 , у ФА – до 22 ± 4 , у ФБК – до 28 ± 5 , що свідчить про часткову нормалізацію енергетичного обміну.

Зниження рівнів МСМ, ПВК, МК у пацієнтів із ХМЛ після курсу аргініну глутамату свідчить про послаблення синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації. Воно відображає зменшення катаболічного «токсичного» навантаження, нормалізацію енергетичного обміну (з переходом від анаеробного гліколізу до більш аеробних шляхів) і відновлення дезінтоксикаційної функції печінки й нирок. У клінічному аспекті це корелює з кращою переносимістю інгібіторів тирозинкінази,

Динаміка маркерів ендогенної інтоксикації у пацієнтів із ХМЛ (за фазами захворювання) та у КГ на тлі застосування аргініну глутамату

Маркер/ група	Одиниці вимірювання	КГ (n = 20)	ХМЛ ХФ (n = 19)	ХМЛ ФА (n = 33)	ХМЛ ФБК (n = 25)	ХМЛ ХФ (n = 19)	ХМЛ ФА (n = 33)	ХМЛ ФБК (n = 25)
		До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	Після лікування	Після лікування	Після лікування
МСМ	од. опт. щільн.	$0,240 \pm 0,030$	$0,350 \pm 0,050$	$0,480 \pm 0,070$	$0,620 \pm 0,090$	$0,290 \pm 0,040^{**}$	$0,380 \pm 0,060^{**}$	$0,500 \pm 0,080^{**}$
МК	ммоль/л	$1,5 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,7$	$5,2 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,4^*$	$3,0 \pm 0,6^*$	$4,2 \pm 0,8^*$
ПВК	ммоль/л	$0,10 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,03^*$	$0,13 \pm 0,03^*$
Коефіцієнт МК/ПВК	–	15 ± 3	21 ± 4	27 ± 5	35 ± 6	$17 \pm 3^*$	$22 \pm 4^*$	$28 \pm 5^*$

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно зі значенням до лікування у відповідній групі; ** – $p < 0,01$ порівняно зі значенням до лікування у відповідній групі. КГ – контрольна група; ХМЛ – хронічна мієлоїдна лейкемія; МСМ – молекули середньої маси; МК – молочна кислота; ПВК – піровиноградна кислота; ХФ – хронічна фаза; ФА – фаза акселерації; ФБК – фаза бластної кризи. Одиниці вимірювання ПВК переведено в ммоль/л для коректного розрахунку співвідношення ($1 \text{ мкмоль/л} = 0,001 \text{ ммоль/л}$).

нижчим ризиком фебрильної нейтропенії й резистентності до терапії, а отже – з вищою ймовірністю досягнення глибокої молекулярної відповіді та поліпшення прогнозу захворювання.

Синергетичний ефект аргініну глутамату на рівні МСМ та МК може свідчити про комплексний вплив препарату на метаболічні порушення. Якщо зниження рівня МСМ виявляється більш вираженим у тих пацієнтів, в яких одночасно спостерігається значне зниження концентрації МК, це може свідчити про те, що МК сама по собі або метаболіти, пов'язані з лактацидозом, становлять значну частку пулу МСМ. Альтернативно, зниження рівня МК, що відображає покращення аеробного метаболізму та зменшення тканинної гіпоксії, може сприяти більш ефективному функціонуванню систем детоксикації, що зумовлює зниження концентрації й інших компонентів МСМ.

Аргініну глутамат, впливаючи одночасно на декілька метаболічних шляхів (посилення знешкодження аміаку в орнітиновому циклі, потенційне покращення мікроциркуляції та оксигенації тканин через синтез оксиду азоту (NO), підтримку функції печінки), може комплексно зменшувати як утворення й накопичення МК, так і інших токсичних метаболітів середньої молекулярної маси. Тісний кореляційний зв'язок між динамікою МК та МСМ на тлі терапії може свідчити про спільні механізми їх генерації або елімінації, на які позитивно впливає застосований препарат.

Прогностичне значення вихідних рівнів МСМ, МК, ПВК та їх співвідношення для оцінки відповіді на терапію аргініну глутаматом є важливим питанням. Результати дослідження показали, що пацієнти з більш вираженими початковими порушеннями цих маркерів (тобто з вищими рівнями МСМ, МК та коефіцієнта МК/ПВК, що частіше спостерігалось у ФА та ФБК) демонстрували більш значуще їх покращення у відсотковому співвідношенні після курсу аргініну глутамату. Це узгоджується із загальним принципом, що терапевтичні втручання, спрямовані на корекцію патологічних станів, часто мають більш виражений ефект у пацієнтів із суттєвішими відхиленнями від норми. Якщо аргініну глутамат ефективно впливає на механізми, що лежать в основі накопичення цих маркерів інтоксикації, то у пацієнтів із максимальною активацією цих патологічних шляхів можна очікувати найбільшого терапевтичного ефекту від його застосування. Це може мати значення для відбору пацієнтів, які отримають найбільшу користь від такої метаболічної корекції.

Результати проведеного дослідження підтверджують актуальність оцінки метаболічної інтоксикації у пацієнтів із ХМЛ як одного з ключових факторів, що визначають прогноз захворювання та ефективність терапії. Виявлені зміни рівнів МСМ, ПВК та МК у пацієнтів із різними стадіями хвороби дозволяють не лише диференціювати етапи прогресування патологічного процесу, але й ідентифікувати осіб із високим ризиком розвитку несприятливих ускладнень.

Одним із ключових аспектів виявлених порушень є взаємозв'язок між рівнями метаболічних маркерів та ефективністю терапії інгібіторами тирозинкінази. Попередні дослідження підтверджують, що рівень ендогенної

інтоксикації впливає на відповідь на лікування й розвиток резистентності до терапії [1]. Згідно з результатами, отриманими в поточному дослідженні, підвищені рівні МСМ корелюють зі зниженою ефективністю лікування у пацієнтів із прогресуванням захворювання, що підтверджується даними щодо прогнозування терапевтичної неефективності [12]. Ці результати вказують на необхідність включення показників інтоксикації до прогностичних алгоритмів оцінки ефективності терапії.

Аналіз ролі ПВК та МК як маркерів метаболічного стану пацієнтів із ХМЛ також продемонстрував їхню високу прогностичну цінність. Як зазначено в дослідженнях Wang et al. (2024) [8], зниження рівня ПВК спостерігається у пацієнтів, які добре реагують на лікування, тоді як його підвищення може бути ознакою порушень енергетичного обміну в умовах прогресуючої пухлинної інтоксикації. Результати проведеного нами дослідження узгоджуються з наведеними вище даними й підтверджують доцільність врахування цього показника при моніторингу ефективності лікування та прогнозуванні розвитку ускладнень.

У межах дослідження також підтверджено вплив вікових і статевих особливостей на метаболічні порушення у пацієнтів із ХМЛ. Як показали попередні дослідження (Stempel et al., 2024) [9], пацієнти старшого віку мають вищий рівень метаболічної інтоксикації та гіршу відповідь на лікування, що узгоджується з нашими спостереженнями. Крім того, особливої уваги потребує ведення вагітних із ХМЛ, оскільки, за даними Chelysheva et al. (2024) [10], лікування в цей період потребує індивідуалізованого підходу з урахуванням можливих метаболічних змін.

Значну увагу в сучасних дослідженнях приділено розробці прогностичних моделей для підвищення точності стратифікації пацієнтів. Використання методів машинного навчання для оцінки ризику розвитку ускладнень і прогнозування ефективності лікування дозволяє враховувати широкий спектр чинників та підвищувати точність діагностики (Bernardi et al., 2024) [17]. У нашому дослідженні запропоновано алгоритм, який інтегрує лабораторні показники метаболічної інтоксикації у систему оцінки ризиків, що підтверджує доцільність впровадження таких підходів у клінічну практику.

Окрему увагу слід приділити питанням досягнення ремісії без терапії у пацієнтів із ХМЛ. Як зазначено в дослідженнях Ureshino et al. (2024) [2] та Cattaneo et al. (2024) [13], повторні спроби припинення лікування можуть мати позитивні результати за умов ретельного відбору пацієнтів і застосування ефективних методів моніторингу. Отримані в поточному дослідженні результати свідчать про важливість контролю рівнів метаболічних маркерів як предикторів можливості успішного припинення терапії, що є перспективним напрямом подальших досліджень.

Проведений аналіз підтверджує важливість комплексного підходу до діагностики та лікування ХМЛ з урахуванням рівня метаболічної інтоксикації. Отримані результати демонструють необхідність розширення наявних прогностичних моделей шляхом включення маркерів інтоксикації, що дозволить підвищити ефективність терапії та своєчасно ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком розвитку ускладнень. Подальші дослідження мають

бути спрямовані на вдосконалення алгоритмів оцінки ризиків, зокрема з використанням технологій штучного інтелекту й персоналізованих підходів до лікування.

Таким чином, у контексті сучасної клінічної гематології розроблений алгоритм прогнозування, що враховує інтоксикаційні показники, розширює можливості оцінки ризиків та підвищує ефективність предикції стану здоров'я пацієнтів із ХМЛ. Це підтверджує доцільність його впровадження у практичну медицину для використання в аналогічних клінічних ситуаціях.

ВИСНОВКИ

1. Визначення рівнів МСМ, ПВК та МК у крові пацієнтів із ХМЛ розширює арсенал дослідницьких

технологій, а виявлені особливості метаболічних порушень у хворих із ХМЛ свідчать про потребу в індивідуалізації лікувальних підходів із метою мінімізації несприятливих наслідків захворювання.

2. У комплексному лікуванні ХМЛ доцільно застосовувати аргініну глутамат у середньотерапевтичних дозах і тривалості для корекції інтоксикаційних порушень.

3. Перспективи подальших досліджень передбачають розширення аналізу метаболічної інтоксикації у пацієнтів із ХМЛ з метою ідентифікації ранніх маркерів резистентності до терапії, інтеграцію біохімічних і генетичних показників, дослідження механізмів розвитку ускладнень та оцінку можливості досягнення ремісії без терапії для персоналізації лікувальних стратегій.

Відомості про авторів

Майкут-Забродська Іванна Михайлівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 605-50-56. E-mail: ivanna_zabrodskaya@ukr.net
ORCID: 0000-0003-3945-3608

Хімйон Людмила Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 469-33-96. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-7699-8725

Information about the authors

Maikut-Zabrodskaya Ivanna M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 605-50-56. E-mail: ivanna_zabrodskaya@ukr.net
ORCID: 0000-0003-3945-3608

Khimion Liudmyla V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 469-33-96. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-7699-8725

ПОСИЛАННЯ

- Shah NP, Bhatia R, Altman JK, Amaya M, Begna KH, Berman E, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(1):43-69. doi: 10.6004/jnccn.2024.0007.
- Ureshino H, Kamachi K, Kimura S. Second treatment-free remission attempt in patients with chronic myeloid leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024;24(4):e138-41. doi: 10.1016/j.clml.2023.12.011.
- Andorsky D, Kota V, Sweet K. Exploring treatment decision-making in chronic myeloid leukemia in chronic phase. Front Oncol. 2024;14:1369246. doi: 10.3389/fonc.2024.1369246.
- Kumar R, Mishra A, Gautam P, Feroz Z, Vijayaraghavalu S, Likos EM, et al. Metabolic pathways, enzymes, and metabolites: Opportunities in cancer therapy. Cancers (Basel). 2022;14(21):5268. doi: 10.3390/cancers14215268.
- Tufail M, Jiang CH, Li N. Immune evasion in cancer: mechanisms and cutting-edge therapeutic approaches. Signal Transduct Target Ther. 2025;10(1):227. doi: 10.1038/s41392-025-02280-1.
- Sun C, Shen Y, Wang F, Lu T, Zhang J. Sympathetic nervous system in tumor progression and metabolic regulation: mechanisms and clinical potential. J Transl Med. 2025;23(1):836. doi: 10.1186/s12967-025-06657-2.
- Reang J, Sharma PC, Thakur VK, Majeed J. Understanding the therapeutic potential of ascorbic acid in the battle to overcome cancer. Biomolecules. 2021;11(8):1130. doi: 10.3390/biom11081130.
- Wang Y, Liang Z-J, Gale RP, Liao H-Z, Ma J, Gong T-J, et al. Chronic myeloid leukaemia: Biology and therapy. Blood Rev. 2024;65:101196. doi: 10.1016/j.blre.2024.101196.
- Stempel JM, Shallis RM, Wong R, Podoltsev NA. Challenges in management of older patients with chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2024;65(9):1219-32. doi: 10.1080/10428194.2024.2342559.
- Chelysheva E, Apperley J, Turkina A, Yassin MA, Rea D, Nicolini FE, et al. Chronic myeloid leukemia diagnosed in pregnancy: Management and outcome of 87 patients reported to the European LeukemiaNet international registry. Leukemia. 2024;38(4):788-95. doi: 10.1038/s41375-024-02183-0.
- Abruzzese E, Trawinska MM, De Fabritiis P, Bernardi S. SOHO state of the art updates and next questions: chronic myeloid leukemia and pregnancy: "Per aspera ad astra". Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024;24(4):214-23. doi: 10.1016/j.clml.2023.11.011.
- Zhang X, Liu B, Huang J, Zhang Y, Xu N, Gale RP, et al. A predictive model for therapy failure in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. Blood. 2024;144(18):1951-61. doi: 10.1182/blood.2024024761.
- Cattaneo D, Bucelli C, Bellani V, Mora B, Iurlo A. Treatment-free remission as a new goal in the management of chronic myeloid leukemia: Clinical and biological aspects. Hematol Oncol. 2024;42(5):e3309. doi: 10.1002/hon.3309.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2024;99(11):2191-212. doi: 10.1002/ajh.27443.
- Szuber N, Orazi A, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia: 2024 update on diagnosis, genetics, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99(7):1360-87. doi: 10.1002/ajh.27321.
- Huhtanen J, Adnan-Awad S, Theodoropoulos J, Forstén S, Warfvinge R, Dufva O, et al. Single-cell analysis of immune recognition in chronic myeloid leukemia patients following tyrosine kinase inhibitor discontinuation. Leukemia. 2024;38(1):109-25. doi: 10.1038/s41375-023-02074-w.
- Bernardi S, Vallati M, Gatta R. Artificial intelligence-based management of adult chronic myeloid leukemia: Where are we and where are we going? Cancers (Basel). 2024;16(5):848. doi: 10.3390/cancers16050848.
- Ram M, Afrash MR, Moulaei K, Parvin M, Esmaeili E, Karbasi Z, et al. Application of artificial intelligence in chronic myeloid leukemia (CML) disease prediction and management: A scoping review. BMC Cancer. 2024;24(1):1026. doi: 10.1186/s12885-024-12764-y.
- Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, Konopleva M, Borthakur G, Wierda WG, et al. The LEukemia Artificial Intelligence Program (LEAP) in chronic myeloid leukemia in chronic phase: A model to improve patient outcomes. Am J Hematol. 2021;96(2):241-50. doi: 10.1002/ajh.26047.
- Elhadary M, Elsayed AA, Ferih K, Elsayed B, Elshoeibi AM, Kaddoura R, et al. Applications of machine learning in chronic myeloid leukemia. Diagnostics (Basel). 2023;13(7):1330. doi: 10.3390/diagnostics13071330.
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. Chronic Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®) – Health Professional Version [Internet]. In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002. Available from: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cml-treatment-pdq>.
- Maikut-Zabrodskaya IM. Algorithm for predicting the clinical course and treatment effectiveness for patients with chronic myeloid leukemia using markers of metabolic intoxication. Wiad Lek. 2025;78(6):1007-13. doi: 10.36740/WLek/207357.

Стаття надійшла до редакції 21.07.2025. – Дата першого рішення 24.07.2025. – Стаття подана до друку 22.08.2025

Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among children with digestive tract pathology in Ukraine: a systematic review and meta-analysis

I. H. Paliy¹, O. O. Ksenchyn¹, D. V. Palii¹, A. H. Kapitun¹, O. M. Muzychuk²

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

²Medical center “Dobrobut”, Kyiv

The prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection varies across populations and geographic regions. However, a comprehensive review of prevalence in Ukraine has not been conducted.

The objective: to estimate the pooled prevalence of *H. pylori* among children and to identify factors associated with *H. pylori* infection in Ukraine.

Materials and methods. We performed a search in the databases PubMed, Scopus, Web of Science, and Ukrainian electronic resources including the electronic libraries of the National Academy of Sciences of Ukraine published between 1999–2024. The synthesis included the articles that had information on the prevalence of *H. pylori* among the pediatric population of Ukraine, studies with valid methods for diagnosing *H. pylori*.

Results. The final analysis included 9 publications with a total number of participants of 1,113 children. All articles contained information on the prevalence of *H. pylori* in children with gastroenterological complaints. The overall prevalence of *H. pylori* was 53.22% (95% confidence interval (42.28; 64.02)). Meta-regression analysis did not establish differences in the prevalence of *H. pylori* in children depending on age ($p > 0.05$), the year of publication ($p = 0.713$), and the sample size ($p = 0.756$). When dividing the studies into geographical regions where they were conducted, we established a trend ($p=0.06$), which indicates that among children from the eastern region of Ukraine, the prevalence of *H. pylori* may be slightly higher.

Conclusions. Our meta-analysis showed that the prevalence of *H. pylori* among children with gastrointestinal complaints in Ukraine is high and exceeds the global and European averages for the general pediatric population. Of course, direct comparison with studies of the general population is less accurate, but our data are relevant in a clinical context. The lack of data on the prevalence of *H. pylori* among the general pediatric population in Ukraine emphasizes the need for further research, in particular taking into account socio-economic and hygiene factors.

Keywords: *Helicobacter pylori*, prevalence, children, digestive tract pathology, systematic review, meta-analysis, Ukraine.

Поширеність інфекції *Helicobacter pylori* серед дітей із патологією травного тракту в Україні: систематичний огляд та метааналіз

I. Г. Палій, О. О. Ксенчин, Д. В. Палій, А. Г. Капітун, О. М. Музичук

Поширеність інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) варіюється залежно від популяції та географічного регіону. Однак комплексний огляд поширеності в Україні не проводили.

Мета дослідження: оцінити загальну поширеність *H. pylori* серед дітей та визначити фактори, пов'язані з інфікуванням *H. pylori* в Україні.

Матеріали та методи. Виконано пошук публікацій у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та українських електронних ресурсах, включно з електронними бібліотеками Національної академії наук України, за період 1999–2024 рр. Синтез включав статті, що містили інформацію про поширеність *H. pylori* серед дитячого населення України, з використанням валідних методів діагностики *H. pylori*.

Результати. Остаточний аналіз включав 9 публікацій із загальною кількістю учасників – 1113 дітей. Усі статті містили інформацію про поширеність *H. pylori* у дітей із гастроентерологічними скаргами. Загальна поширеність *H. pylori* становила 53,22% (95% довірчий інтервал (42,28; 64,02)). Під час проведення метарегресійного аналізу не відзначено відмінностей у поширеності *H. pylori* у дітей залежно від віку ($p > 0,05$), року публікації ($p = 0,713$) та розміру вибірки ($p = 0,756$). При розподілі досліджень за географічними регіонами, де вони проводилися, виявлено тенденцію ($p = 0,06$), яка вказує на те, що серед дітей зі Східного регіону України поширеність *H. pylori* може бути дещо вищою.

Висновки. Метааналіз показав, що поширеність *H. pylori* серед дітей із гастроентерологічними скаргами в Україні є високою і перевищує середні світові та європейські показники для загальної дитячої популяції. Звичайно, пряме порівняння з дослідженнями загальної популяції є менш точним, але наші дані є релевантними для клінічного контексту. Відсутність даних про поширеність *H. pylori* серед загальної дитячої популяції в Україні наголошує на необхідності подальших досліджень, зокрема з урахуванням соціально-економічних та гігієнічних факторів.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, поширеність, діти, патологія травного тракту, систематичний огляд, метааналіз, Україна.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is one of the most common pathogens colonizing the human gastric mucosa. It infects more than half of the world's population, causing a wide range of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases that may progress to serious complications, such as peptic ulcer disease, gastric adenocarcinoma, and MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) lymphoma of the stomach [1]. Unlike the recommendations for adults, pediatric guidelines limit the treatment of *H. pylori* to specific situations. The most recent updated guidelines for children recommend treatment only in children with peptic erosions or ulcers, in children with iron deficiency anemia that does not respond to iron supplements, and in children with a first-degree relative who has tested positive for gastric cancer [2]. *H. pylori* infection among children will always be a subject of interest because of its potential to determine long-term complications and significant morbidity. It is a fact that *H. pylori* may play a role in certain extraintestinal diseases, including unexplained iron deficiency anemia, immune thrombocytopenic purpura, Henoch-Schönlein purpura, bronchial asthma, other allergic diseases, and inflammatory bowel diseases and may require a revision of algorithms for the management of this infection in children [3, 4]. According to one of the most recent meta-analyses, the global prevalence of *H. pylori* among children is 32.4%, but it varies significantly depending on geographic region [5]. At the same time, in low- and middle-income countries, the prevalence of *H. pylori* among children is estimated to be between 60–80%, although most infected individuals remain asymptomatic [6]. Moreover, recent data on global prevalence have shown a decreasing trend in adults to 43.7%, but not in children, where these rates are still as high as 34.4% [7].

The objective of our study was to evaluate, based on the analysis of existing publications, the prevalence of *H. pylori* infection in Ukraine among children and adolescents under 18 years of age, and to identify factors associated with such infection.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a systematic review according to the international PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [8].

We used scientific databases focused on gastroenterological topics and studies related to *H. pylori* in the Ukrainian population. The primary sources of information included international databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science, as well as Ukrainian resources, including the electronic libraries of the National Academy of Sciences of Ukraine, the electronic archive of scientific papers 'Scientific Periodicals of Ukraine', data from the Ukrainian Medical Journal portal, and literature sources provided by the Vinnitsya Regional Universal Scientific Library named after V. Otamanovsky.

The search for publications was conducted using keywords and combinations, including "*Helicobacter pylori*", "*H. pylori* infection in Ukraine", "gastritis", "peptic ulcer", "dyspepsia", and their English equivalents. Logical operators (AND, OR) were applied to refine search queries. The search period covered works published from 1999 to 2024, aiming to analyze current trends in the prevalence of *H. pylori* and its role in the etiology of gastrointestinal diseases in the Ukrainian population.

At the first stage, 784 scientific publications were identified that met the preliminary search criteria. After analyzing

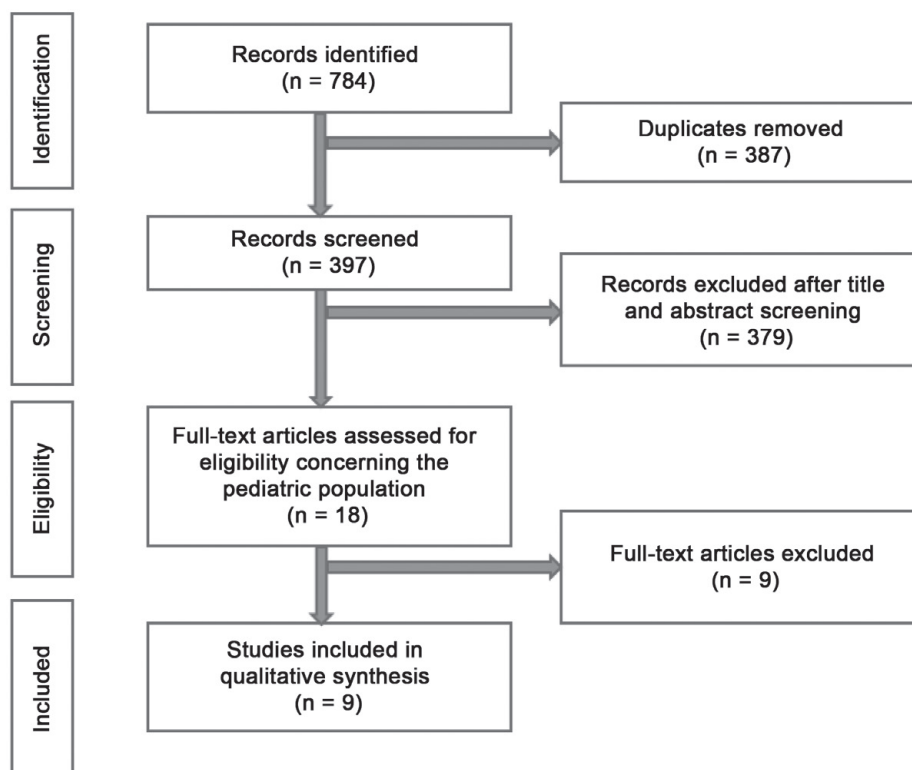


Fig. 1. PRISMA flow diagram of articles included in the meta-analysis

the titles and abstracts, 397 papers were selected for full-text review and assessment for eligibility. As a result of the final full-text analysis, only 18 studies related to the pediatric population. Following additional expert review and assessment of methodological quality, 9 studies involving children were finally included in the synthesis of results (Fig. 1).

Statistical Analysis

The meta-analysis was conducted using MedCalc software (version 23.2.1). Heterogeneity between studies was assessed using the Q test (Cochran's Q), which tests the null hypothesis of homogeneity of effects, and the I² index, which reflects the percentage of variation between studies not explained by random error. A random-effects model was applied for the analysis.

Sensitivity analysis was performed using the leave-one-out method, where each study was sequentially excluded from the meta-analysis to assess its impact on the overall result and the level of heterogeneity. After exclusion of individual studies, II values and the overall effect estimate were compared to determine the stability of the meta-analysis results. To test for publication bias, we used Begg's rank correlation test and Egger's regression. To assess the impact of potential moderators (covariates) on *H. pylori* prevalence in children, meta-regression models were constructed using the metafor package in R. Separate moderators included: year of the study, sample size, geographic region, and age category. In models involving regional or age covariates, categorical variables were coded as factors with a specified reference level. Specifically, for region, the central region was the reference level; for age, the reference category was "children of all age groups". Model coefficients (β) are interpreted as the change in average effect relative to the reference category. Moderators were entered separately to avoid overfitting due to the small number of studies ($k = 9$). Each model used the random-effects level (method = 'REML

(Restricted (or Residual) Maximum Likelihood)). Statistical significance of moderators was assessed based on z-values, p-values, and confidence intervals. Results for categorical covariates were presented relative to the reference level, allowing for comparison between groups. A result was considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Search Results and Study Characteristics

Nine publications meeting the search criteria were included in the analysis, and their characteristics are presented in Table 1.

For example, in 2015, O. Y. Abaturon et al. studied endoscopic changes in the gastric mucosa of 115 children aged 8 to 17 years diagnosed with chronic gastritis, who were treated in the gastroenterology department of the Municipal Children's Clinical Hospital No. 1 in Dnipro [9]. A rapid urease test was performed during upper endoscopy. As a result, 74 children tested positive (64.3%) and 41 (35.7%) negative.

In a study by S. A. Ali conducted at Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 3, 122 children aged 6–17 years were examined. Of these, 60 children (49.2%) with functional dyspepsia had concurrent *H. pylori* infection, confirmed by rapid urease testing and CagA (Cytotoxin-associated gene A) antibody analysis [10].

In 2013, V. I. Bobrova et al. investigated the effect of smoking on chronic gastroduodenal pathology in adolescents aged 12–17 years [11]. Among 136 children, 79 (58.1%) were found to be infected with *H. pylori*. The study showed a stronger association between infection and pathology in smokers.

In 2023, Yu. V. Karpushenko et al. conducted a study among 256 children aged 6–18 years with gastrointestinal complaints [12]. Of these, some had allergic comorbidities, while others did not. Overall, 145 children (56.6%) were found to be infected with *H. pylori*.

Table 1

List and characteristics of studies included in the meta-analysis

Author, Year	Region of Ukraine	Study Subjects	Diagnostic Methods for <i>H. pylori</i>	Sample Size	Prevalence of <i>H. pylori</i> (%)
O. Y. Abaturon et al., 2015	Eastern	Children aged 8–17 with chronic gastritis	Rapid urease test	115	64.4
S. A. Ali, 2018	Central	Children aged 6–17 with functional dyspepsia	UBT, serological tests	122	49.2
V. I. Bobrova et al., 2010	Central	Children aged 12–17 with chronic gastroduodenal pathology	Serological and histological methods	136	58.1
Y. V. Karpushenko et al., 2023	Eastern	Children aged 6–18 with GI complaints	Rapid urease or histological method	256	56.6
O. V. Nikolaieva et al., 2008	Eastern	Children aged 9–14 with GERD	Serological and histological methods	57	70.2
S. D. Saltanova, 2012	Central	Children aged 6–14 with chronic gastroduodenal disease	UBT and histological methods, UBT, stool antigen, serology	102	48
T. V. Sorokman et al., 2016	Western	Children aged 7–18 with gastroduodenal diseases	Serological and histological methods	106	67.9
O. V. Tyazhka et al., 2008	Central	Children aged 5–17 with chronic organic / functional gastroduodenal pathology	Serological and histological methods	126	15.9
Ye. I. Rubtsova et al., 2005	Western	Children aged 3–18, including symptomatic and healthy	Serological and histological methods	93	52.7

Notes: UBT – Urea Breath Test; GI – Gastrointestinal; GERD – Gastroesophageal Reflux Disease.

In 2008, O. V. Nikolaieva et al. studied gastroesophageal reflux disease (GERD) in children aged 9–14 years [13]. Among 57 children, 40 (70.2%) had *H. pylori* infection. No differences in gastric and duodenal mucosal morphology were observed depending on infection status, although erosive esophagitis was more common in infected individuals.

In 2012, S. D. Saltanova conducted a comparative study on the diagnostic effectiveness of C¹³ urea breath test (UBT), stool antigen testing, and serological methods for primary *H. pylori* diagnosis in children [14]. Among 102 patients, 49 children (48%) were found to be infected.

A 2016 study by T. V. Sorokman et al. examined immunological characteristics of *H. pylori*-associated gastroduodenal pathology in 106 children aged 7–18 years [15]. They were divided into two groups: 72 children (67.9%) tested positive for *H. pylori*, and 34 were negative.

A study by O. V. Tyazhka et al. found that among 126 children with chronic gastroduodenal pathology, *H. pylori* infection was identified in 11 of 60 children in the traditional therapy group and in 9 of 66 children in the systemic enzyme therapy group – an overall prevalence of 15.9% [16].

In 2005, Y. I. Rubtsova et al. studied the relationship between *H. pylori* infection and the development of various gastroduodenal lesions in children and adolescents [17]. Among 93 examined subjects, 49 (52.7%) were infected.

Thus, *H. pylori* prevalence among children in the included studies ranged from 15.9% to 70.2%.

Overall *H. pylori* Prevalence in Children

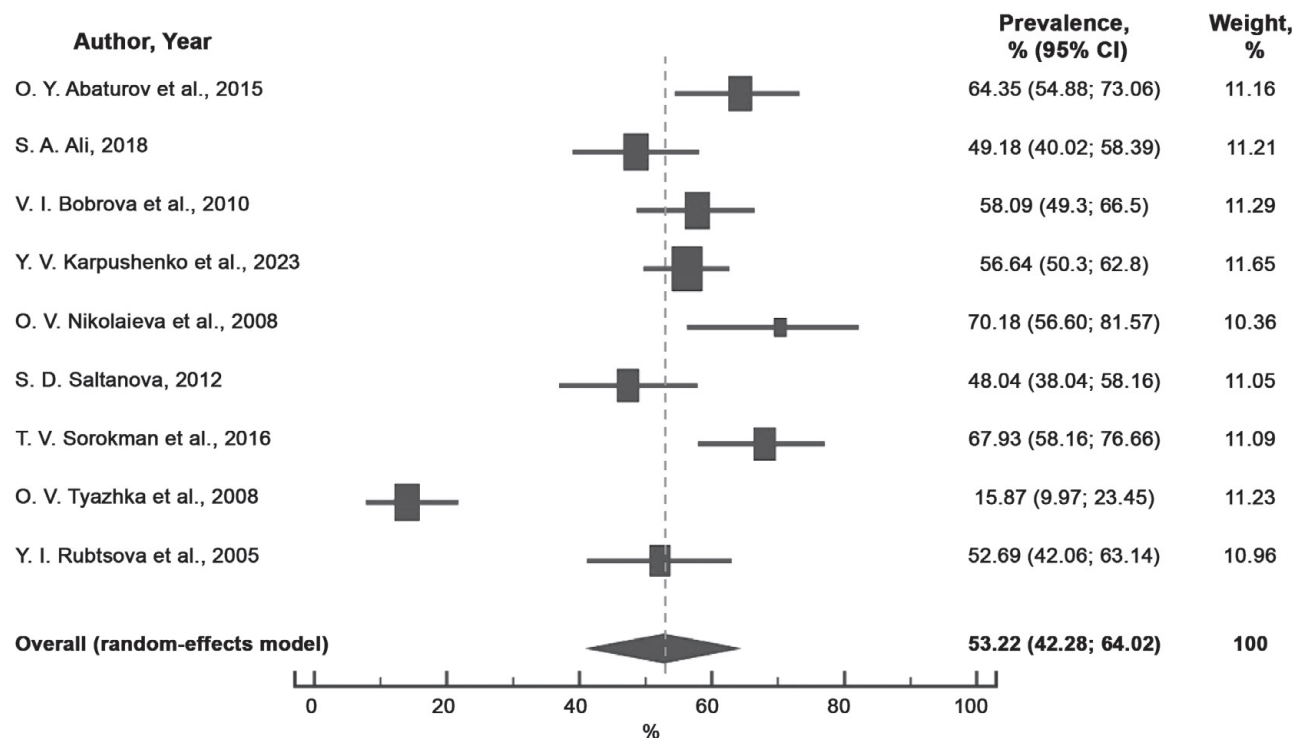
The total sample included in the meta-analysis comprised 1,113 children, among whom the prevalence of *H. pylori* infection was 53.22% (Fig. 2).

Heterogeneity analysis using Cochran's Q test and I² indicated high variability among studies (Cochran's Q test – $p < 0.0001$; I² = 92.69%). Therefore, a random-effects model was used to calculate overall prevalence.

High heterogeneity prompted further investigation. Leave-one-out sensitivity analysis revealed that exclusion of one study (O. V. Tyazhka et al., 2008) significantly reduced heterogeneity (Table 2).

In particular, after excluding this study from the analysis, the value of I² decreased from 92.69% to 63.13%, which indicates that this study has a significant impact on the variability of the results. The rather low values (15.87%) of *H. pylori* infection among the cohort of children in the study are noteworthy; it is difficult to clearly explain the reason for such a significant difference from other studies. This may be due to the methodology of patient selection, since, as indicated by the authors, half of the cohort of children had chronic gastroduodenal pathology of allergic origin.

We also conducted a statistical analysis to assess publication bias. Begg's correlation test did not reveal a statistically significant correlation between standard error and study effect ($p = 0.53$), indicating no publication bias. Egger's regression results similarly did not indicate bias ($p = 0.81$). The funnel plot symmetry suggested the absence of publication bias among studies included in this



Heterogeneity assessment: Cochran's Q test – $p < 0.0001$; I² = 92.69%

Fig. 2. Meta-analysis of *H. pylori* prevalence among children with gastrointestinal pathology

Note: CI – Confidence Interval.

Table 2

Results of sensitivity analysis using the leave-one-out method

Excluded Study	Overall <i>H. pylori</i> Prevalence After Exclusion (%)	I ² (%)	95% CI for I ²	p-value
O. Y. Abaturon et al., 2015	51.829	93.14	(88.78; 95.80)	< 0.0001
S. A. Ali, 2018	53.752	93.56	(89.57; 96.03)	
V. I. Bobrova et al., 2010	52.63	93.49	(89.43; 95.99)	
Y. V. Karpushenko et al., 2023	52.82	93.47	(89.39; 95.98)	
O. V. Nikolaieva et al., 2008	51.24	93.11	(88.72; 95.79)	
S. D. Saltanova, 2012	53.88	93.55	(89.54; 96.02)	
T. V. Sorokman et al., 2016	51.37	92.84	(88.23; 95.65)	
Y. I. Rubtsova et al., 2005	53.31	93.6	(89.64; 96.05)	
O. V. Tyazhka et al., 2008	57.99	63.13	(20.76; 82.84)	0.0082

Note: CI – Confidence Interval.

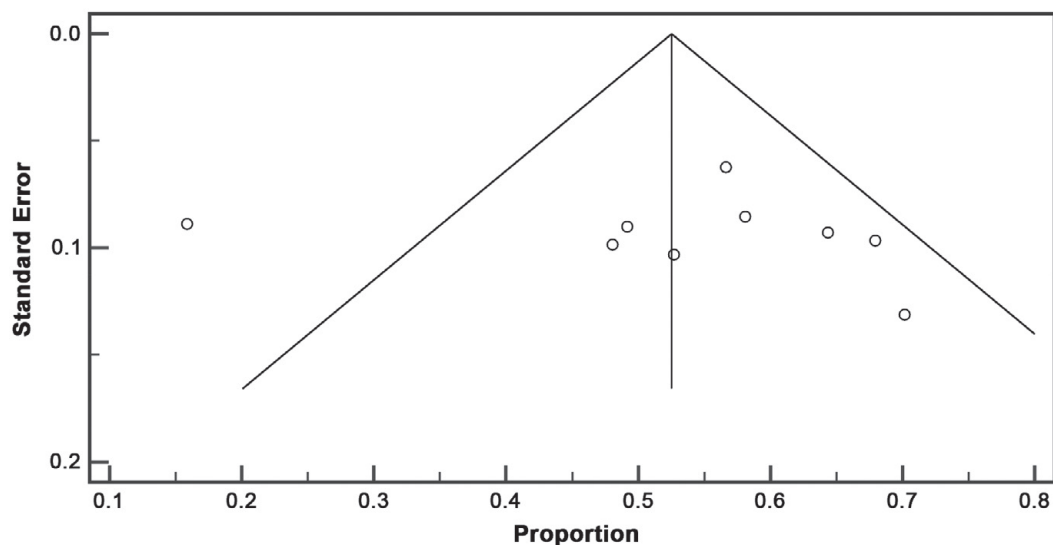


Fig. 3. Assessment of the probability of publication bias

systematic review and meta-analysis, except for one publication, which is described in the previous paragraph about leave-one-out sensitivity analysis (Fig. 3).

Meta-Regression Analysis Results

To investigate factors that might influence the prevalence of *H. pylori* reported in the studies, we conducted meta-regression models with various covariates. All models used the REML method for estimating effects (Table 3).

Year of publication: the model that included publication year showed no statistically significant effect of this factor ($p = 0.713$), indicating that publication year does not significantly influence the prevalence of *H. pylori* among children in the analyzed studies.

Sample size: analysis of the “sample size” variable also did not reveal a significant effect ($p = 0.756$), suggesting no substantial correlation between sample size and *H. pylori* prevalence in the studies.

Geographic region: depending on the region of Ukraine where the study was conducted, all studies were categorized into 3 groups – eastern, western, and central. The central region was selected as the reference category (in-

tercept). Analysis of changes relative to the reference revealed a trend toward higher prevalence in the eastern region ($p = 0.0634$), though this result did not reach statistical significance ($p > 0.05$). The result for the western region was also not statistically significant ($p = 0.1623$).

Age of children: based on age, studies were grouped into 3 categories – “all age groups” (6 studies), “middle age group” (2 studies), and “older age group” (1 study). None of the covariates in this model showed statistically significant influence on the effect. The “all age groups” category was taken as the intercept. Comparisons showed $p = 0.603$ for older age group and $p = 0.719$ for middle age group.

Thus, despite evaluating several potential covariates, none were found to significantly impact the prevalence of *H. pylori*. This may suggest that other factors not included in the model may have greater influence, or that the small number of studies limited the ability to detect significant correlations.

A comparative analysis of our meta-analysis results on the prevalence of *H. pylori* infection among children in Ukraine with similar studies from other countries reveals

Table 3

Meta-regression analysis results

Covariate	Model Coefficients (β)	Standard Error	z-value	p-value	95% CI
Year of publication	0.40	1.08	0.37	0.71	(-1.73; 2.53)
Sample size	-0.03	0.11	-0.31	0.76	(-0.26; 0.19)
Eastern region	20.92	11.26	1.86	0.06	(-1.17; 43.01)
Western region	17.93	12.83	1.40	0.16	(-7.22; 43.08)
Middle age group	7.93	15.23	0.52	0.60	(-21.94; 37.80)
Older age group	7.13	19.85	0.36	0.72	(-31.78; 46.04)

Note: CI – Confidence Interval.

both common trends and certain regional peculiarities. In our study, the prevalence of *H. pylori* among children in Ukraine was calculated at 53.2%. It is important to note that all studies included in our meta-analysis examined *H. pylori* infection among children with gastrointestinal symptoms, and therefore, a higher prevalence in this group is logical. However, a systematic review and meta-analysis conducted in 2016 by Torres B. Zabalá et al. reported a global prevalence of *H. pylori* in healthy children at 37%, and 39% in children with gastrointestinal symptoms. This means the prevalence in symptomatic children in Ukraine is higher than the global average [18]. It is noteworthy that a recent study reported an 84.5% prevalence of *H. pylori* among Moroccan children and adolescents undergoing endoscopy [19]. In contrast, a similar study conducted by Turkish researchers reported an *H. pylori* prevalence of 31–33% among children with dyspepsia, depending on the diagnostic method used [20]. The above findings indicate considerable variability in the prevalence of this infection among children with dyspeptic symptoms across different regions.

Most currently available reviews and meta-analyses evaluate the overall prevalence of *H. pylori* in pediatric populations rather than among symptomatic children. For example, a 2018 meta-analysis reported an overall prevalence of 32.6% [21]. A large meta-analysis conducted in 2022, which included 193 publications and a sample of 147,000 children, estimated the global prevalence at 32.4% [5]. It also noted that prevalence varies significantly by region: the highest prevalence was found in Southeast Asia (48.6%), Africa (44.2%), and the Eastern Mediterranean (43.6%), compared to Europe (17.2%). Other studies confirm significant variability: for instance, in Ethiopia, prevalence was 48% among children aged 2–4 years and 80% among those over 6 years [22]. A 2016 study in Nepal found prevalence rates of 18.2% in children under 5 years, 14% in boys aged 10–19, and 16% in girls aged 10–19 [23]. Moreover, a meta-analysis from India found that in low- and middle-income countries, *H. pylori* prevalence among children can reach 60–80% [6]. Therefore, our result of 53.22% is high and aligns more with levels observed in Eastern Europe, parts of Asia, Latin America, and Africa, rather than Western Europe or North America.

It is crucial to emphasize that our sample consisted of children with gastrointestinal complaints. The prevalence of *H. pylori* is typically higher in symptomatic children

compared to the general pediatric population. This makes direct comparison with general population studies less precise, although our data remain clinically relevant.

Regarding subgroup analysis, some researchers have found that prevalence increases with age. For instance, a 2022 meta-analysis reported an increase from 24.0% at ages 0–6 to 43.5% at ages 13–18 [5, 21]. Recent results from researchers in China also support this trend. According to their data, the infection rate was 8.3% among children aged 6–7 years, compared with 34.7% among those aged 10–11 years [24]. However, our meta-regression did not reveal such a pattern. This might be due to variability in the age ranges of included studies, complicating grouping, or the limited number of studies for such analysis.

We also found no correlation between infection rate and year of publication. However, other sources suggest that more recent publications show declining prevalence. One meta-analysis reported that global prevalence among children decreased from 39.0% before 2000 to 26.0% in studies published from 2010 onwards [5].

Interestingly, in our analysis of regional differences within Ukraine, a trend ($p = 0.06$) suggested slightly higher prevalence in eastern regions. This is consistent with global data showing not only international but also intranational variability [25, 26].

High heterogeneity is a common finding in meta-analyses of *H. pylori* prevalence. For example, an analysis of 224 studies from 71 countries involving nearly 3 million people reported an I^2 of 99.9% [27]. This is attributed to differences in diagnostic methods, age groups, socio-economic conditions, geography, and time periods. Our I^2 of 92.69% is consistent with these global findings. Notably, we identified the main source of heterogeneity – Tyazhka's study – whose exclusion reduced I^2 to 63.13%, though it slightly increased overall prevalence from 53.2% to 57.99%.

Study Limitations

Naturally, the greatest limitation of our meta-analysis is the relatively small number of studies included in the synthesis. Data scarcity remains a major obstacle in this type of research. The lack of data on *H. pylori* prevalence among the general pediatric population in Ukraine forced us to focus only on children with gastrointestinal complaints, as noted in the discussion.

There is an urgent need in Ukraine for further studies aimed at assessing the prevalence of *H. pylori* in the general child population – not only those with symptoms.

Such research should also consider socio-economic and hygiene-related factors, which would be valuable for a better understanding of the infection's epidemiology and the development of effective preventive strategies. Despite evaluating several potential variables, our meta-regression analysis did not identify any factor with a statistically significant impact on *H. pylori* prevalence. This might be due to the influence of other, unaccounted-for factors or, again, due to insufficient data.

CONCLUSIONS

1. The prevalence of *H. pylori* among children with gastrointestinal complaints in Ukraine, according to our meta-analysis (53.2%), is high and exceeds global and European averages for the general pediatric population, approaching levels observed in low- and middle-income countries. Since *H. pylori* prevalence is usually higher among symptomatic children than in the general pediatric population, direct comparison with general population studies is less precise, but our data are highly relevant in the clinical context.

2. We did not identify any statistically significant factors affecting *H. pylori* prevalence among symptomatic chil-

dren in Ukraine, such as publication year, sample size, age of children, or geographic region – although the latter showed a trend toward higher infection rates in eastern Ukraine.

3. The lack of data on *H. pylori* prevalence in the general pediatric population in Ukraine underscores the need for further research, especially with consideration of socio-economic and hygiene-related factors. Such data are essential for a deeper understanding of the epidemiology of this infection and for the development of effective prevention strategies.

Acknowledgments. The authors have nothing to report.

Authors' contributions. I. H. Paliy – study design, implementation, interpretation and final manuscript correction; O. O. Ksenchyn – statistical analysis, interpretation, and manuscript drafting; D. V. Paliy – manuscript writing and translation; A. H. Kapitun – data interpretation and draft review; O. M. Muzychuk – data collection, analysis, interpretation.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Data availability. All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Information about the authors

Paliy Iryna H. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. *E-mail:* prof.iryana@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9464-4928

Ksenchyn Oleh O. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (097) 900-91-40. *E-mail:* vinshura@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8438-5320

Paliy Dmytro V. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (043) 255-39-10. *E-mail:* dimapaliy@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6537-6912

Kapitun Alla H. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (043) 255-39-10. *E-mail:* allayankovetska@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9348-5198

Muzychuk Oleksii M. – Medical Center “Dobrobut”, Kyiv; tel.: (044) 495-28-88. *E-mail:* sikon978@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5491-3484

Відомості про авторів

Палій Ірина Гордіївна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. *E-mail:* prof.iryana@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9464-4928

Ксенчин Олег Олександрович – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (097) 900-91-40. *E-mail:* vinshura@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8438-5320

Палій Дмитро Володимирович – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (043) 255-39-10. *E-mail:* dimapaliy@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6537-6912

Капітун Алла Григорівна – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (043) 255-39-10. *E-mail:* allayankovetska@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9348-5198

Музичук Олексій Михайлович – Медичний центр «Добробут», м. Київ; тел.: (044) 495-28-88. *E-mail:* sikon978@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5491-3484

REFERENCES

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
2. Homan M, Jones NL, Bontems P, Carroll MW, Czinn SJ, Gold BD, et al. Updated joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(3):758-85. doi: 10.1002/jpn3.12314.
3. Aguilera Matos I, Diaz Oliva SE, Escobedo AA, Villa Jiménez OM, Velazco Villaurrutia YDC. *Helicobacter pylori* infection in children. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000679. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000679.
4. Lupu A, Adam-Raileanu A, Bozomitu LI, Gimiga N, Forma L, Anton CR, et al. *Helicobacter pylori* and compositional patterns of digestive tract microbiome in children: A literature review. *Nutrients*. 2025;17(16):2711. doi: 10.3390/nu17162711.
5. Yuan C, Adeloye D, Luk TT, Huang L, He Y, Xu Y, et al. The global prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):185-94. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00400-4.
6. Poddar U. *Helicobacter pylori*: A perspective in low- and middle-income countries. *Paediatr Int Child Health*. 2019;39(1):13-7. doi: 10.1080/20469047.2018.1490100.
7. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, Kuo CL, Chang YY, Meng FT, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori*

- infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024;166(4):605-19. doi: 10.1053/j.gastro.2023.12.022.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
9. Abatur OE, Zavgornia NYu. Endoscopic features of changes in the gastric mucosa in chronic CagA-positive Hp-associated gastritis in children. *Child Health*. 2015;62:17-21.
10. Ali Sameh A. Improving the diagnosis and optimizing treatment of Helicobacter pylori-associated functional dyspepsia in children [abstract]. *Kyiv: Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine*; 2018. 23 p.
11. Bobrova VI, Pyankova OV, Nadtchii NI. Epidemiological aspects of chronic gastroduodenal pathology in children. *Modern Gastroenterol*. 2010;52(2):33-6.
12. Karpushenko YV, Pavlenko NV, Voloshyn KV. The role of Helicobacter pylori infection in the development and course of allergic diseases in children with gastroesophageal reflux disease. *Modern Gastroenterol*. 2023;(6):13-20. doi: 10.30978/MG-2023-6-13.
13. Nikolaeva OV, Yermolaev MN, Gubina-Vakulik KI. Clinical and morphological features of gastroesophageal reflux disease in children with H. pylori-associated gastroduodenal pathology. *Child Health*. 2008;2:48-52.
14. Saltanova SD. Diagnosis efficacy of noninvasive tests for detection of Helicobacter pylori in children. *Infect Dis*. 2012;2(68):59-63.
15. Sorokman TV, Popelyuk MO, Markova OV. Features of the immune response to Helicobacter pylori infection in children with chronic gastroduodenal pathology. *Actual Infectology*. 2016;4(13):47-52. doi: 10.22141/2312-413x.4.13.2016.91454.
16. Tiaha OV, Gorobets AO, Gorobets NI, Pyankova OV, Nadtchii NI, Voronina SS, et al. Features of the remission period of chronic diseases of the upper digestive tract in children depending on the etiology of the disease and the treatment provided. *Child Health*. 2008;5(14).
17. Rubtsova EI, Sas NI, Shelepets KP, Oberemok AF. Helicobacter pylori infection in children and adolescents: The role of family factors in its increase and detection of gastroduodenal zone damage. *Transport Med Ukr*. 2005;1(13):9-14.
18. Zabala Torres B, Lucero Y, Lagomarcino AJ, Orellana-Manzano A, George S, Torres JP, et al. Review: Prevalence and dynamics of Helicobacter pylori infection during childhood. *Helicobacter*. 2017;22(5). doi: 10.1111/hel.12399.
19. Kheir FZ, Baalala A, Abidi O, Abkari A, Bounder G, Ben Sabbahia D, et al. Unveiling the prevalence of Helicobacter pylori CagA and VacA virulence markers in Moroccan children and adolescents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2025;44(9):2253-61. doi: 10.1007/s10096-025-05192-8.
20. Altay D, Karakaya E, Arslan D, Deniz K, Güran Ö, Abay S, et al. Helicobacter pylori in Turkish children with dyspepsia: Diagnosis, prevalence, genotyping and antibiotic resistance. *Indian J Pediatr*. 2025. doi: 10.1007/s12098-025-05635-2.
21. Zamani M, Ebrahimbabbar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76. doi: 10.1111/apt.14561.
22. Melese A, Genet C, Zeleke B, Andualem T. Helicobacter pylori infections in Ethiopia; prevalence and associated factors: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):8. doi: 10.1186/s12876-018-0927-3.
23. Mehata S, Parajuli KR, Pant ND, Rayamajhee B, Yadav UN, Mehta RK, et al. Prevalence and correlates of Helicobacter pylori infection among under-five children, adolescent and non-pregnant women in Nepal: Further analysis of Nepal national micronutrient status survey 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(6):e0009510. doi: 10.1371/journal.pntd.0009510.
24. Chen Y, Pan X, Wang Y, Lin L, Chen X, Chen Y, et al. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori infection in urban children aged 6–13 years in Fuzhou, China: A cross-sectional study in a high gastric cancer incidence region. *Front Pediatr*. 2025;13:1457195. doi: 10.3389/fped.2025.1457195.
25. Bálint L, Tiszai A, Kozák G, Dóczy I, Szekeres V, Inczei O, et al. Epidemiologic characteristics of Helicobacter pylori infection in southeast Hungary. *World J Gastroenterol*. 2019;25(42):6365-72. doi: 10.3748/wjg.v25.i42.6365.
26. Ueda J, Goshō M, Inui Y, Matsuda T, Sakakibara M, Mabe K, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter*. 2014;19(2):105-10. doi: 10.1111/hel.12110.
27. Li Y, Choi H, Leung K, Jiang F, Graham DY, Leung WK. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553-64. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00070-5.

Стаття надійшла до редакції 16.10.2025. – Дата першого рішення 21.10.2025. – Стаття подана до друку 28.11.2025

Сучасні аспекти патофізіології, діагностики та лікування алергічного грибкового риносинуситу (Огляд літератури)

І. Р. Цвірінко¹, Д. Д. Заболотна¹, О. С. Комісарова²

¹ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», м. Київ

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

Алергічний грибковий риносинусит (АГРС) класифікується як первинний, локалізований, Th2-залежний риносинусит. Захворювання характеризується наявністю поліпів, продукцією характерного густого еозинофільного муцину та розвитком експансивних змін уражених приносних пазух. Діагноз встановлюють за критеріями, визначеними Дж. П. Бентом (John P. Bent) і Ф. А. Куном (Frederich A. Kuhn), яким відповідають від 5 до 10% усіх випадків хронічного риносинуситу. АГРС частіше діагностується у чоловіків і зазвичай проявляється у віці 21–33 років.

АГРС є неінвазивною формою грибкового риносинуситу й уражує переважно осіб з atopією та гіперчутливістю I типу до грибкових алергенів. До 24% пацієнтів мають супутню бронхіальну астму. Муцин має густу, липку консистенцію, яку часто описують як «схожу на арахісове масло». Уражені приносні пазухи часто зазнають експансивних змін, що призводить до ерозії кісткових структур.

Пацієнти з АГРС не здатні ефективно видаляти грибкові спори, що потрапляють із навколишнього середовища. Це призводить до дисфункції бар'єра епітеліальних клітин і вивільнення цитокінів інтерлейкіну (IL)-25, IL-33 і лімфопоетину стромы тимуса. Унаслідок цього активується імунна відповідь 2-го типу з подальшим запальним каскадом, що зумовлює еозинофілію, поліпоз носа та утворення еозинофільного муцину.

Основним методом лікування АГРС є хірургічне втручання. Це перший і найважливіший етап у лікуванні захворювання. Метою хірургічного втручання є очищення пазух від еозинофільного муцину, що містить гриби, які спричиняють і підтримують запалення пазух носа, видалення поліпів носа, а також широке відкриття порожнин пазух для забезпечення їхнього ефективного післяопераційного промивання та місцевої терапії. Біологічні препарати є перспективним напрямом лікування хронічного риносинуситу, особливо за наявності супутньої патології, зокрема бронхіальної астми.

Високий ризик рецидивування зумовлює необхідність подальших досліджень нових методів лікування та розроблення протоколу надання медичної допомоги пацієнтам у майбутньому.

Ключові слова: алергічний грибковий риносинусит, спори грибів, хронічний риносинусит, поліпи, II тип запальної відповіді, бронхіальна астма.

Modern aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic fungal rhinosinusitis (Literature review)

I. R. Tsvirinko, D. D. Zabolotna, O. S. Komissarova

Allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) is classified as a primary, localized, with Th2-inflammatory response rhinosinusitis. It is characterized by the presence of nasal polyps, production of typical thick eosinophilic mucin, and expansive changes in the affected paranasal sinuses. The diagnosis is based on the diagnostic criteria which were established by John P. Bent, and Frederich A. Kuhn, which are met by 5 to 10% of all cases of chronic rhinosinusitis. AFRS is more common in men and presents at a mean age range of 21–33 years.

AFRS is a non-invasive form of fungal rhinosinusitis and usually affects individuals with atopy and type I hypersensitivity to fungi. Up to 24% of patients also have bronchial asthma. The mucin has a thick, sticky consistency, which is often described as “peanut butter-like”. Affected sinuses frequently undergo expansive changes that lead to erosion of bony structures.

Patients with AFRS are unable to effectively clear fungal spores from the environment. This leads to the epithelial barrier dysfunction and the release of cytokines such as Interleukin (IL)-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin. This triggers a type 2 immune response and initiates an inflammatory cascade that leads to eosinophilia, nasal polyposis, and the formation of eosinophilic mucin.

Surgical intervention is the primary and most essential step in the treatment of AFRS. The goals of surgery include removal of eosinophilic mucin, which contains fungi that provoke and sustain sinus inflammation, excision of nasal polyps, and wide opening of the sinus cavities to facilitate postoperative sinus irrigation and local therapy. Biological medications represent a promising direction for the treatment of chronic rhinosinusitis, especially in patients with comorbid pathology such as asthma. The high risk of recurrence highlights the need for further research into new treatment methods and the development of standardized care protocols for future patient management.

Keywords: allergic fungal rhinosinusitis, fungal spores, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, type 2 inflammatory response, bronchial asthma.

Алергічний грибковий риносинусит (АГРС) – це риносинусит, який характеризується наявністю еозинофільного муцину в уражених пазухах та імуноглобулін Е (IgE)-опосередкованої гіперчутливості I типу до грибкових елементів (*Bipolaris*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Fusarium* тощо). Це захворювання є підтипом хронічного синуситу з поліпами та виникає внаслідок локалізованої алергічної реакції на неінвазивний ріст грибка в зонах порушеного дренажу слизу.

Відповідно до EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 – Європейський консенсус із риносинуситу та носових поліпів 2020 р.), хронічний риносинусит (ХРС) характеризується закладеністю носа та/або виділеннями з носа, пов'язаними з болем у ділянці обличчя та/або порушеннями нюху.

Як відомо, ХРС може бути первинним і вторинним. Первинні синусити включають локалізовані або дифузні форми Th2-запалення (запальний процес, в якому беруть участь Т-хелпери 2-го типу (Th2), опосередкований інтерлейкіном (IL)-4, IL-5 та IL-13, що виділяються з лімфоцитів, базофілів та тучних клітин), або не-Th2-запалення, залежно від ендотипу (рис. 1) [1].

Враховуючи зазначені дані, АГРС класифікується як первинний, локалізований, Th2-залежний риносинусит [2], який характеризується наявністю поліпів, продукцією характерного густого еозинофільного муцину та експансивними змінами уражених приносних пазух [3].

Згідно з історичними відомостями, вперше в 1976 р. Р. Сафірштайн (R. Safirstein) помітив у деяких пацієнтів поєднання поліпозу носа, утворення кірок та висіювання з приносних синусів грибів роду *Aspergillus*, і саме він описав клінічну подібність цієї сукупності знахідок з алергічним бронхолегеневим аспергільозом (АБЛА) [4].

Згодом, у 1981 р. Miller et al. визнали патофізіологічну подібність між кількома випадками ХРС, пов'язаними із запаленням слизової оболонки пазух носа у пацієнтів з АБЛА [5]. А у 1983 р. Katzenstein et al.

не лише повідомили про 7 випадків «алергічного синуситу, спричиненого аспергільозом», а й ввели термін «алергічний муцин» та поєднали ключові клініко-патологічні особливості АГРС, виділивши його як унікальну клінічну одиницю [6].

Аналізуючи пошукову базу PubMed за ключовими словами «алергічний грибковий риносинусит», спостерігалось динамічне зростання кількості наукових статей, присвячених цьому захворюванню, що свідчить про збільшення кількості його випадків серед населення, покращення діагностичних можливостей та підвищення інтересу до цього виду ХРС.

Якщо до 1994 р. було опубліковано лише 48 статей із цієї тематики, то у 1995–2004 рр. – 219 наукових статей, у 2005–2014 рр. – 336, а за останні 10 років – вже 413 результатів.

АГРС є первинним, Th2-опосередкованим ХРС, який становить 5–10% усіх випадків ХРС. Він визначається як інтенсивне, локалізоване алергічне/еозинофільне запальне захворювання приносних синусів, що призводить до накопичення еозинофільного (алергічного) муцину, зазвичай густого, тягучого еозинофільного секрету, який містить грибкові гіфи. Пацієнти можуть мати ознаки алергії до одного або кількох грибів.

Одним із діагностичних критеріїв, що свідчить про системність захворювання та дозволяє відрізнити АГРС від еозинофільного грибкового риносинуситу, є наявність специфічних IgE-антитіл проти грибкових алергенів (включно з *Bipolaris*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Aspergillus* та *Fusarium*) [3, 7].

АГРС частіше трапляється у чоловіків і зазвичай проявляється у віці 21–33 років. Деякі дослідження виявили, що пацієнти з нижчим соціально-економічним статусом більш схильні до прогресуючої форми захворювання [7]. АГРС становить частку 6–9% від усіх видів грибкових риносинуситів і найчастіше уражує решітчасті (71–92%), клиноподібні (58–86%), лобні (29–65%) та верхньощелепні пазухи (7–76%) [8, 9]. Він частіше фіксується серед пацієнтів, які проживають у посушливих і тропічних регіонах світу [2, 9].

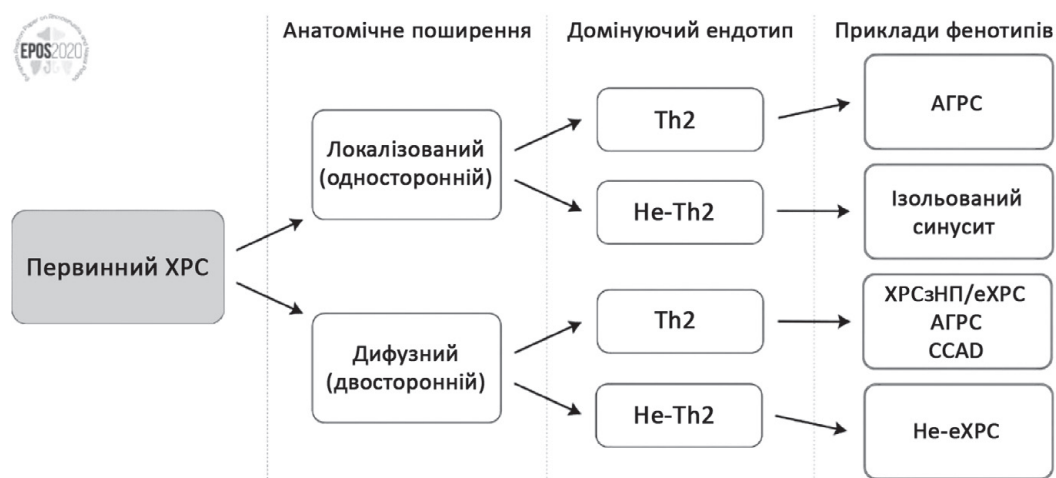


Рис. 1. Класифікація первинного ХРС згідно з EPOS 2020

Примітки: ХРС – хронічний риносинусит; Th2 – Т-хелпери 2-го типу; АГРС – алергічний грибковий риносинусит; CCAD – алергічне захворювання центральних компартментів; ХРСзНП – хронічний риносинусит із назальними поліпами; еХРС – еозинофільний ХРС.

Клінічна картина зумовлена особливостями перебігу, оскільки АГРС – це неінвазивна форма грибкового риносинуситу, яка зазвичай уражує людей з atopією та гіперчутливістю I типу до грибів.

До 24% пацієнтів з АГРС мають бронхіальну астму, що є значним показником, але набагато меншим, ніж при інших формах ХРС з носовими поліпами (ХРСЗНП), при яких астма наявна у 50% пацієнтів [3, 10]. Запальні зміни зумовлені імунною відповіддю 2-го типу, що призводить до утворення надзвичайно густого еозинофільного муцину. Його густа й липка консистенція часто описується в літературі як «схожа на арахісове масло», із забарвленням від зеленого до чорного кольору [3, 11]. Уражені приносіві пазухи часто піддаються експансивним змінам, що призводить до ерозії кісткових структур, особливо медіальної орбітальної стінки й основи черепа [12]. У деяких пацієнтів це може бути настільки вираженим, що виникають деформації обличчя та орбіти. Попри це, пацієнти мають диспропорційно мало симптомів, а основними скаргами є: закладеність носа, виділення з носа (постназальне затікання), зниження нюху та рідко – тиск у ділянці обличчя. Ця особлива розбіжність між об'єктивною картиною та симптомами у пацієнтів підтверджує повільний прогрес захворювання протягом багатьох років і спричиняє пізні звернення до лікаря.

Діагностичні критерії Bent & Kuhn, описані Дж. П. Бентом (John P. Bent) і Ф. А. Куном (Friedrich A. Kuhn) у 1994 р., і до сьогодні використовуються для діагностики АГРС [13]. Для підтвердження діагнозу АГРС необхідна наявність у пацієнта всіх великих (основних) критеріїв, тоді як малі (другорядні) критерії не обов'язкові (таблиця).

Для підтвердження діагностичних критеріїв пацієнтам слід проводити комп'ютерну томографію (КТ), яка часто демонструє затемнені, розширені пазухи з характерною ознакою «подвійної щільності», що виникає через дуже ослаблений вміст пазух, що знаходиться поруч із гіподенсною запаленою слизовою оболонкою. Крім того, КТ дозволяє виявити ерозії та стоншення кістки (ураження сусідніх ділянок), а також критичні ділянки для проведення хірургічного втручання [14].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) проводиться при деструкції кісток та поширенні патологічного процесу за межі приносівих синусів. На Т2-зображеннях МРТ зазвичай візуалізує набряк слизової оболонки з гіпоінтенсивним вмістом у пазухах через наявність еозинофільного муцину, що містить високий рівень білка та низький вміст води [15].

Діагностичні критерії Bent & Kuhn широко використовуються і добре зарекомендували себе для точної діагностики класичного АГРС. Однак, нещодавно було виявлено кілька обмежень їх застосування як у клінічних, так і в дослідницьких умовах. Наприклад, Montone et al. досліджували імуногістологію хірургічних зразків щодо неінвазивних грибкових елементів і виявили, що у 25% пацієнтів із критеріями Bent & Kuhn не ідентифіковано грибкових елементів. Водночас у близько 97,5% пацієнтів із ХРС без ознак АГРС зафіксовано ріст грибкових культур і наявність грибкових елементів у мазках [16].

Основним критерієм Bent & Kuhn є гіперчутливість I типу до грибів, однак підвищений рівень гриб-

Діагностичні критерії Bent & Kuhn

Великі (основні)	Малі (другорядні)
Гіперчутливість I типу до грибів, підтверджена анамнезом, шкірними пробами або серологією	Радіологічно підтверджена ерозія кістки
Назальний поліпоз	Позитивна грибкова культура
Характерні рентгенологічні ознаки	Одностороннє ураження
Еозинофільний муцин, без ознак інвазії в тканину синусів	Кристали Шарко – Лейдена
Наявність гіфів грибів у вмісті уражених синусів	Периферична еозинофілія

ково-специфічного IgE був виявлений також у пацієнтів з алергічним ринітом та грибковою сенсibilізацією. Якщо у такого пацієнта також був ХРСЗНП (не-АГРС) із запаленням 2-го типу, клінічну картину можна сплутати з АГРС. Хоча при АГРС ступінь та кількість різних підвищених грибково-специфічних IgE зазвичай вищі, ніж в інших пацієнтів із ХРС, чинному критерію бракує специфічних порогових значень [17].

В EPOS 2020 визнано ці неточності, тому було ухвалено рішення, що діагноз АГРС слід встановлювати лише за умови виконання всіх 5 критеріїв, що дозволяє математично пом'якшити відсутність специфічності окремого критерію [1].

Сучасні погляди на патофізіологію

АГРС є підтипом ширшої категорії ХРСЗНП і має деякі спільні патофізіологічні шляхи з іншими формами ХРС. Існує складна взаємодія між факторами навколишнього середовища, патогенними факторами та патологічною місцевою імунною відповіддю з подальшим продовженням запалення.

Дослідження на мишах показали, що гриби indukують запальну відповідь 2-го типу [18]. *Staphylococcus (S.) aureus* часто колонізує приносіві синуси й добре співіснує з грибами в еозинофільному муцині у пацієнтів. Завдяки експресії суперантигенів *S. aureus* може посилювати індуковану грибом активацію Th2, що призводить до аномально високих рівнів загального IgE в сироватці крові, характерного для АГРС [2, 19].

Останнім часом поглиблене розуміння молекулярних деталей імунної відповіді 2-го типу призвело до переоцінки патофізіології АГРС. Одним із важливих досягнень було усвідомлення активної ролі респіраторних епітеліальних клітин у регулюванні запального каскаду 2-го типу через продукцію цитокінів інтерлейкіну (IL)-25, IL-33, що походять з епітеліальних клітин, та тимічного стромального лімфопоетину.

IL-33 та IL-25 є сигналізуючими молекулами, що вивільняються, коли епітеліальні клітини дихальних шляхів пошкоджені або піддаються стресу через чинники навколишнього середовища, зокрема алергени.

Підвищені рівні IL-33 і його рецептора ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2) пов'язані з ХРСЗНП та агресивним перебігом [2, 20]. Dietz et al. показали, що епітеліальні клітини носових пазух у пацієнтів із ХРСЗНП та АГРС посилюють експресію та вивільнення IL-33 у відповідь на зараження *Aspergillus fumigatus*

(поширеним грибом, пов'язаним з АГРС) [21]. Окрім IL-33, вивільнення IL-25 може стимулюватися поодинокими хемосенсорними клітинами, що реагують на наявність продуктів життєдіяльності гриба.

Поодинокі хемосенсорні клітини є рідкісним підвидом епітеліальних клітин у респіраторному епітеліальному бар'єрі [22]. Ці дослідження підкреслюють роль грибів у запуску запальної відповіді 2-го типу в епітеліальних клітинах приносних пазух.

Також слід зазначити, що експресія гістатину (анти-мкробного пептиду (АМП), що характеризується проти-грибковою активністю) виявилася значно зниженою в слизовій оболонці пацієнтів з АГРС порівняно зі зразками інших пацієнтів із ХРСзНП [2, 23]. Хоча етіологія зниженої експресії гістатину при АГРС залишається нез'ясованою, відомо, що експресія АМП регулюється цитокінами 3-го типу IL-17 та IL-22 [2].

Загалом ці дані підтверджують гіпотезу, згідно з якою пацієнти з АГРС мають попередній дефіцит імунної відповіді 3-го типу і, як наслідок, нездатність їхньої вродженої імунної відповіді через АМП, зокрема гістатин, виводити спори грибів. Під впливом навколишнього середовища спори грибів потрапляють у порожнини пазух носа, а пацієнти з АГРС не здатні виводити спори, які, своєю чергою, проростають в імуногенні гіфи грибів, що призводить до дисфункції епітеліально-клітинного бар'єра та вивільнення цитокінів IL-25, IL-33 та лімфопоетину стромы тимуса. Це спричиняє надмірну компенсаторну стимуляцію імунної відповіді 2-го типу з подальшим запальним каскадом, еозинофілією, поліпозом носа й надмірною секрецією муцину (рис. 2).

Пацієнти з АГРС не здатні очищати грибкові спори, що потрапляють із навколишнього середовища, і, як наслідок, це призводить до дисфункції бар'єра епітеліальних клітин і вивільнення цитокінів IL-25, IL-33 та лімфопоетину стромы тимуса. Ці механізми стимулюють імунну відповідь 2-го типу, запускаючи запальний каскад, який спричиняє еозинофілію, поліпоз носа та утворення еозинофільного муцину. Набряк слизової оболонки та муцин зумовлюють накопичення додаткового грибкового матеріалу, який слугує постійним стимулятором, клінічно проявляючись як АГРС.

Запропонована гіпотеза щодо дефіциту IL-17 при АГРС також може пояснити зниження поширеності астми у пацієнтів з АГРС порівняно з ХРСзНП, враховуючи роль IL-17 у розвитку тяжкої астми [24].

Сучасні підходи до лікування

Основним методом лікування АГРС залишається хірургічне втручання, яке у більшості випадків є першим і найважливішим кроком терапії. Метою хірургічного втручання є очищення пазух від еозинофільного муцину, що містить гриби, які спричиняють і підтримують запалення пазух носа, а також видалення поліпів носа й широке відкриття порожнин пазух, роблячи їх доступними для промивання та місцевої терапії. Реалізація цієї хірургічної мети залишається складною, оскільки уражені ділянки можуть розширюватися за межі досяжності типових інструментів для хірургії пазух носа та через надзвичайно в'язку консистенцію самого слизу [25].

За даними літератури, рівень рецидиву поліпів носа після медикаментозного або хірургічного лікування

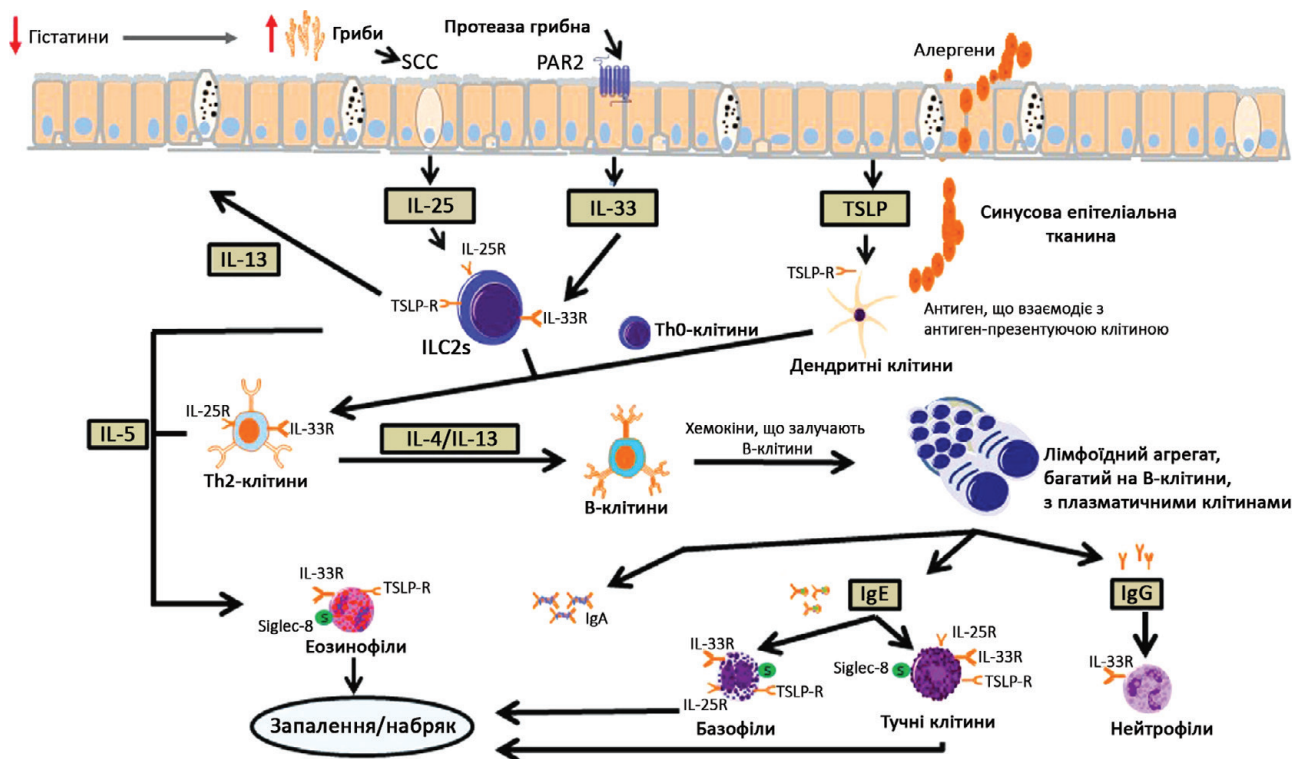


Рис. 2. Схематичне зображення запуску каскаду імунної запальної відповіді 2-го типу [2]

Примітки: IL – інтерлейкін; Ig – імуноглобулін; PAR2 – протеазо-активованний рецептор 2-го типу; SCC – розчинний клітинний компонент; TSLP – тимусний стромальний лімфопоетин; TSLP-R – рецептор TSLP; ILC2s – вроджені лімфоїдні клітини 2-го типу; Siglec-8 – сіалоадгезин-8.

сягає 60% [26]. Інші дані свідчать, що пацієнти з АГРС мають вищі показники повторного хірургічного втручання (28,7%) порівняно з пацієнтами з ХРСзНП (18,6%) [27].

Передопераційна підготовка

Актуальним є питання доцільності передопераційного прийому пероральних кортикостероїдів у пацієнтів з АГРС. Застосування пероральних кортикостероїдів продемонструвало зниження запалення, радіологічних та ендоскопічних показників у хворих на АГРС порівняно з пацієнтами з ХРСзНП. Крім того, метааналіз Khosla за участю 1148 пацієнтів показав, що передопераційний прийом пероральних кортикостероїдів зменшує внутрішньоопераційну крововтрату й покращує візуалізацію операційного поля [28]. Однак слід враховувати, що застосування цих препаратів у передопераційний період може впливати на загальний стан пацієнта та ускладнити оцінку результатів біопсії [14].

Протигрибкові препарати

Рандомізоване контрольоване дослідження за участю пацієнтів з АГРС, які отримували ітраконазол до операції протягом 4 тиж. в одній групі, порівняно з іншою без його застосування, показало зниження клінічних (SNOT-20 – Sinonasal Outcome Test-20), радіологічних (Lund-Mackay) та ендоскопічних (Kupferberg) балів [29]. Інше дослідження, проведене Verma, що порівнювало ефективність перорального ітраконазолу (у дозі 200 мг двічі на добу протягом 2 днів, а згодом – 100 мг двічі на добу протягом 26 днів) у до- та післяопераційний період, показало кращий контроль захворювання та меншу ймовірність рецидиву при його застосуванні до хірургічного втручання [30].

Хірургічне лікування

Хірургічне втручання зазвичай включає повну фронтосфеноетмоїдектомію з накладанням широкої антростоми верхньощелепної пазухи. Особливої уваги потребують пацієнти зі значно пневматизованими пазухами. Їхні глибокі закрутки створюють ділянки потенційної затримки грибкових гіфів і муцину. Слід бути обережними, щоб уникнути будь-якого випадкового пошкодження таких критично важливих структур, як зоровий нерв, сонна артерія, тверда мозкова оболонка тощо, які можуть бути легко пошкоджені внаслідок резорбції кістки. Згідно з даними літератури, хворі з АГРС у 12 разів частіше мають кісткові дегісценції, ніж пацієнти без АГРС [14, 31].

Нормальна анатомія може бути дуже зміненою через ремоделювання кістки, особливо часто це спостерігається в ділянці передньої основи черепа та орбіти [14]. Слід уникати надмірно травматичного хірургічного втручання, щоб зберегти слизову оболонку, а також уникнути сухості та розвитку синдрому «пустого носа».

Післяопераційне лікування

Топічні стероїди

Післяопераційне зрошення прооперованих пазух є одним з основних способів очищення та адекватного контролю грибкових спор, які пацієнт вдихає протягом післяопераційного періоду, а також зниження накопичення муцину в порожнинах пазух. Рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали застосування назального будесоніду у дозі 1 мг через

небулайзер із місцевими назальними спреями (n = 15), показало, що у пацієнтів, які отримували будесонід, не було рецидиву захворювання, тоді як у 26,67% пацієнтів іншої групи зафіксовано рецидив протягом середнього періоду спостереження 18,5 місяців [32].

Пероральні кортикостероїди

Пероральні кортикостероїди з усіма супутніми побічними ефектами слід резервувати лише для пацієнтів із високими балами за шкалою SNOT-22 поєднано з погіршенням стану легень під час загострень у післяопераційний період. За відсутності тяжкого загострення уражені пазухи можна промити та очистити в клініці. Потім 1 ампулу (1,0 мг/2 мл) будесоніду застосовують, місцево зрошуючи уражені пазухи, під ендоскопічним контролем. Якщо стероїди стають абсолютно необхідними, Medikeri et al. надають перевагу поступовому курсу преднізолону, починаючи з дози 40 мг на добу, зменшуючи її на 10 мг протягом 5-денних інтервалів, а згодом припиняючи його застосування з одночасним продовженням місцевого лікування будесонідом. Слід документувати кількість разів, коли пацієнт приймає системні кортикостероїди для того, щоб запобігти пригніченню функції надниркових залоз [14].

Пероральні протигрибкові препарати

У невеликій групі опублікованих досліджень повідомляється, що пероральні протигрибкові препарати суттєво не покращують симптоми або радіологічну картину, але їх можна рекомендувати застосовувати в деяких резистентних випадках як додаткову терапію у комбінації з місцевими стероїдами.

Однак існує окрема когорта пацієнтів, в яких відмічається значно виражена відповідь порівняно з іншими хворими, що вказує на те, що подальше ендотипування та профілювання цитокінів може допомогти ідентифікувати цю унікальну групу пацієнтів, які реагують на протигрибкове лікування. Наразі докази обмежені кількома дослідженнями з невеликими вибірками. Слід бути обережним щодо моніторингу таких побічних ефектів, як шкірні висипання, підвищення рівня печінкових ферментів, серцеві побічні ефекти тощо [14, 33].

Місцеві протигрибкові препарати

На початку 2000-х років було проведено багато досліджень, присвячених місцевим протигрибковим засобам порівняно з пероральними протигрибковими препаратами [34]. У більшості цих досліджень повідомлялося про місцеве застосування амфотерицину В для лікування АГРС. Ці дослідження у підсумку показали, що застосування інтраназального амфотерицину В як у формі полоскання, так і у формі назального спрею не продемонструвало жодної користі. Інтраназальний амфотерицин В зрештою був відхилений як засіб для лікування АГРС через його неефективність та побічні ефекти [35].

Біологічні препарати

Застосування біологічних препаратів є перспективним напрямом лікування ХРС, особливо за наявності супутніх захворювань, зокрема астми. Біопрепарати уповільнюють і нівелюють запальний процес, зменшуючи залежність від стероїдів та протигрибкових препаратів. Хоча було проведено багато досліджень із різними біологічними препаратами для лікування

ХРС, для лікування АГРС вивчено лише 1 препарат – омалізумаб. АГРС переважно є IgE-опосередкованим захворюванням, тому омалізумаб, моноклональний анти-тіло проти IgE, теоретично може бути найкращим варіантом для застосування при цьому захворюванні. Омалізумаб зв'язується зі своїм Fc-рецептором, блокуючи запальний шлях, опосередкований IgE [36].

З 2003 р. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration – FDA) схвалило використання омалізумабу у пацієнтів віком 12 років і старше з алергічною астмою середнього та тяжкого ступеня, яка не контролюється комбінацією інгаляційних кортикостероїдів та бронходилататорів тривалої дії [37].

Дупілумаб був схвалений для застосування у пацієнтів із ХРСЗНП. У декількох дослідженнях продемонстровано, що дупілумаб значно покращив стан пацієнтів із рефрактерним АГРС, а особливо – результати об'єктивних методів, як-от КТ-візуалізацію, та функцію легенів у тривалій перспективі [38, 39].

Імунотерапія

Одним із недоліків імунотерапії є те, що вона працює поєднано з хірургічним втручанням та іншими методами лікування. Вона може бути неефективною за наявності грибового антигенного навантаження, яке не

було усунено хірургічним шляхом, тому здатна потенційно погіршити перебіг захворювання. Зазвичай імунотерапія застосовується після хірургічного втручання. Крім того, вона втрачає свою ефективність після тривалого припинення дії антигенів [40, 41].

Останнім часом досліджується можливість місцевого застосування і вплив на пацієнтів з АГРС бетадіну [42], меду мануки [43] та інших засобів.

ВИСНОВКИ

Діагностика АГРС є проблематичною через складнощі зі встановленням відповідності з усіма критеріями Bent & Kuhn. Необхідна розробка нових критеріїв із більшою специфічністю до АГРС, але менш громіздких у використанні й водночас більш гнучких, які б враховували ймовірність того, що АГРС може проявлятися в широкому спектрі залежно від різних факторів навколишнього середовища та організму.

Залучення в процес цитокінів 2-го і 3-го типу запалення (у пацієнтів з АГРС відмічається попередній дефіцит імунної відповіді 3-го типу) ускладнює перебіг захворювання та спричиняє експансивне ураження пазух носа.

Високий ризик рецидивування підкреслює необхідність розробки нових методів лікування та протоколів надання медичної допомоги пацієнтам у майбутньому.

Відомості про авторів

Цвірінько Ірина Романівна – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», м. Київ; тел.: (099) 797-20-45. E-mail: tsira31@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2186-1312

Заболотна Діана Дмитрівна – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 506-80-04. E-mail: dianazab@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7807-8148

Комісарова Ольга Сергіївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 213-17-15. E-mail: o.komis@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7513-2217

Information about the authors

Tsvirinko Iryna R. – SI “O. S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (099) 797-20-45. E-mail: tsira31@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2186-1312

Zabolotna Diana D. – SI “O. S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (050) 506-80-04. E-mail: dianazab@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7807-8148

Komissarova Olha S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 213-17-15. E-mail: o.komis@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7513-2217

ПОСИЛАННЯ

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
2. Kokoszka M, Stryjewska-Makuch G, Kantczak A, Górny D, Glück J. Allergic fungal rhinosinusitis in Europe: Literature review and own experience. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(9):856-65. doi: 10.1159/000531017.
3. Chua AJ, Jafar A, Luong AU. Update on allergic fungal rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(3):300-06. doi: 10.1016/j.anai.2023.02.018.
4. Safirstein BH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. *Chest*. 1976;70(6):788-90. doi: 10.1378/chest.70.6.788.
5. Millar JN, Johnston A, Lamb D. Allergic aspergillosis of the maxillary sinuses. *Thorax*. 1981;36:710.
6. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: A newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;72(1):89-93. doi: 10.1016/0091-6749(83)90057-x.
7. Tyler MA, Luong AU. Current concepts in the management of allergic fungal rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(2):345-59. doi: 10.1016/j.jac.2019.12.001.
8. Barac A, Stevanovic G, Pekmezovic M, Rakocevic Z, Stosovic R, Erovic B, et al. Study toward resolving the controversy over the definition of allergic fungal rhinosinusitis. *Med Mycol*. 2018;56(2):162-71. doi: 10.1093/mmy/myx032.
9. Kim J, Makary CA, Roland LT, Kuruvilla M, Lam K, Smith KA, et al. What is allergic fungal sinusitis: A call to action. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(2):141-6. doi: 10.1002/alr.22911.
10. Promsopa C, Kansara S, Citaristi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(4):373-7. doi: 10.1002/alr.21674.
11. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: A review of clinical manifestations and current treatment strategies. *Med Mycol*. 2006;44(1):S277-84. doi: 10.1080/13693780600778650.
12. Ghegan MD, Lee FS, Schlosser RJ. Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(4):592-5. doi: 10.1016/j.otohns.2005.11.025.
13. Bent JP 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111(5):580-8. doi: 10.1177/019459989411100508.
14. Medikeri G, Javer A. Optimal management of allergic fungal rhinosinusitis. *J Asthma Allergy*. 2020;13:323-32. doi: 10.2147/JAA.S217658.

15. Ni Mhurchu E, Ospina J, Janjua AS, Shewchuk JR, Vertinsky AT. Fungal rhinosinusitis: A radiological review with intraoperative correlation. *Can Assoc Radiol J*. 2017;68(2):178-86. doi: 10.1016/j.carj.2016.12.009.
16. Cameron BH, Luong AU. New developments in allergic fungal rhinosinusitis pathophysiology and treatment. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37(2):214-20. doi: 10.1177/19458924231152983.
17. Hutcheson PS, Schubert MS, Slavin RG. Distinctions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(6):405-8. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3533.
18. Sun H, Damania A, Mair ML, Otukoya E, Li YD, Polsky K, et al. STAT6 blockade abrogates aspergillus-induced eosinophilic chronic rhinosinusitis and asthma, a model of unified airway disease. *Front Immunol*. 2022;13:818017. doi: 10.3389/fimmu.2022.818017.
19. Dutre T, Al Dousary S, Zhang N, Bachert C. Allergic fungal rhinosinusitis-more than a fungal disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):487-9.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.040.
20. Shaw JL, Fakhri A, Citardi MJ, Porter PC, Corry DB, Kheradmand F, et al. IL-33-responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):432-9. doi: 10.1164/rccm.201212-2227OC.
21. Dietz CJ, Sun H, Yao WC, Citardi MJ, Corry DB, Luong AU. Aspergillus fumigatus induction of IL-33 expression in chronic rhinosinusitis is PAR2-dependent. *Laryngoscope*. 2019;129(10):2230-35. doi: 10.1002/lary.28000.
22. Patel NN, Triantafyllou V, Maina IW, Workman AD, Tong CCL, Kuan EC, et al. Fungal extracts stimulate solitary chemosensory cell expansion in noninvasive fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(7):730-7. doi: 10.1002/alr.22334.
23. Tyler MA, Padro Dietz CJ, Russell CB, Citardi MJ, Assassi S, Ying J, et al. Distinguishing molecular features of allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;159(1):185-93. doi: 10.1177/0194599818764349.
24. Xie Y, Abel PW, Casale TB, Tu Y. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2):467-79. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.769.
25. Loftus PA, Wise SK. Allergic fungal rhinosinusitis: The latest in diagnosis and management. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:13-20. doi: 10.1159/000444958.
26. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: Pathophysiology, diagnosis and management. *Med Mycol*. 2009;47(1):S324-30. doi: 10.1080/13693780802314809.
27. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, Desiato VM, Yoo F, Nguyen SA, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(2):199-207. doi: 10.1002/alr.22487.
28. Khosla AJ, Pernas FG, Maeso PA. Meta-analysis and literature review of techniques to achieve hemostasis in endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(6):482-7. doi: 10.1002/alr.21126.
29. Patro SK, Verma RK, Panda NK, Chakrabarti A, Singh P. Efficacy of preoperative itraconazole in allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29:299-304. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4187.
30. Verma RK, Patro SK, Francis AA, Panda NK, Chakrabarti A, Singh P. Role of preoperative versus postoperative itraconazole in allergic fungal rhinosinusitis. *Med Mycol*. 2017;55(6):614-23. doi: 10.1093/mmy/myw125.
31. Bitner BF, St John MA, Kennedy DW, Kuan EC. What is appropriate management for the contralateral uninvolved side in unilateral allergic fungal rhinosinusitis? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;31(1):53-6. doi: 10.1097/MOO.0000000000000859.
32. Dai Q, Duan C, Liu Q, Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(3):321-4. doi: 10.1016/j.amjoto.2017.01.034.
33. Ryan MW, Clark CM. Allergic fungal rhinosinusitis and the unified airway: the role of antifungal therapy in AFRS. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(12):75. doi: 10.1007/s11882-015-0573-6.
34. Accentia-Biopharmaceuticals. Amphotericin B Suspension in Refractory Chronic Sinusitis. *ClinicalTrials.gov* ID: NCT00425620 [Internet]. 2007. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00425620.
35. Sacks P-L, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: A meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(2):141-7. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3710.
36. Novartis Pharmaceuticals Canada. Product monograph: PrXOLAIR® (omalizumab) [Internet]. San Francisco: Novartis Pharmaceuticals Canada; 2024. 86 p. Available from: https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/xolair_scrip_e.pdf.
37. Genentech, Inc. XOLAIR (Omalizumab) Prescribing Information. South San Francisco: Genentech, Inc.; 2010. 5 p.
38. Bulkhi AA, Mirza AA, Aburiziza AJ, Marghani OA. Dupilumab: An emerging therapy in allergic fungal rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2022;15(3):100638. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100638.
39. Alkhaldi A, AlRajhi B, Alghamdi B, Al Mahdi MJ. Dupilumab as an emerging treatment for refractory allergic fungal rhinosinusitis: a case series and literature review. *Rhinol Online*. 2024;7:75-81. doi: 10.4193/RHINOL/24.009.
40. Greenhaw B, deShazo RD, Arnold J, Wright L. Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(5):432-6. doi: 10.1016/j.anai.2011.05.021.
41. Patadia MO, Welch KC. Role of immunotherapy in allergic fungal rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;23(1):21-8. doi: 10.1097/MOO.0000000000000120.
42. Mullings W, Panchmatia R, Samoy K, Habib AR, Thamboo A, Al-Salman R, et al. Topical Povidone-Iodine as an adjunctive treatment for recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Eur J Rhinol Allergy*. 2019;2(2):45-50. doi: 10.5152/ejra.2019.166.
43. Yabes JM, White BK, Murray CK, Sanchez CJ, Mende K, Beckius ML, et al. In Vitro activity of Manuka Honey and polyhexamethylene biguanide on filamentous fungi and toxicity to human cell lines. *Med Mycol*. 2017;55(3):334-43. doi: 10.1093/mmy/myw070.

Стаття надійшла до редакції 09.06.2025. – Дата першого рішення 13.06.2025. – Стаття подана до друку 24.07.2025

Рациональний підхід до лікування пацієнтів із функціональною диспепсією (Огляд літератури)

О. Ю. Філіппова

Дніпровський державний медичний університет

У статті висвітлюються глобальні підходи до розуміння диспепсії, а також складнощі її діагностики та вибору ефективних терапевтичних стратегій. Функціональна диспепсія є поширеним функціональним розладом шлунково-кишкового тракту, що зумовлений порушеннями моторики, підвищеною чутливістю внутрішніх органів, зміною проникності слизової оболонки тощо. Відсутність єдиного специфічного лікування часто призводить до нерационального застосування препаратів різних груп. Базові фармакологічні підходи включають використання інгібіторів протонної помпи та ерадикацію *Helicobacter pylori*. За наявності моторних порушень основним варіантом терапії є прокінетики. Застосування домперидону й метоклопраміду нині обмежене через побічні ефекти, особливо при тривалому прийомі. Ітоприду гідрохлорид (ІТОМЕД®) залишається єдиним прокінетиком, рекомендованим для щоденного клінічного застосування. У випадках, стійких до стандартного лікування (рефрактерних), ефективними можуть бути трициклічні антидепресанти та психотерапевтичні методи.

Ключові слова: функціональна диспепсія, прокінетики, раціональна фармакотерапія.

Rational treatment of patients with functional dyspepsia (Literature review)

O. Yu. Filippova

The article covers global approaches to understanding dyspepsia, as well as the complexities of its diagnosis and the selection of effective therapeutic strategies. Functional dyspepsia is a common functional gastrointestinal disorder caused by motility disturbances, increased visceral hypersensitivity, altered mucosal permeability, and other factors. The absence of a single specific treatment often leads to the irrational use of various groups of medications. Basic pharmacological approaches include the use of proton pump inhibitors and the eradication of *Helicobacter pylori*. In the presence of motor disorders, prokinetics are the main treatment option. The use of domperidone and metoclopramide is currently limited due to their side effects, especially with long-term use.

Itopride hydrochloride (ITOMED®) remains the only prokinetic agent which is recommended for daily clinical application. In cases resistant to standard treatment (refractory cases), tricyclic antidepressants and psychotherapeutic methods can be effective options.

Keywords: functional dyspepsia, prokinetics, rational pharmacotherapy.

Розуміння диспепсії у світовій практиці

Функціональна диспепсія (ФД) є одним із найпоширеніших захворювань гастроентерологічного профілю [1]. Її поширеність становить 9,8–20,2% у західній популяції та 5,3–12,8% – у східній [2]. Диспепсія є найчастішою скаргою з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), і у світовій популяції її поширеність коливається від 20 до 40% [1, 3]. Поширеність ФД у різних популяціях значно варіює, що пов'язано з різною інтерпретацією та вираженістю симптомів, різними діагностичними критеріями, факторами навколишнього середовища, а також локальною поширеністю таких органічних захворювань, як пептичні виразки або рак шлунка. У пацієнтів із ФД відмічається суттєве погіршення якості життя, що зумовлено емоційним дистресом через постійні симптоми, витратами на придбання ліків і зниженням працездатності [2, 4].

Суттєвою проблемою є клінічна інтерпретація диспепсії, через яку не можна переконливо розмежувати функціональні та органічні прояви захворювання [5]. При діагностичному обстеженні у пацієнтів із диспепсією у 20–30% випадків виявляють органічні причини розвитку симптомів захворювання, а діагноз функціональної диспепсії встановлюється лише у разі, якщо

під час комплексної діагностики, включно з ендоскопією, не виявляються будь-які структурні або біохімічні відхилення [3–5].

Фактори ризику розвитку диспепсії

Передумовою виникнення ФД є генетична схильність, що реалізується під впливом зовнішнього середовища. Стресові фактори запускають механізм емоційної лабільності з подальшим розвитком тривожно-депресивного розладу, порушенням адаптивності та виникненням вегетативних розладів [3, 6].

У численних дослідженнях ідентифікували різні фактори ризику розвитку диспепсії [2–4]:

- жіноча стать;
- вік;
- низький соціально-економічний статус;
- інфікування *Helicobacter (H.) pylori*;
- прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП);
- прийом антибіотиків;
- низький освітній рівень;
- гострі шлунково-кишкові інфекції;
- стреси, тривога, депресія;
- куріння (лише частково асоціювалося з диспепсією).

Патогенетичні аспекти ФД

Основною патогенетичною ланкою ФД вважається порушення акомодатії шлунка (табл. 1). Унаслідок гіперчутливості стінки шлунка і змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) виникають секреторні порушення, що призводять до підвищеної чутливості стінки кишечника до вмісту [1, 4, 6].

Дослідження показали, що дистрес і тривога можуть передувати симптомам ФД та супроводжувати її [7, 8]. Ентеральна нервова система взаємодіє з центральною нервовою системою (ЦНС), проявляючись емоційним і фізіологічним стресом, який може негативно впливати на функціонування секретції та бар'єру слизової оболонки за рахунок порушення мембранного травлення, підвищення вісцеральної чутливості, зміни евакуації вмісту зі шлунка, погіршення цитопротективних властивостей та порушення кишкового транзиту [1, 4, 10, 13].

В останні роки з'являється дедалі більше даних про роль запалення й еозинофілії ДПК у маніфестації ФД [9]. Причина дуоденальної еозинофілії невідома, проте передбачається, що сприяють цьому підвищена проникність ДПК, дисфункція опасистих клітин і куріння [10].

Перенесений гастроентерит може бути причиною розвитку не лише постінфекційного синдрому подразненого кишечника (СПК), а й постінфекційної ФД [11]. Систематичний огляд і метааналіз 19 досліджень показали, що середня поширеність ФД після перенесеного гострого гастроентериту становить приблизно 10% [12].

Запалення шлунка та ДПК, спричинене інфекцією *H. pylori*, може відігравати певну роль у патогенезі ФД та її поєднанні із СПК [13]. У пацієнтів із СПК та ФД без шлунково-кишкової інфекції в анамнезі мінімальне запалення слизової оболонки кишечника також може бути пов'язане з надмірним бактеріальним зростанням у тонкій кишці, оскільки кишкова мікробіота істотно впливає на локальну та системну імунну відповідь через порушення мембранного травлення. Роль мікробіоти в патогенезі ФД залишається дискусійною і потребує подальшого дослідження. Однак за умови стратифікації пацієнтів виявлення *H. pylori* асоційоване із симптомами ФД та нормальними результатами ендоскопії [6].

Шлункова нервово-м'язова дисфункція значною мірою визначає виникнення та перебіг ФД [10]. Упо-

вільнення евакуаторної функції шлунка вважається одним із провідних механізмів генерації симптомів при ФД. За даними низки досліджень, цей механізм виявляється у 20–50% пацієнтів із ФД [14]. Значну увагу в контексті патогенезу ФД останнім часом приділяють порушенню релаксаційної акомодатії шлунка, при якому не відбувається адекватного розслаблення проксимального відділу органа, що призводить до швидкого потрапляння їжі до антрального відділу шлунка, його розтягування та появи симптоматики захворювання [2, 4, 15].

Крім порушень шлункової моторики, ключову роль у патогенезі ФД відіграє феномен вісцеральної гіперчутливості [16]. Деякі дослідження наочно продемонстрували, що пацієнти з ФД мають підвищену чутливість до розтягування проксимального відділу шлунка [17].

З'являється дедалі більше даних про те, що у генезі ФД значну роль може відігравати порушення парацелюлярної проникності слизової оболонки ДПК [18]. Так, у дослідженні Н. Vanheel (2014) показано, що у пацієнтів із ФД відзначається нижчий трансепітеліальний електричний опір і збільшена парацелюлярна проникність, що свідчить про порушення цілісності слизової оболонки на мікроскопічному рівні [19]. Крім того, було відзначено альтерацію експресії білків, які відповідають за щільні контакти клітин. Більш детальний аналіз показав, що ослаблення епітеліального бар'єра у пацієнтів із ФД асоційоване із субклінічним запаленням у підслизовому шарі. Виявлено значущий зв'язок між ступенем підвищення проникності, рівнем експресії адгезивних білків і вираженістю субклінічного запалення [8, 10, 18].

У метааналізі, який узагальнив результати 37 досліджень, продемонстровано, що у пацієнтів із ФД порівняно з контрольною групою відзначається збільшення кількості опасистих клітин (стандартизована різниця середніх (СРС) = 0,66; 95% довірчий інтервал (ДІ) [0,20–1,13], $p = 0,005$) та еозинофілів (СРС = 0,95; 95% ДІ [0,66–1,24]; $p < 0,001$) у слизовій оболонці ДПК [20]. Ці клітини діють як ефектори: при активації вони виділяють значну кількість цитокінів, які, своєю чергою, впливають на нервові закінчення слизової оболонки, потенційно індукуючи вісцеральну гіперчутливість або порушення моторики шлунка та ДПК. Саме субклінічне запалення може частково пояснювати збереження диспептичної симптоматики після успішної ерадикаційної терапії *H. pylori*.

Таблиця 1

Патогенетичні механізми та пов'язані з ними симптоми й клінічні наслідки

Патогенетичні механізми	Асоційовані симптоми
Порушення акомодатії	Швидка насичуваність, зниження маси тіла
Порушення спорожнення шлунка	Постпрандіальне переповнення, нудота, блювання
Гіперчутливість до розтягнення шлунка	Епігастральний біль, відрижка, зниження маси тіла
Гіперчутливість слизової оболонки стравоходу	Печія
Гіперчутливість слизової оболонки ДПК	Нудота
Повдовжні контрактильні скорочення стравоходу	Біль у грудній клітці
Інфекція <i>H. pylori</i>	Не спричиняє появи специфічних симптомів, які б відрізняли її від диспепсії без цієї інфекції

Примітка: ДПК – дванадцятипала кишка.

Клінічна картина ФД та її особливості при різних формах захворювання

Згідно з Римськими критеріями IV перегляду (останнього) [1, 4], ФД визначається:

- як стійка або рецидивна диспепсія тривалістю понад 3 міс. у межах останніх 6 міс.;
- без доказів органічної причини, що могла б пояснити симптоми при ендоскопічній оцінці;
- за відсутності полегшення симптоматики диспепсії після акту дефекації або будь-якого зв'язку з порушеннями випорожнень.

Згідно із зазначеними критеріями, ФД за провідними симптомами поділяється на 2 основні клінічні варіанти перебігу захворювання [4]:

- епігастральний больовий синдром (ЕБС) – переважно проявляється болем і відчуттям печіння в епігастрії;
- постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС) – характеризується відчуттям переповнення у надчрепній ділянці та раннім насиченням.

Діагностичні критерії ЕБС включають один або обидва з наведених нижче симптомів, що обмежують звичайну активність/діяльність пацієнта:

- 1) епігастральний біль;
- 2) відчуття печіння в епігастрії.

Зазначені критерії повинні спостерігатися принаймні 1 день на тиждень. Епігастральний біль може як виникати, так і зникати при прийомі їжі або під час голодування. Поєднано із симптомами ЕБС у пацієнтів можуть відзначатися здуття живота, відрижка та нудота після їди. Появу блювання рекомендується розглядати в межах інших розладів [1–4]. Можливе співіснування печії із симптомами ЕБС. Біль при ЕБС відрізняється від критеріїв біліарного болю при розладах жовчного міхура та сфінктера Одді. Для симптомів ЕБС також не характерне полегшення після дефекації або відходження газів. Також поєднано із симптомами ЕБС можуть бути наявні й інші гастроентерологічні симптоми, зокрема прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) або СПК [1, 4].

Діагностичні критерії ПДС включають один або обидва з наступних симптомів [4]:

- 1) відчуття повноти після їди, що виникає після прийому звичайного об'єму їжі та обмежує звичайну активність/діяльність пацієнта;
- 2) рання (швидка) насичуваність (ситість), що призводить до необхідності зменшення звичайного об'єму їжі.

Зазначені критерії повинні спостерігатися принаймні 3 дні на тиждень. Основні прояви ПДС можуть супроводжуватися появою після прийому їжі болю або печіння в епігастрії, здуття живота, відрижки та нудоти. Появу блювання пропонується розглядати в межах інших розладів. Печія не є безпосереднім диспептичним проявом, однак часто співіснує із симптомами диспепсії. Для симптомів ПДС, як правило, не характерне полегшення після дефекації або відходження газів. У пацієнтів із ПДС можуть бути й інші гастроентерологічні симптоми, зокрема прояви ГЕРХ або СПК [1].

«Синдром перехреста» при функціональних гастроінтестинальних розладах

У Римських критеріях IV вперше офіційно затверджено термін «синдром перехреста функціональних порушень», який означає синхронний перебіг кількох функціональних станів або перехід одного функціонального розладу в інший [1–4]. При цьому наголошується, що у пацієнтів із початково низькою загальною якістю життя та підвищеним рівнем життєвих стресорів частіше виникає «перехрест» клінічної симптоматики функціональних гастроінтестинальних розладів у системі взаємодії ШКТ – ЦНС.

«Синдром перехреста» (overlap-syndrome, оверлап-синдром) – це поєднання захворювань одного або декількох органів із загальними (доведеними або передбачуваними) механізмами патогенезу. Застосування патогенетичного лікарського засобу може по-різному впливати на перебіг усіх захворювань, що входять до «перехреста» [4].

Подібність етіологічних і патогенетичних чинників ФД та СПК стала підґрунтям для формування концепції, відображеної в науковій літературі, згідно з якою ФД і СПК розглядаються не як окремі нозологічні одиниці, а як різні клінічні прояви єдиного патологічного процесу, що отримав назву «синдром подраженного ШКТ» [21].

Частота розвитку «синдромів перехреста» ШКТ [4, 22]:

- поєднання ФД і СПК виявляють у 15–44,6% пацієнтів із функціональними гастроінтестинальними розладами;
- частота виявлення симптомів СПК у пацієнтів із диспепсією становить у середньому 37%;
- частота супутньої ФД у хворих на СПК варіює від 23 до 87%;
- «перехрест» ФД + СПК асоціюється з тяжкими клінічними проявами;
- досягнення стійкої ремісії при природному перебігу ФД + СПК у тривалому (10-річному) спостереженні відзначалося лише у 12% пацієнтів.

ФД та ГЕРХ

ФД та ГЕРХ є одними з найпоширеніших порушень взаємодії кишечника й головного мозку, що уражують верхні відділи ШКТ і суттєво впливають на якість життя пацієнтів та роботу системи охорони здоров'я. Хоча ГЕРХ визначається загальноприйнятими Монреальсько-Ліонськими критеріями, а ФД – Римськими критеріями IV, у дедалі більшій кількості пацієнтів спостерігається перехрещення симптомів, як-от печіння за грудиною, біль в епігастрії або здуття живота [22]. У пацієнтів із ФД додатково відмічаються різноманітні розлади акомодатії й фазової скоротливості шлунка. У 50% хворих на ГЕРХ порушення моторики верхнього відділу травного каналу супроводжується диспептичними скаргами, зумовленими дискінезією дистального відділу стравоходу, сповільненням спорожнення шлунка та ДПК. ГЕРХ вважається хронічним рецидивуючим захворюванням, яке розвивається внаслідок регулярно повторюваних закидів у стравохід шлункового, а іноді й дуоденального вмісту, що є наслідком моторно-евакуаторних порушень органів гастроєзофагеальної зони [23].

Спільні ознаки патофізіологічних механізмів ФД та ГЕРХ

Патофізіологічні механізми	ФД	ГЕРХ
Порушення моторики	Порушення акомодатії, послаблення моторики антрального відділу, порушення антроудоденальної координації	Збільшення кількості спонтанних розслаблень та зниження тону нижнього сфінктера стравоходу, зниження кліренсу стравоходу, підвищення внутрішньошлункового тиску
Вісцеральна гіперчутливість	Так	Так
Порушення захисного бар'єра	Так	Так
Психологічні фактори	Так	Так

Примітки: ФД – функціональна диспепсія; ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

Спільність деяких патогенетичних механізмів створює підґрунтя для поєданого перебігу ФД та ГЕРХ (табл. 2). З клінічного погляду такий перебіг ускладнює їх диференційну діагностику й зумовлює зниження ефективності терапії внаслідок неадекватного призначення лікарських засобів. Частота поєднання ГЕРХ і ФД значно варіює і може досягати 80%. Метааналіз даних показав, що 41,15% (95% ДІ [29,46–53,93]) пацієнтів із ГЕРХ мають супутні симптоми ФД, тоді як 31,32% (95% ДІ [19,43–46,29]) хворих із ФД також мають прояви ГЕРХ [22, 24, 25].

Проблеми діагностики ФД

Першим етапом у діагностиці диспепсії є визначення її характеру – органічного чи функціонального. Ендоскопія верхніх відділів травного тракту необхідна для виключення наявності органічних захворювань.

Таблиця 3

Тривожні симптоми («червоні прапорці») [27]

• Дисфагія, одиофагія
• Персистуюче блювання
• Зниження/відсутність апетиту
• Немотивоване зниження маси тіла
• Блідість шкірних покривів, ознаки залізодефіцитної анемії
• Новоутворення в епігастрії, що пальпується, лімфаденопатія
• Підвищення температури тіла
• Зміни лабораторних показників (анемія, лейкоцитоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів та ін.)
• Неприятливий сімейний анамнез щодо раку верхніх відділів ШКТ

Примітка: ШКТ – шлунково-кишковий тракт.



Рис. 1. Клінічне ведення пацієнтів, які скаржаться на симптоми, що можуть бути пов'язані з порушеннями гастродуоденальної функції [1]

Примітки: ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія; ФД – функціональна диспепсія.

Другим етапом є оцінка симптомів диспепсії, зокрема болю в епігастральній ділянці, печії, раннього насичення та відчуття переповнення епігастральної ділянки, анорексії, нудоти, блювання [26]. Отже, діагностичним стандартом, що використовується для визначення наявності справжньої ФД, є клінічні симптоми й відсутність органічних захворювань при ендоскопії [2–4]. Діагностичний пошук при недослідженій диспепсії має ґрунтуватися на ретельному зборі анамнезу, включно з виявленням тривожних симптомів («червоних прапорців») [27] (табл. 3) та ятрогенних чинників (наприклад, прийому НПЗП), лікування супутньої ГЕРХ, діагностики та лікування *H. pylori*, особливо в регіонах із високою її поширеністю. При цьому всім пацієнтам із тривожними симптомами рекомендовано негайне проведення ендоскопічного дослідження [1] (рис. 1).

Українська гастроентерологічна асоціація (УГА) у 2020 р. [27] запропонувала та затвердила 16 практичних рекомендацій, з яких 5 стосуються діагностики (табл. 4) та 11 – лікування диспепсії (табл. 6). Ці рекомендації ґрунтуються на даних електронних баз PubMed, NCBI, Cochrane Library, ResearchGate, Google Scholar, а також на настановах провідних міжнародних гастроентерологічних та інших асоціацій і товариств, зокрема Американської гастроентерологічної асоціації (American Gastroenterological Association – AGA), Канадської асоціації гастроентерології (Canadian Association of Gastroenterology – CAG), Американського коледжу гастроентерології (American College of Gastroenterology – ACG), Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (The National Institute for Health and Care Excellence – NICE), Об'єднаної Європейської Гастроентерологічної Асоціації (United European Gastroenterology – UEG).

З огляду на високу поширеність симптомів диспепсії, обмежену чутливість і специфічність клінічних критеріїв при диференціації функціональної та орга-

нічної диспепсії, а також високу вартість діагностичних процедур, у спільних рекомендаціях ACG / CAG віковий поріг для обов'язкового інструментального обстеження було підвищено до 60 років [5]. Наразі віковий поріг, який використовується встанові NICE для поглибленого обстеження осіб із клінічними проявами диспепсії, становить 55 років. З практичного погляду заслуговують на увагу рекомендації з основних аспектів вивчення ФД, запропоновані Європейським товариством нейрогастроентерології та моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility – ESNM), які пропонують проведення езофагогастродуоденоскопії усім пацієнтам із ФД [28].

Рациональні підходи до терапії ФД

Наразі етіотропна терапія ФД відсутня, тому лікування насамперед має бути спрямоване на відомі патогенетичні механізми та мати симптомно-орієнтований характер. Після встановлення діагнозу ФД основну увагу в лікуванні слід приділяти інтенсивному навчанню пацієнта, оскільки для успіху лікування дуже важливо пояснити хворому природу розладу простими й зрозумілими словами, а також обговорити можливі варіанти лікування. Рекомендуються такі загальні немедикаментозні заходи [29, 30]:

- чітке повідомлення діагнозу з інтерпретацією результатів діагностичного обстеження («пересвідчення» у відсутності клінічних ознак злоякісного новоутворення), що є важливим елементом лікування з огляду на значущу роль психологічних факторів у патогенезі розвитку захворювань у пацієнтів із функціональним розладом;
- роз'яснення причин розвитку симптомів;
- використання методик розслаблення та релаксації;
- психотерапевтична консультація (психотерапія застосовується у пацієнтів із супутніми стресорними факторами та у тих, хто не реагує на медикаментозну терапію).

Таблиця 4

Практичні рекомендації УГА щодо діагностики диспепсії [27]

№	Рекомендації	Сила рекомендації	Рівень доказів
1.	Пацієнтам старше 50 років із диспепсією або наявністю тривожних симптомів, так званих «червоних прапорців» (табл. 3), для виключення неоплазії верхніх відділів ШКТ та іншої органічної патології рекомендоване обов'язкове проведення ЕГДС	Умовна рекомендація	Докази помірної якості
2.	Пацієнтам молодше 50 років із диспепсією та відсутністю тривожних симптомів рекомендоване проведення неінвазивного тесту на <i>H. pylori</i> (¹³ C-сечовинний дихальний тест або визначення фекального антигена <i>H. pylori</i>) та ерадикаційної терапії інфекції <i>H. pylori</i> (Hp-терапії) у разі позитивності, так звана стратегія test-and-treat («діагностуй і лікуй»)	Сильна рекомендація	Докази високої якості
3.	Діагностика ФД ґрунтується на основі Римських критеріїв IV, що рекомендують розглядати її як широке поняття, яке описує пацієнтів із ПДС, пацієнтів з ЕБС, а також пацієнтів із перехресними симптомами ПДС та ЕБС – оверлап-синдромом або поєднанням ЕБС та ПДС	Сильна рекомендація	Докази високої якості
4.	Пацієнтам із ФД не рекомендується проводити рутинне дослідження шлункової моторики або шлункової секреції	Умовна рекомендація	Докази дуже низької якості
5.	Спеціальне дослідження шлункової моторики рекомендується проводити лише пацієнтам із ФД з високою підозрою на наявність гастропарезу	Умовна рекомендація	Докази дуже низької якості

Примітки: ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія; ПДС – постпрандіальний дистрес-синдром; ЕБС – епігастральний больовий синдром; ФД – функціональна диспепсія; ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Дієта відіграє незначну роль у лікуванні ФД, проте регулярне харчування, відмова від рясних прийомів їжі та ретельне пережовування можуть бути корисними. Натомість вживання їжі з високим вмістом жирів або швидке її поглинання уповільнює спорожнення шлунка та може призводити до загострення симптомів диспепсії [31].

З огляду на відсутність етіотропного лікування фармакологічні препарати при ФД слід призначати не довше ніж на 8–12 тиж.

Ерадикація *H. pylori*

Обов'язковою стратегією лікування ФД є проведення ерадикаційної терапії у разі виявлення інфекції *H. pylori* (табл. 5). Використання високих доз інгібіторів протонної помпи (ІПП) (подвійні дози 2 рази на добу) та додавання пробіотиків (лактобактерій або *Saccharomyces boulardii*) підвищує ефективність ерадикації. Контроль ерадикації *H. pylori* здійснюють за допомогою неінвазивного тесту (¹³С-дихальний або фекальний антигенний тест) не раніше, ніж через 2 тиж. після завершення лікування. Існують переконливі докази того, що ерадикаційна терапія *H. pylori* сприяє вилікуванню та поліпшенню симптомів ФД, хоча користь від цього методу лікування є помірною [26].

ІПП

ІПП часто є препаратами першого вибору для лікування різних кислотозалежних патологій, зокрема симптомів ФД [32]. У багатьох рекомендаціях щодо лікування ФД зазначені два основні фармакологічні підходи, рекомендовані для терапії першої лінії, включно з пригніченням кислотності за допомогою ІПП та застосуванням прокінетиків [29, 30, 33, 34]. При цьому препарати, які часто використовуються у вітчизняній клінічній практиці для лікування ознак диспеп-

сії (спазмолітики, ферменти, антациди, сорбенти, пробіотики й піногасники), не мають достатньої доказової бази, заснованої на проспективних контрольованих дослідженнях високої методологічної якості. Спазмолітична терапія (мебеверин, отилонію бромід, тримебутин) може застосовуватися при ФД у разі оверлап-синдромів функціональних гастроінтестинальних розладів (наприклад, поєднання ФД та СПК), а також при комбінації ФД з органічною патологією ШКТ, особливо якщо провідним симптомом є біль або дискомфорт в епігастрії, пов'язані зі спазмами. Водночас цей метод не є основним для лікування ФД. Дозування та сила дії ІПП наведені в табл. 7 [34].

У рекомендаціях ACG / CAG зазначено, що як при неуточненій диспепсії, так і при підтвердженій ФД застосовувати ІПП слід лише у пацієнтів, в яких зберігається клінічна симптоматика після ерадикаційної терапії *H. pylori* або у *H. pylori*-негативних хворих. Настанова ACG / CAG рекомендує припинити терапію ІПП, якщо після 8 тиж. лікування відсутній позитивний ефект [7]. Заслугує на увагу Кокранівський огляд щодо застосування ІПП для лікування хворих на ФД, що продемонстрував їхню ефективність порівняно з плацебо, незалежно від дози або тривалості терапії [35]. Раніше вважалося, що ІПП є більш ефективними при ЕБС, ніж при ПДС. Дійсно, на прикладі здорових добровольців показано, що пригнічення секреції соляної кислоти за допомогою ІПП може зменшувати відчуття ситості після їди, що частково пояснює будь-яке перекриття симптомів ПДС та ЕБС за допомогою цих лікарських засобів. Вважається, що ІПП зменшують кількість опасистих клітин, еозинофілів у ДПК та проникність слизової оболонки [36]. У пацієнтів, в яких спостерігається покращення стану після прийому ІПП, терапію рекомендується переривати кожні 6–12 міс. із метою зменшення довгострокових ризиків [32].

Таблиця 5

Схеми ерадикації *H. pylori* в Україні [27]

Лінії терапії	Рекомендовані схеми	Альтернативні схеми
I лінія ерадикації	Стандартна потрійна терапія: ІПП (стандартна доза) + кларитроміцин (500 мг) + амоксицилін (1000 мг) – усі препарати 2 рази на добу протягом 14 днів	- Невісмутова супутня квадротерапія: амоксицилін (1000 мг) + кларитроміцин (500 мг) + тинідазол (500 мг) або метронідазол (500 мг) + ІПП (стандартна доза) – усі препарати 2 рази на добу протягом 10–14 днів*. - Квадротерапія на основі вісмуту: вісмуту субцитрат (субсаліцилат) (120 мг) + тетрацикліну гідрохлорид (500 мг) 4 рази на добу + метронідазол (500 мг) або тинідазол (500 мг) 3 рази на добу + ІПП (стандартна доза) 2 рази на добу протягом 10–14 днів**
II лінія ерадикації	Квадротерапія на основі вісмуту: вісмуту субцитрат (субсаліцилат) (120 мг) + тетрацикліну гідрохлорид (500 мг) 4 рази на добу + метронідазол (500 мг) або тинідазол (500 мг) 3 рази на добу + ІПП (стандартна доза) 2 рази на добу протягом 10–14 днів***	ІПП (стандартна доза) + левофлоксацин (500 мг) + амоксицилін (1000 мг) – усі препарати 2 рази на добу протягом 10–14 днів
III лінія ерадикації	Проводиться лише з урахуванням встановленої чутливості <i>H. pylori</i> до антибіотиків	

Примітки: * – зазвичай призначається при попередньому застосуванні метронідазолу або кларитроміцину за іншими показаннями;

** – зазвичай призначається при відомій алергії на пеніциліни; *** – призначається, якщо схема не застосовувалася як терапія I лінії;

ІПП – інгібітори протонної помпи.

Практичні рекомендації УГА щодо лікування диспепсії [27]

№	Рекомендації	Сила рекомендації	Рівень доказів
1.	<i>H. pylori</i> -негативним пацієнтам із диспепсією віком до 50 років за відсутності симптомів «червоних прапорців» або хворим, в яких залишаються симптоми після ерадикації, рекомендується емпірична терапія ІПП або призначення комбінації ІПП + прокінетик (рис. 2)	Сильна рекомендація	Докази високої якості
2.	У разі виникнення НПЗП-індукованої диспепсії альтернативним препаратом є ребаміпід	Умовна рекомендація	Докази низької якості
3.	Пацієнтам із диспепсією віком до 50 років за відсутності тривожних симптомів та відповіді на ерадикацію <i>H. pylori</i> прийом ІПП, прокінетиків або їх комбінації рекомендується терапія низькими дозами ТЦА	Умовна рекомендація	Докази дуже низької якості
4.	<i>H. pylori</i> -позитивним пацієнтам із ФД рекомендується ерадикаційна терапія із застосуванням високих доз ІПП, згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу V	Сильна рекомендація	Докази високої якості
5.	<i>H. pylori</i> -негативним хворим на ФД + ЕБС або пацієнтам, в яких залишаються симптоми після ерадикації інфекції <i>H. pylori</i> , рекомендується терапія ІПП у стандартних дозах	Сильна рекомендація	Докази помірної якості
6.	<i>H. pylori</i> -негативним пацієнтам із ФД + ПДС рекомендується терапія прокінетиками з доведеною ефективністю	Умовна рекомендація	Докази низької якості
7.	<i>H. pylori</i> -негативним пацієнтам із поєднанням ФД + ПДС та ФД + ЕБС (оверлап-синдром) рекомендується комбінований прийом ІПП та прокінетика	Умовна рекомендація	Докази низької якості
8.	Пацієнтам із ФД, що не реагують на лікування ІПП, прокінетиками, комбінацією ІПП + прокінетик або ерадикацію інфекції <i>H. pylori</i> , рекомендується призначати низькі дози ТЦА (амітриптилін, іміпрамін)	Умовна рекомендація	Докази помірної якості
9.	Пацієнтам із ФД не рекомендується рутинне застосування альтернативних препаратів або комплементарної медицини	Умовна рекомендація	Докази низької якості
10.	Пацієнтам із ФД, що не реагують на лікування ІПП, прокінетиками, комбінацією ІПП + прокінетик, ТЦА, ерадикацію інфекції <i>H. pylori</i> , можна розглядати терапію альтернативними препаратами резерву (ребаміпід, буспірон, прегабалін, монтелукаст, Н1-гістаміноблокатори, гомеопатичні засоби)	Слабка рекомендація	Докази дуже низької якості
11.	Пацієнтам із ФД, що не реагують на будь-яке медикаментозне лікування, рекомендована консультація психотерапевта та проведення психотерапевтичного лікування	Умовна рекомендація	Докази дуже низької якості

Примітки: ІПП – інгібітори протонної помпи; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ТЦА – трициклічні антидепресанти; ЕБС – епігастральний больовий синдром; ПДС – постпрандіальний дистрес-синдром; ФД – функціональна диспепсія.

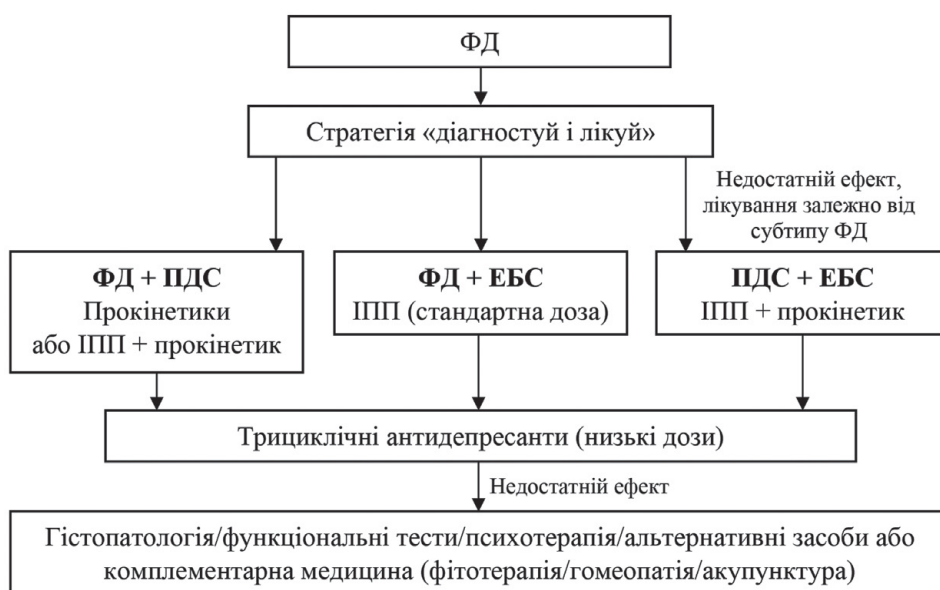


Рис. 2. Покроковий алгоритм ведення пацієнтів із ФД [27]

Примітки: ФД – функціональна диспепсія; ПДС – постпрандіальний дистрес-синдром; ІПП – інгібітори протонної помпи; ЕБС – епігастральний больовий синдром.

Антидепресанти

Пацієнтам із рефрактерними симптомами після перших 8 тиж. терапії ІПП слід припинити прийом ІПП та розглянути можливість призначення трициклічних антидепресантів (ТЦА) [37]. У разі часткової відповіді на ІПП ТЦА можна призначати в комбінації з терапією ІПП. Лікування можна розпочинати з одного з наступних низькодозових ТЦА, що призначаються на ніч: амітриптилін – 10 мг, нортриптилін – 10 мг, дезіпрамін – 25 мг [38]. Дози ТЦА можна обережно титрувати залежно від реакції на симптоми; вищі дози можуть спричиняти седатцію, не підвищуючи ефективність. ТЦА спочатку призначають протягом 8–12 тиж. із подальшим продовженням терапії до 6 міс. за умови адекватної відповіді пацієнта на лікування. Припинення лікування повинно відбуватися шляхом поступового зниження дози ТЦА. У разі рецидиву симптомів прийом ТЦА можна поновити. Міртазапін продемонстрував ефективність у покращенні раннього насичення, переносимості поживних речовин, зниженні шлунково-кишкової тривожності та корекції ненавмисної втрати маси тіла [39]. Початкова терапія зазвичай становить 7,5 мг за 1 год до сну. Як і у випадку з іншими ТЦА, прийом рекомендується починати з низької дози, поступово підвищуючи її до 45 мг на добу.

Прокінетики

Препаратами вибору для лікування порушень моторної функції ШКТ є прокінетики. Це велика група фармакологічних препаратів, які на різних рівнях і за допомогою різноманітних механізмів посилюють моторну, а саме пропульсивну активність ШКТ, і запобігають антиперистальтичним скороченням гладкої мускулатури. Їх прокінетична дія зумовлена впливом на різні рецептори: ацетилхолінові, дофамінові, мотилінові й серотонінові. Застосування прокінетиків сприяє комплексній нормалізації функцій верхнього відділу ШКТ: підвищенню тонуусу нижнього стравохідного сфінктера, прискоренню спорожнення шлунка, синхронізації роботи антрального відділу шлунка та ДПК, стимуляції ефективної перистальтики кишечника й посиленню скоротливої функції жовчного міхура. Порівняльна характеристика фармакологічних властивостей різних прокінетиків [40] наведена в табл. 8. Рекомендована тривалість курсу прокінетика для покращення або відновлення моторних функцій ШКТ становить 4–8 тиж. [41].

Таблиця 7

ІПП: дозування та сила дії [34]

ІПП	Доза, мг/добу	Сила дії
Омепразол	20	Стандартна
	10	Низька
Пантопрозол	40	Стандартна
	20	Низька
Лансопрозол	30	Стандартна
	15	Низька
Рабепразол	20	Стандартна
	10	Низька
Езомепразол	40	Висока
	20	Стандартна

Примітка: ІПП – інгібітори протонної помпи.

Попри те що патогенез ФД залишається не до кінця вивченим, добре відомо, що перистальтика ШКТ та вісцеральна чутливість відіграють дуже важливу роль [2] у виникненні симптомів. Тому застосування прокінетичних препаратів для лікування таких пацієнтів є клінічно й патогенетично обґрунтованим. Однак, незважаючи на те що прокінетики зменшують вираженість симптомів у пацієнтів із ФД та шлунково-стравохідний рефлюкс, сприяючи спорожненню шлунка та покращуючи шлункову регуляцію, більша частина прокінетиків не рекомендується для систематичного застосування [41]. У деяких пацієнтів побічні ефекти можуть призвести до скасування терапії. Зокрема, застосування домперидону асоціюється з невеликим підвищенням ризику серйозних шлункових аритмій або раптової серцевої смерті, особливо у пацієнтів віком 60 років і старше, які приймають добові дози понад 30 мг або за наявності факторів, що спричиняють подовження інтервалу QT. Домперидон протипоказаний пацієнтам із подовженим інтервалом QT, значними електролітними порушеннями, захворюваннями серця, помірно або тяжкою печінковою недостатністю, а також тим, хто приймає препарати, що подовжують інтервал QT, або потужні інгібітори CYP3A4 (Cytochrome P450, family 3, subfamily A, member 4) [7]. Метоклопрамід може спричинити пізню дискінезію – тяжкий і часто незворотний руховий розлад, ризик якого зростає зі збільшенням тривалості лікування та загальної дози; у разі розвитку побічних

Таблиця 8

Порівняльна характеристика фармакологічних властивостей різних прокінетиків [40]

Характеристики	Ітоприду гідрохлорид	Домперидон	Метоклопрамід	Цизаприд*	Мозаприд**
Механізм дії	D ₂ -антагоніст + блокатор АЦХ	D ² -антагоніст	D ₂ -антагоніст + 5-HT ₃ -агоніст	5-HT ₄ -агоніст	5-HT ₄ -агоніст
Прокінетична дія	Виражена	Виражена	Виражена	Виражена	Виражена
Протиблювотна дія	Помірна	Помірна	Виражена	Відсутня	Відсутня
Екстрапірамідні ефекти	Рідко	Рідко	Часто	Рідко	Рідко
Подовження інтервалу QT	Не спричиняє	Спричиняє	Не спричиняє	Спричиняє	Суперечливі дані***

Примітки: * – у зв'язку з вираженими побічними ефектами з боку серцево-судинної системи цизаприд заборонено застосовувати в більшості країн світу, зокрема й в Україні; ** – мозаприд не зареєстрований у США, країнах Західної Європи; *** – у низці наукових робіт мозаприд включено до числа лікарських засобів, які подовжують інтервал QT; АЦХ – ацетилхолін.

Особливості метаболізму прокінетиків

Група прокінетиків	Метаболічний шлях	Взаємодія між лікарськими засобами
Метоклопрамід	CYP450	+
Домперидон	CYP450	+
Мосаприд	CYP450	+
Ітоприд	FMO (флавінмонооксигеназа)	–

ефектів застосування препарату слід припинити. У деяких пацієнтів після припинення прийому метоклопраміду вираженість побічних ефектів може зменшитися, або вони можуть повністю зникнути. Крім того, метоклопрамід може підвищувати ризик психозу та смерті у пацієнтів із деменцією [39, 41].

Європейська медична агенція (The European Medicines Agency – ЕМА) ще у 2014 р. запровадила обмеження щодо застосування домперидону та метоклопраміду у пацієнтів із ФД. ЕМА дійшла висновку, що ці лікарські засоби слід застосовувати виключно для полегшення симптомів нудоти та блювання, при цьому дози й тривалість лікування мають бути обмеженими. Домперидон рекомендовано застосовувати в найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого можливо часу для лікування симптомів нудоти та блювання. Максимальна тривалість терапії не повинна перевищувати 1 тиж. Метоклопрамід дозволений лише для короткострокового застосування (до 5 днів) як протиблювотний засіб (лікарський засіб, що застосовується для полегшення нудоти та блювання) [42].

У теперішній час значну увагу клініцистів привертає ітоприду гідрохлорид. Ітоприд має молекулярну масу 358,43 г/моль. Це перорально активний гастропрокінетик, інгібітор ацетилхолінестерази (АХЕ) та антагоніст дофамінових D_2 -рецепторів, який уперше був синтезований наприкінці 1980-х років для лікування диспептичних симптомів. Надалі ітоприду гідрохлорид був розроблений японською компанією Hokuriku Seiyaku Co., Ltd. та застосовується в гастроентерології з 1995 р. [43]. На відміну від інших прокінетиків, представлених на фармацевтичному ринку, ітоприд чинить подвійний ефект. Він поєднує інгібувальну дію на АХЕ з антагоністичною дією щодо дофамінових D_2 -рецепторів. Завдяки своїй антагоністичній дії на АХЕ ітоприд підвищує рівень ацетилхоліну [44, 45].

Відсутність інгібування цитохрому CYP450 свідчить про мінімальну гепатотоксичність ітоприду та дозволяє уникнути небажаних лікарських взаємодій, що є важливим в умовах різних поліморбідних станів, коли пацієнтам одночасно призначають декілька груп препаратів (табл. 9) [40]. Ітоприд метаболізується флавінзалежною монооксигеназою, а не ензимною системою, пов'язаною з цитохромом CYP450, тобто він не впливає на жодну з CYP-опосередкованих реакцій у мікросомах печінки. Відсутність інгібування цитохрому CYP450 свідчить і про мінімальну гепатотоксичну дію препарату, що дозволяє уникнути небажаної лікарської взаємодії та застосовувати його одночасно з іншими лікарськими засобами, які метаболізуються за допомогою системи CYP450, без зміни їх фармакологічних властивостей, у тому числі ІПП [40].

Ітоприду гідрохлорид можна комбінувати з антисекреторними препаратами, антацидами, алгінатами, ферментними засобами, урсодезоксихолевою кислотою. Ітоприд характеризується нейтральним впливом на концентрацію гастрину в сироватці крові. Важливою його властивістю є мінімальне проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр, що запобігає виникненню побічних реакцій із боку ЦНС [43]. Він не впливає на середній рівень пролактину в крові та не має спо-

відненості до 5-НТ₄-рецепторів, що робить його безпечнішим за інші прокінетики за наявності у пацієнтів кардіологічної патології. Результати застосування ітоприду гідрохлориду більш ніж у 10 млн пацієнтів не виявили жодного випадку подовження інтервалу QT. Основними побічними ефектами при прийомі ітоприду гідрохлориду були діарея (0,7% випадків), біль у животі (0,3%) та головний біль (0,3%) [40].

Результати декількох великих досліджень і метааналізів свідчать, що ітоприду гідрохлорид перевершує інші прокінетики та плацебо щодо усунення симптомів ФД, а також достовірно покращує якість життя пацієнтів. При цьому відзначається добра переносимість препарату, оскільки частота виникнення небажаних реакцій не відрізняється від такої при застосуванні плацебо [44–46].

У дослідженні фази ІІв за участю 554 пацієнтів із ФД порівнювали 3 дози ітоприду (50, 100 та 200 мг тричі на добу) з плацебо. Через 8 тиж. лікування ітоприд продемонстрував значуще покращення симптомів порівняно з плацебо (57, 59 та 64% проти 41%, $p < 0,05$). Найбільший клінічний ефект спостерігався при застосуванні доз 100 мг та 200 мг ($p = 0,05$). Крім того, ітоприд забезпечував вищу частоту усунення болю в животі та симптомів переповнення шлунка порівняно з плацебо (73% проти 63%, $p = 0,04$) [46].

Два додаткові плацебо-контрольовані дослідження були проведені на міжнародному рівні та в Північній Америці за участю понад 1000 пацієнтів із ФД. Ефективність лікування за глобальною оцінкою пацієнтів була подібною в групах ітоприду та плацебо в обох дослідженнях. Опитувальник із симптомів диспепсії Лідса виявив значну перевагу ітоприду над плацебо лише в міжнародному дослідженні. В іншому дослідженні, де порівнювали ітоприд із мосапридом у 60 пацієнтів, ітоприд був оцінений як більш ефективний, із відмінною глобальною ефективністю, про яку повідомили 17 пацієнтів проти 9 у групі мосаприду. Жоден із пацієнтів, які приймали ітоприд, не повідомив про побічні реакції [46].

В останньому ретроспективному дослідженні оцінювали ефективність і безпеку застосування ітоприду порівняно з акотіамідом для усунення симптомів ФД у реальній клінічній практиці в Індії. Під час дослідження було проаналізовано проспективно зібрані дані за період із січня до серпня 2024 р. у 3 медичних центрах Індії. 79 пацієнтів (57 отримували ітоприд, 22 – акотіамід) були обстежені щодо полегшення симптомів через 4 та 8 тиж. із моменту початку лікування

за допомогою опитувальника Patient Assessment of Upper Gastrointestinal Symptom Severity Index (PAGI-SYM). Для порівняння ступеня тяжкості симптомів у досліджуваних групах використовували точний критерій Фішера та критерій χ^2 Пірсона. Середній вік хворих із ФД становив 45,59 року; 46,8% пацієнтів були чоловіками. Демографічні параметри обох груп були порівняними. Лікування ітопридом сприяло значному зменшенню вираженості таких симптомів, як біль в епігастральній ділянці, відчуття печіння, раннього насичення, постпрандіального переповнення шлунка, порівняно з вихідними показниками ($p \leq 0,05$), тоді як у групі акотіаміду зміни були статистично незначущими як через 4 тиж., так і через 8 тиж. Порівняння варіантів лікування показало, що у групі ітоприду було зафіксовано меншу частоту тяжких симптомів болю в епігастральній ділянці через 8 тиж. терапії порівняно з групою акотіаміду (1,75% проти 13,64%; $p = 0,003$). Крім того, через 8 тиж. 61,4% пацієнтів, які приймали ітоприд, повідомили про повне усунення симптомів (проти 31,82% у групі, яка отримувала акотіамід). Небажані реакції були рідкісними в обох групах, що свідчить про порівняний профіль безпеки. Отримані результати з реальної клінічної практики підтверджують доцільність застосування ітоприду для терапії ФД в Індії, однак необхідні подальші дослідження для визначення його довгострокової ефективності та безпеки в різних групах населення [47].

У довгостроковому відкритому дослідженні, яке було проведене у 2025 р., оцінювали потенційну ефективність ітоприду [45]. До нього залучили чоловіків і жінок віком 18–65 років із ФД (за Римськими критеріями II) та відсутністю (за даними ендоскопії верхніх відділів ШКТ) будь-яких значущих структурних захворювань. Після фази подвійного сліпого лікування пацієнти проходили лікування у відкритій розширеній фазі. Загалом у дві фази дослідження було включено 798 пацієнтів, які отримали як мінімум 1 дозу досліджуваного препарату; з них 551 пацієнт (69,0%) завершив 6-місячний курс лікування, а 294 (36,8%) – 12-місячний. Частота відповіді на терапію, за загальною оцінкою лікаря, становила 61,7, 64,8, 69,0, 69,1, 70,1, 73,1 та 77,9% на 8, 16, 24, 32, 40, 48 та 52-му тижнях відповідно. Дотримання режиму лікування перевищувало 95%. Профілі безпеки та пере-

носимості відповідали очікуваним, більшість небажаних явищ були з боку ШКТ. Підвищення рівня пролактину спостерігалось у 3% випадків, але не було клінічно значущим. Змін на електрокардіограмах не виявлено. Таким чином, ітоприд, який призначався протягом 12 міс., був безпечним у цій популяції, і у близько двох третин пацієнтів зберігалось симптоматичне поліпшення.

Отже, ітоприду гідрохлорид є фактично єдиним прокінетично активним препаратом, ефективність якого доведена у контрольованих клінічних дослідженнях і який характеризується сприятливим профілем безпеки при систематичному застосуванні, що робить його раціональним вибором для лікування ФД [44–47].

Вже тривалий час на фармацевтичному ринку України представлено лікарський препарат ІТОМЕД® від чеської фармацевтичної компанії PRO.MED.CS Praha. Це сучасний представник класу універсальних прокінетиків для щоденного застосування, який вирізняється вдосконалим профілем ефективності та безпеки завдяки унікальному подвійному механізму дії [39] (рис. 3).

ІТОМЕД® ефективно усуває симптоми ФД без кардіоваскулярних ризиків, сприяючи купіруванню основних шлунково-кишкових симптомів функціональної невиразкової диспепсії (хронічного гастриту), а саме:

- здуття живота;
- відчуття переповненості шлунка;
- болю та дискомфорту у верхній частині живота;
- анорексії;
- печії;
- нудоти;
- блювання.

Рекомендована доза для дорослих становить 150 мг на добу (по 1 таблетці (50 мг) 3 рази на добу перед прийомом їжі). У клінічних дослідженнях тривалість застосування ітоприду гідрохлориду становила до 8 тиж. ІТОМЕД® (ітоприду гідрохлорид) може призначатися при різних формах ФД у комбінації з ІПП (рис. 2).

ІТОМЕД® – це найкраще рішення для цілого спектра станів, пов'язаних із порушенням моторики ШКТ. Він діє не лише як симптоматичний засіб, а й впливає на патогенетичному рівні як прокінетик, що допомагає відновити природний ритм і моторику травного тракту. Його застосування є особливо цінним не лише при ФД, а також у випадках, коли різні захворювання та

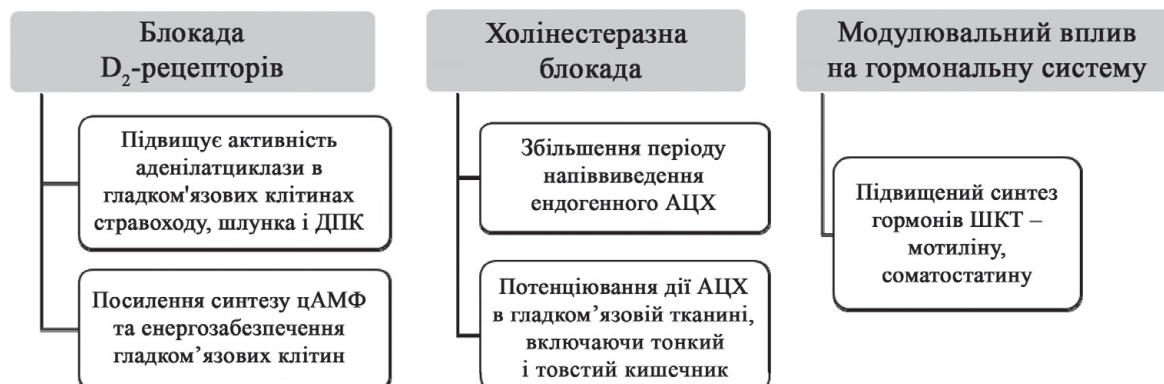


Рис. 3. Механізм дії ітоприду гідрохлориду (ІТОМЕД®)

Примітки: ДПК – дванадцятипала кишка; цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат; АЦХ – ацетилхолін; ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

синдроми перетинаються, створюючи складну картину функціональних гастроінтестинальних розладів.

Ітоприду гідрохлорид – «диригент» моторики ШКТ. Якщо уявити травну систему як оркестр, де кожен відділ має працювати злагоджено, але при різних захворюваннях і синдромах цей оркестр «фальшивить»: їжа застоюється у шлунку, виникає рефлюкс, з'являється відчуття важкості, нудоти, здуття – ітоприд діє як вправний диригент, який відновлює гармонію, посилюючи вивільнення ацетилхоліну – ключового медіатора нервової системи, що відповідає за рух гладкої мускулатури ШКТ.

Ітоприд ефективно інтегрується в схеми лікування різних функціональних та органічних станів. ФД – одне з основних показань для призначення ітоприду гідрохлориду. Він допомагає нормалізувати спорожнення шлунка та усувати всі неприємні відчуття. При GERX ітоприд не є основним засобом, але його постійно використовують у комбінації з ІПП з урахуванням моторних порушень, які розглядаються як патогенетична основа поєднано з кислотно-пептичним фактором. По-кращому спорожнення шлунка, ітоприд зменшує кількість вмісту, який може закидатися назад у стравохід, тим самим знижуючи частоту печії й регургітації. При діабетичному гастропарезі у пацієнтів із цукровим діабетом часто спостерігається уповільнене спорожнення шлунка. Ітоприд сприяє полегшенню симптомів нудоти, блювання та здуття, пов'язаних із цим станом.

Особлива цінність ітоприду розкривається при «синдромах перехреста» – ситуаціях, коли в одного пацієнта поєднуються ознаки різних функціональних гастроінтестинальних розладів:

- ФД + GERX: ітоприд може одночасно полегшувати симптоми диспепсії та зменшувати рефлюкс, впливаючи одночасно на декілька патогенетичних ланок;
- ФД + СПК (з переважанням закрепів): хоча ітоприд діє переважно у верхніх відділах ШКТ, нормалізація загальної моторики може чинити позитивний вплив на супутні симптоми.

Отже, ітоприду гідрохлорид – це не просто ліки проти нудоти чи здуття. Це універсальний інструмент для відновлення злагодженої роботи травної системи, який демонструє свою ефективність у лікуванні різних патологічних станів, у складних випадках поєднання різних функціональних та органічних розладів, повертаючи пацієнтам комфорт і якість життя.

Наявність в арсеналі практичного лікаря ефективного й безпечного прокінетика – ітоприду гідрохлориду (ІТОМЕД®) – дозволяє здійснювати повноцінну патогенетичну терапію багатьох захворювань органів травлення, в основі яких лежать порушення моторики ШКТ. Ітоприду гідрохлорид вигідно відрізняється від інших препаратів цієї групи за такими основними параметрами: подвійним механізмом дії, відсутністю лікарських взаємодій та серйозних побічних ефектів [40].

Інформація про автора

Філіппова Олександра Юрївна – Дніпровський державний медичний університет. E-mail: filippova404dsma@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3816-7095

Information about the author

Filippova Oleksandra Yu. – Dnipro State Medical University. E-mail: filippova404dsma@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3816-7095

ПОСИЛАННЯ

1. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
2. Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. Neurogastroenterol Motil. 2016;28(2):167-74. doi: 10.1111/nmo.12657.
3. Black CJ, Houghton LA, Ford AC. Insights into the evaluation and management of dyspepsia: recent developments and new guidelines. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756284818805597. doi: 10.1177/1756284818805597.
4. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
5. Kumari P, Machhan P, Sharma B, Sharma R, Bodh V, Kumar R. Dyspepsia with alarm symptoms in patients aged less than 60 years: Is upper gastrointestinal endoscopy justified in Indian scenario? Indian J Gastroenterol. 2022;41(5):430-9. doi: 10.1007/s12664-022-01275-y.
6. Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, Enck P, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. United European Gastroenterol J. 2021;9(3):307-31. doi: 10.1002/ueg2.12061.
7. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2017;112(7):988-1013. doi: 10.1038/ajg.2017.154.
8. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. N Engl J Med. 2015;373(19):1853-63. doi: 10.1056/NEJMr1501505.
9. Ronkainen J, Aro P, Walker MM, Agréus L, Johansson SE, Jones M, et al. Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(1):24-32. doi: 10.1111/apt.15308.
10. Harer KN, Hasler WL. Functional dyspepsia: A review of the symptoms, evaluation, and treatment options. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2020;16(2):66-74.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dyspepsia and gastroesophageal reflux disease in adults. Quality standard (QS96) [Internet]. London: NICE; 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs96>.
12. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(2):177-88. doi: 10.1111/apt.13006.
13. Wang C, Fang X. Inflammation and overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil. 2021;27(2):153-64. doi: 10.5056/jnm20175.
14. Wuestenberghs F, Juge M, Melchior C, Desprez C, Leroi AM, Gourcerol G. Association between symptoms, quality of life, and gastric emptying in dyspeptic patients. J Neurogastroenterol Motil. 2019;25(4):534-43. doi: 10.5056/jnm19060.
15. Kim BJ, Kuo B. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: A Blurring Distinction of Pathophysiology and Treatment. J Neurogastroenterol Motil. 2019;25(1):27-35. doi: 10.5056/jnm18162.
16. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, et al. Pathophysiological abnormalities in functional dyspepsia subgroups according to the Rome III criteria. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):132-40. doi: 10.1038/ajg.2016.499.
17. Simren M, Tornblom H, Palsen OS, van Tilburg MAL, Van Ouden-hove L, Tack J, et al. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. Gut. 2018;67(2):255-62. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312361.
18. Jung HK, Talley NJ. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. J Neurogastroenterol Motil. 2018;24(3):345-54. doi: 10.5056/jnm18060.
19. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Van Ouden-hove L, Martinez C, Keita ÁV, et al. Impaired duodenal mucosal integrity

- and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262-71. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
20. Du L, Chen B, Kim JJ, Chen X, Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304.
21. Gao X, Liu N, Hao YJ, Zhang XH, Yang Q, Jiang XS, et al. Prevalence survey of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in Chinese College students based on Rome IV diagnostic criteria. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023;54(3):574-8. doi: 10.12182/20230560208.
22. Byun SY, Jung KW. Overlap Between gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia: Do we need a new management paradigm? *J Neurogastroenterol Motil*. 2025;31(2):129-30. doi: 10.5056/jnm25030.
23. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.
24. Geeraerts A, Van Houtte B, Clevers E, Geysen H, Vanuytsel T, Tack J, et al. Gastroesophageal reflux disease-functional dyspepsia overlap: do birds of a feather flock together? *Am J Gastroenterol*. 2020;115(8):1167-82. doi: 10.14309/ajg.0000000000000619.
25. Quach DT, Ha QV, Nguyen CT, Le QD, Nguyen DT, Vu NT, et al. Overlap of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia and yield of esophagogastroduodenoscopy in patients clinically fulfilling the Rome IV criteria for functional dyspepsia. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:910929. doi: 10.3389/fmed.2022.910929.
26. Ford AC, Tsipotis E, Yuan Y, Leontiadis GI, Moayyedi P. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022;gutjnl-2021-326583. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326583.
27. Tkach SM, Dorofeev AE, Skrypnik IM, Kharchenko NV, Stepanov YuM, Fadeienko HD. Clinical guidelines of the Ukrainian Gastroenterological Association for the management of patients with dyspepsia. *Health Ukr 21st century*. 2020;1(55):32-4.
28. Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, Abell TL, Bernard CE, Koch KL, et al. Functional dyspepsia and gastroparesis in tertiary care are interchangeable syndromes with common clinical and pathologic features. *Gastroenterology*. 2021;160(6):2006-17. doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.230.
29. Dumitrascu DL. The therapy of functional dyspepsia: An update. *Med Pharm Rep*. 2021;94(3):19-21. doi: 10.15386/mpr-2509.
30. Kindt S, Arts J, Caenepeel P, de Clerck F, De Schepper H, Louis H, et al. Belgian consensus on the management of patients with functional dyspepsia. *Acta Gastroenterol Belg*. 2025;88(2):157-78. doi: 10.51821/88.1.14136.
31. Duncanson K, Burns G, Pryor J, Keely S, Talley NJ. Mechanisms of food-induced symptom induction and dietary management in functional dyspepsia. *Nutrients*. 2021;13(4):1109. doi: 10.3390/nu13041109.
32. Filippova OY. Mainstream in complex treatment of patients with acid-dependent diseases: Focus on Esomeprazole. Review with own clinical observations. *Ukr Therap J*. 2025;(2):83-97. doi: 10.30978/UTJ2025-2-83.
33. Narendren A, Boddupalli S, Segal JP. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Frontline Gastroenterol*. 2023;15(1):70-3. doi: 10.1136/flgastro-2023-102508.
34. Daniels B, Pearson SA, Buckley NA, Bruno C, Zoega H. Long-term use of proton-pump inhibitors: whole-of-population patterns in Australia 2013–2016. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820913743. doi: 10.1177/1756284820913743.
35. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD011194. doi: 10.1002/14651858.CD011194.pub3.
36. Wauters L, Ceulemans M, Frings D, Lambaerts M, Accarie A, Toth J, et al. Proton pump inhibitors reduce duodenal eosinophilia, mast cells, and permeability in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1521-31.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.016.
37. Lacy BE, Saito YA, Camilleri M, Bouras E, DiBaise JK, Herrick LM, et al. Effects of antidepressants on gastric function in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):216-24. doi: 10.1038/ajg.2017.458.
38. Francis P, Zavala SR. Functional Dyspepsia [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554563/>.
39. Jenkins G. Review of dopamine antagonists for nausea and vomiting in palliative care patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2024;38(1):38-44. doi: 10.1080/15360288.2023.2268065.
40. Osodlo GV, Fedorova OO. Main directions of using itopride hydrochloride in the treatment of gastrointestinal tract pathology. *Health Ukr 21st century*. 2024;56(4):36-7.
41. Qi Q, Wang N, Liu H, Li Y. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: an updated systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):370. doi: 10.1186/s12876-023-03014-9.
42. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide [Internet]. Reference Number: EMA/13239/2014. EMA; 2013. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metoclopramide-article-31-referral-european-medicines-agency-confirms-changes-use-metoclopramide_en.pdf.
43. Camilleri M, Atieh J. New developments in prokinetic therapy for gastric motility disorders. *Front Pharmacol*. 2021;12:711500. doi: 10.3389/fphar.2021.711500.
44. DrugBank Online. Itopride: Uses, interactions, mechanism of action [Internet]. DrugBank. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04924>.
45. Broeders B, Tack J, Talley NJ. Itopride in functional dyspepsia: open-label, 1-year treatment follow-up of two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Therap Adv Gastroenterol*. 2025;18:17562848251321123. doi: 10.1177/17562848251321123.
46. Bor S, Kalkan IH, Savarino E, Rao S, Tack J, Pasricha J, et al. Prokinetics-safety and efficacy: The European Society of Neurogastroenterology and Motility/The American Neurogastroenterology and Motility Society expert review. *Neurogastroenterol Motil*. 2024;36(5):e14774. doi: 10.1111/nmo.14774.
47. Bandyopadhyay SK, Ravi Shankar B, Goyal O. Comparative Analysis of the Treatment Outcomes of Itopride and Acotiamide in Functional Dyspepsia: A Real-World Retrospective Study. *ERWEJ*. 2024;4(4):155-66. doi: 10.54136/ERWEJ-0404-10087.

Стаття надійшла до редакції 10.10.2025. – Дата першого рішення 16.10.2025. – Стаття подана до друку 26.11.2025

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.

Digital mental-psychological health literacy in primary care: an interdisciplinary review for family physicians in the post-crisis era

O. A. Cherepiekhina¹, V. M. Mazin², O. V. Puchyna³, V. O. Koval², V. A. Bulanov²

¹PHEI “Dnipro Technological University “STEP””

²National University Zaporizhzhia Polytechnic

³Centre for Psychological Rehabilitation of the Charitable Organisation “Charitable Foundation “Superhumans”, Dnipro

The post-crisis period following the COVID-19 pandemic and the war in Ukraine has revealed critical gaps in the capacity of primary care to address population mental health. In this context, mental health literacy (MHL) and digital health literacy (DHL) emerge as key frameworks for strengthening the role of family physicians as first-line providers of psychosocial support.

This review aims to synthesize current evidence (2016–2025) on the integration of MHL and DHL in family medicine practice, with a specific focus on post-crisis settings and the Ukrainian case as a unique example for Europe.

A systematic narrative review was conducted following PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020) and JBI (The Joanna Briggs Institute) guidelines. Literature searches were performed in Scopus, Web of Science, and PubMed. Out of 220 identified records, 47 studies were included, covering global, regional, and national evidence.

The analysis revealed three key domains: the 1st domain – educational one – integrated MHL / DHL programs enhance trust and adherence to treatment; the 2nd domain – clinical one – combined competencies of physicians improve early detection of anxiety and depression; the 3rd domain – systemic one – integration reduces stigma and digital inequalities. Evidence from Ukraine highlights the dual burden on family physicians, who simultaneously provide trauma-informed care and facilitate access to electronic health system (eHealth) services in war conditions.

Thus, MHL and DHL are not auxiliary concepts but strategic resources for the resilience of primary health care. For post-crisis societies, especially Ukraine, their integration into clinical practice, educational curricula, and health policy is a prerequisite for effective recovery and long-term sustainability.

Keywords: mental health literacy, digital health literacy, family medicine, primary health care, post-crisis health systems, Ukraine, resilience, psychoeducation.

Цифрова ментально-психологічна грамотність на первинному рівні медичної допомоги: міждисциплінарний огляд для сімейних лікарів у посткризовий період

O. A. Черепехіна, В. М. Мазін, О. В. Пучина, В. О. Коваль, В. А. Буланов

Посткризовий період після пандемії COVID-19 та на тлі війни в Україні виявив критичні прогалини у спроможності первинної медичної допомоги ефективно реагувати на потреби психічного здоров'я населення. У цьому контексті ментальна грамотність (mental health literacy – MHL) та цифрова грамотність у сфері здоров'я (digital health literacy – DHL) постають як ключові рамкові підходи до посилення ролі сімейних лікарів як першої ланки психосоціальної підтримки.

У статті узагальнено сучасні наукові дані (за період 2016–2025 рр.) щодо інтеграції MHL та DHL у практику сімейної медицини, з особливим акцентом на посткризові умови та український кейс як унікальний приклад для Європи.

Проведено систематизований наративний огляд із дотриманням рекомендацій PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020) та JBI (The Joanna Briggs Institute). Пошук літератури здійснено у базах Scopus, Web of Science та PubMed. З 220 виявлених публікацій до аналізу включено 47 досліджень, що охоплюють глобальний, регіональний та національний рівні.

Аналіз виявив 3 ключові домени: 1-й – освітній – інтегровані програми MHL / DHL підвищують рівень довіри й прихильності до лікування; 2-й – клінічний – поєднання компетентностей лікарів покращує раннє виявлення тривожних і депресивних розладів; 3-й – системний – інтеграція зменшує стигму та цифрові нерівності. Українські дані демонструють подвійний тягар для сімейних лікарів, які одночасно забезпечують травма-орієнтовану допомогу та фасилітують доступ до eHealth (електронна система охорони здоров'я)-сервісів в умовах війни.

Отже, MHL та DHL не є допоміжними концептами, а виконують роль стратегічних ресурсів для підвищення стійкості первинної медичної допомоги. Для посткризових суспільств, зокрема України, їхня інтеграція в клінічну практику, освітні програми й політику охорони здоров'я є передумовою ефективного відновлення та довготривалої стійкості.

Ключові слова: ментальна грамотність, цифрова грамотність у сфері здоров'я, сімейна медицина, первинна медична допомога, посткризові системи охорони здоров'я, Україна, стійкість, психоосвіта.

Digital transformation of healthcare and the growing burden of psycho-emotional crises are driving radical changes in the role of primary care. Following the COVID-19 pandemic and during the war in Ukraine, family physicians have become the key point of contact, responsible not only for medical supervision but also for providing psychosocial support to patients. In this context, the concepts of mental health literacy (MHL) and digital health literacy (DHL) are gaining increasing significance. In this review, we treat them as interconnected yet distinct categories [1–3].

In its classical definition by A. Jorm [3], MHL focused on the ability to recognize mental disorders and to know how and where to seek help. Contemporary studies significantly expand this framework. For instance, V. Patel et al. [4] link MHL to sustainable development goals, whereas B. Wong and colleagues [5] demonstrate that DHL determines an individual's capacity to critically apply digital resources for managing personal health. Taken together, these two approaches form a new interdisciplinary paradigm at the intersection of medicine, psychology, and pedagogy.

Comparative analyses confirm that the COVID-19 pandemic acted as a catalyst for change. A. Abernethy et al. [1] conceptualize digital health as the foundation of modern healthcare systems, while J. Shaver [2] argues that telemedicine has evolved into an essential component for ensuring accessibility of care. D. Vigo and colleagues [5] emphasize inequalities: countries of the Global South experienced a greater burden due to underdeveloped digital services, whereas in Europe digital health has been integrated into state strategies [6].

Ukraine illustrates a unique convergence of these challenges. V. Seleznova et al. [7] showed that, following the onset of the full-scale war, population mental health became a critical domain where family physicians faced a dual burden: responding to the traumatic consequences of war while simultaneously mastering digital healthcare tools.

This review is based on a systematized analysis of publications from 2016 to 2025 indexed in Scopus, Web of Science, and PubMed. Our objective is to integrate the findings of global and local studies to demonstrate how digital MHL can serve as a strategic resource for family medicine in the post-crisis period [8].

For the preparation of this review, we employed a combined approach that integrates the principles of systematic and narrative analysis. The methodological framework was guided by international standards, including PRISMA 2020 [9], the JBI Manual for Evidence Synthesis [10], and PRISMA-ScR for scoping reviews [11, 12], which enable structured synthesis and minimize the risk of bias. Unlike classical approaches that typically focus on a narrow set of studies, we adopted a broad search and selection strategy, encompassing both empirical research articles and review publications.

The literature search was conducted with additional screening in Google Scholar to identify preprint versions and relevant “grey literature”. The search strategy employed the following key terms and combinations: “digital mental health literacy”, “primary care”, “family physician”, “post-crisis”. The time frame covered the period from 2016 to 2025. At the initial stage, approximately 220 records were identified; after duplicate removal and relevance screening, 47 publications were included in the final analysis.

Inclusion criteria were:

- studies addressing MHL and/or DHL in the context of primary care;
- both review articles (systematic reviews, meta-analyses, scoping reviews) and empirical studies;
- direct relevance to family practice (screening, counselling, educational interventions, digital tools).

Exclusion criteria included:

- studies focusing exclusively on inpatient psychiatry or pharmacotherapy without connection to primary care;
- publications describing only the technical aspects of digital platforms without clinical or pedagogical interpretation.

To enhance the quality of the analysis, we applied recommendations from the Cochrane Handbook [13] on critical appraisal. At the same time, we acknowledged the caution raised by J. Ioannidis [14] regarding the mass production of low-quality systematic reviews; therefore, only publications from peer-reviewed international journals with confirmed indexing in Scopus and Web of Science were included.

Special attention was given to the Ukrainian context. In light of the challenges posed by war and the specific trajectory of electronic health system (eHealth) development in Ukraine, we deliberately included studies documenting the experiences of primary care in crisis conditions. This comparative lens allows global standards to be examined against local practice.

The chosen methodological approach ensures the reliability and reproducibility of this review. For family physicians, this means that the conclusions presented here are grounded not in isolated observations but in a systematic analysis of the most recent evidence.

MHL: Concepts and Challenges

The concept MHL has, over the past decades, become a cornerstone for analyzing community mental health. In its classical definition by A. Jorm [3], MHL was described as an individual's ability to recognize mental disorders and to know how and where to seek help. However, contemporary approaches conceptualize MHL much more broadly: it encompasses knowledge, beliefs, attitudes, and skills that shape mental health behaviors [15]. This includes readiness to seek professional help, the ability to critically evaluate information, overcoming stigma, and developing self-help strategies.

A systematic review by G. Yeo et al. [16] demonstrated that digital MHL programs improve not only awareness but also psychological resilience, particularly among students and young people. Systematic reviews and meta-analyses consistently confirm that enhancing MHL has a direct impact on patient behavior. For example, K. Ma et al. [17] showed that school-based MHL programs increase young people's willingness to seek psychological support. Similarly, G. Sun et al. [18], in a large-scale meta-analysis, provided evidence that such interventions reduce stigma and increase recognition of symptoms related to anxiety and depression. D. Hurley et al. [19] emphasized that including parents and caregivers significantly strengthens the impact of these programs, as family environments serve as crucial moderators of children's behaviors.

A comparison between classical and modern approaches highlights a shift from passive knowledge acquisition to the active development of skills. S. Kutcher et al. [20]

as early as 2016 outlined the prospects of MHL as an educational tool, while recent findings by Q. Chen et al. [21] demonstrate that digital interventions now hold the greatest potential for expanding its impact.

Nevertheless, significant challenges remain. Key issues include inequalities in access to digital resources, cultural and linguistic barriers in the perception of psychiatric terminology, and the risk of information overload, which can exacerbate anxiety [15, 16]. In Ukraine, these challenges are further compounded by the war context: large segments of the population face limited access to educational and digital resources, while the demand for mental health support is at an unprecedented level. This makes the role of family physicians pivotal in disseminating knowledge, reducing stigma, and facilitating self-help.

In other words, for family physicians, MHL is not an abstract concept but a concrete tool that enables the early identification of problems, shortens the pathway to professional care, and improves treatment effectiveness. The educational function of the family physician thus becomes an integral component of professional practice.

DHL and Primary Care

The concept of DHL has, over the past decade, expanded beyond the domain of technical skills and is now regarded as a critical determinant of quality in primary care. DHL is defined as the ability to find, evaluate, understand, and apply digital health information in order to make informed decisions and interact effectively with the healthcare system [22]. In family practice, DHL has increasingly become not only a characteristic of patients but also an indicator of the healthcare system's readiness for effective communication.

European studies show that the integration of eHealth into primary care enhances patient autonomy while simultaneously optimizing the physician's workload. R. Van der Kleij et al. [22] demonstrated that the use of digital platforms in family medicine reduces repeat consultations and facilitates the monitoring of chronic conditions. D. Wong and M. Cheung [23] found that patients with higher levels of DHL demonstrate greater adherence to medical advice, as they are able to critically process information from multiple sources. By contrast, in middle-income countries the situation is different: S. Wong et al. [24] reported that most patients in Malaysian primary care clinics exhibit low levels of DHL, which significantly constrains the potential of digital innovations.

The competence of healthcare professionals themselves is equally critical. In their systematic review, G. Brørs and colleagues [25] showed that even physicians and nurses often have insufficient levels of digital literacy to use eHealth tools effectively. This challenges the assumption that DHL is a problem limited to patients alone. Similarly, A. Alhewiti et al. [26] confirmed that low levels of DHL among physicians negatively affect patients' trust in electronic communication channels and, consequently, treatment outcomes.

In research practice, DHL is most commonly measured with the eHealth scale, developed by S. Norman and N. Skinner [27]. Although this instrument was created in 2006, it continues to be considered the gold standard for assessing baseline DHL. S. Paige et al. [28] emphasize that DHL is not a neutral construct: it directly correlates with trust in information sources. Patients with high DHL are capable of distinguishing evidence-based resources from

misinformation, whereas low DHL is frequently associated with reliance on unverified sources.

The Ukrainian context renders this issue particularly pressing. On the one hand, the country is actively implementing a nationwide eHealth. On the other hand, significant portions of the population—especially those affected by war-related displacement—face limited access to digital resources and require additional educational support. In such circumstances, the family physician acts as a mediator between the patient and the digital infrastructure, and their ability to explain and facilitate the development of digital skills becomes crucial.

In other words, advancing DHL is not solely the responsibility of patients but also an obligation of the healthcare system. For family physicians, this implies a dual role: improving their own digital competencies and simultaneously teaching patients to navigate reliable online resources. DHL thus emerges not as a secondary factor but as a strategic resource that determines the effectiveness of prevention, diagnosis, and treatment in primary care.

Post-Crisis Mental Health Needs in Primary Care

The post-crisis period—following pandemics, natural disasters, and armed conflicts—is characterized by an increase in the prevalence of mental disorders and a rising burden on primary care. According to the World Health Organization (WHO) data, the COVID-19 pandemic led to a global increase in depression and anxiety disorders by 25% [29]. This has resulted in a situation where family physicians are often the first to encounter patients experiencing chronic stress, burnout, or post-traumatic stress disorder [30].

European studies indicate that the greatest challenges for primary care in the aftermath of crises include:

1. A massive demand for psychological support amid limited resources [31].
2. The need for new models of multidisciplinary collaboration, including psychologists and social workers [32].
3. The integration of digital services for monitoring and remote follow-up [33].

In Ukraine, practices at the level of individual primary care facilities already demonstrate how public health tasks—such as health education, preventive programs, and intersectoral cooperation—are being institutionalized and scaled under post-crisis conditions [34]. For younger cohorts, who bear a disproportionate psycho-emotional burden, both international strategies for promoting healthy lifestyles and disease prevention [35] and targeted communication models designed to build trust and influence behavior [36] are particularly relevant.

In middle-income countries, however, other problems prevail: the lack of specialized rehabilitation programs, weak digital infrastructure, and the heightened risk of social marginalization of patients with mental disorders [37]. In this context, DHL becomes not merely an additional tool, but a critical resource for ensuring equitable access to care.

The Ukrainian framework of preventive and rehabilitative medicine further clarifies patient pathways at the level of primary care: strategic integration of prevention, early detection, and rehabilitative support reduces the risk of chronicity in psychosomatic conditions and alleviates the load on specialized services [38].

The Ukrainian context is of particular significance. Data [7] indicate that after the onset of full-scale war, more

than 60% of the population presented symptoms of anxiety or depression. At the same time, family physicians remain the first point of contact, often without sufficient training in mental health. In parallel, the state is actively developing eHealth services, which create new opportunities for screening and remote consultations but require a high level of DHL from both physicians and patients.

Veterans represent a separate priority group, for whom comprehensive rehabilitation requires multidisciplinary pathways with primary care acting as the coordinator [39]; case studies demonstrate that psychological resilience and long-term adaptation are supported by a combination of psychoeducation, somatic practices, and social integration [40].

A comparison of global and local experiences highlights that the integration of mental health into primary care becomes the main task for post-crisis societies. V. Patel et al. [4] as early as 2018 emphasized that this goal is indispensable for achieving sustainable development. Recent studies confirm that family physicians are positioned to provide early diagnosis, referral, and psychoeducational support, thereby reducing the burden on specialized care [16, 41–44].

At the same time, post-crisis primary care must consider new biopsychosocial determinants, such as the microbiome–brain axis, which is gaining importance for understanding anxiety-depressive manifestations and personalizing psychoeducation [45].

Thus, in post-crisis conditions, the family physician emerges as a key agent in the field of mental health. Their competence in combining MHL and DHL determines whether patients will receive timely assistance or remain outside the system. The integration of digital solutions and multidisciplinary collaboration should therefore be regarded as a strategic priority.

Integrating MHL and DHL in Family Medicine Practice

Integrating MHL and DHL opens a new dimension for the advancement of family medicine. Considered in isolation, MHL focuses on knowledge and skills related to mental health, whereas DHL reflects the ability of both patients and physicians to use digital resources for decision-making. The combination of these two approaches creates an interdisciplinary instrument that enables more effective responses to contemporary challenges.

Educational Dimension

Evidence [41] confirms that educational programs integrating elements of MHL and DHL enhance patients' trust in physicians and improve treatment adherence. This is particularly important for younger populations who actively use digital channels but often lack sufficient critical thinking skills regarding mental health.

Clinical Dimension

In clinical practice, integration means not only conducting screenings but also using digital platforms for ongoing patient follow-up. S. Carolan et al. [42] demonstrated that family physicians who possess both competencies achieve higher rates of early detection of anxiety and depressive disorders. This is explained by the fact that patients remain engaged with the healthcare system for longer periods through digital monitoring channels. A prominent example is the development of Ukrainian mobile prototypes for women of reproductive age, which provide intersessional support and psycho-emotional assistance while simultaneously increasing trust in eHealth in-

novations [46]. Such practices demonstrate the potential to combine clinical algorithms with psychoeducational interventions in a convenient digital format tailored to primary care.

Systemic Dimension

From a systemic perspective, the integration of MHL and DHL contributes to reducing stigma and inequalities in access to care. J. Mata et al. [16, 37] emphasize that improving DHL is particularly important for vulnerable groups, such as internally displaced persons or older adults. Thus, integration has not only individual but also societal effects, helping to narrow the digital divide and strengthen community resilience in the face of psychosocial challenges.

Future Directions and Policy Implications

Global Priorities

Integrating MHL and DHL into family medicine practice opens strategic opportunities for both global and national health policies. This integration is not only a tool for improving the quality of care, but also a mechanism for enhancing system resilience in post-crisis settings.

At the global level, it is essential to ensure the systematic inclusion of MHL and DHL into primary care programs. WHO and Organisation for Economic Co-operation and Development emphasize that without population-level digital literacy, even the most advanced eHealth initiatives remain ineffective [43]. This calls for the development of unified training protocols for both physicians and patients. V. Patel and S. Saxena [4] highlight that without integrating mental health into primary care, achieving the Sustainable Development Goals is unrealistic.

Educational and Clinical Guidelines

In medical education, a promising direction is the creation of modular programs that combine psychoeducational components with digital skills. Recent work [44–47] demonstrates that practice-oriented DHL training significantly improves physicians' readiness to integrate digital tools into daily practice. This must be complemented by clinical protocols for early mental health screening using digital platforms.

Policy Implications for Ukraine

For Ukraine, which is undergoing both war and reconstruction, the integration of MHL and DHL carries strategic significance. First, it helps reduce the burden on specialized psychiatric services by shifting part of the functions to the primary care level. Second, it creates opportunities for partnerships with international organizations that are already supporting the digital transformation of Ukrainian healthcare. Third, the integration of MHL / DHL can form the foundation for national mental health recovery programs targeting populations that have experienced traumatic events.

Challenges and Risks

At the same time, it is important to consider potential risks: digital inequality, the overload of physicians with non-core tasks, and the danger of excessive dependence on digital platforms. These risks can be mitigated by combining digital solutions with traditional methods of communication, ensuring a clear division of roles within multidisciplinary teams, and investing in the training of healthcare professionals.

In conclusion, the future of family medicine in post-crisis societies depends on the extent to which MHL and DHL are organically integrated into clinical practice, educational curricula, and state health policies. For Ukraine, this is not merely an option but a condition of survival and recovery.

CONCLUSIONS

This review demonstrates that MHL and DHL are no longer optional or peripheral constructs, but rather strategic resources that define the resilience of primary care in post-crisis societies. The evidence from global, regional, and Ukrainian contexts highlights several critical implications.

First, from an educational perspective, integrating MHL and DHL into the curricula of medical and allied health professionals equips family physicians with dual competencies: the ability to identify early signs of mental distress and the digital skills to facilitate patient self-management. Without such integration, health promotion efforts risk being fragmented and ineffective.

Second, from a clinical perspective, family physicians who combine MHL and DHL demonstrate higher accuracy in early detection of depression, anxiety, and trauma-related symptoms. This integration directly improves treatment adherence and continuity of care, both of which are essential for reducing the burden on specialized psychiatric services.

Third, from a systemic perspective, MHL and DHL jointly reduce barriers related to stigma, misinformation, and digital inequalities. Their integration helps align family medicine with broader goals of public health, including the WHO Mental Health Action Plan and the Sustainable Development Goals.

The Ukrainian case illustrates the unique dual burden on family physicians: addressing widespread trauma and stress reactions caused by war, while simultaneously serving as mediators between patients and rapidly expanding eHealth infrastructures. This combination of tasks positions Ukrainian primary care as a living laboratory for studying resilience and innovation in health systems under extreme conditions.

Policy recommendations include:

1. Embedding MHL and DHL training modules in medical education and continuous professional development.
2. Developing digital platforms co-designed with patients to ensure accessibility and trust.
3. Prioritizing vulnerable groups such as displaced persons, women, and older adults in literacy programs.
4. Securing international collaboration to translate evidence into scalable policies.

In conclusion, the integration of MHL and DHL should be viewed not only as a response to crisis but as a long-term investment in strengthening the role of family medicine as the backbone of resilient health systems. For Ukraine and other post-crisis societies, this integration is a prerequisite for sustainable recovery, community resilience, and global alignment with future-oriented health strategies.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Information about the authors

Cherepiekhina Olha A. – PHEI “Dnipro Technological University “STEP””; tel.: (097) 421-28-47. *E-mail:* olga.cherry.2013@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6970-1217

Mazin Vasyl M. – National University Zaporizhzhia Polytechnic; tel.: (066) 108-72-65. *E-mail:* vmazin@zp.edu.ua

ORCID: 0000-0001-5247-1507

Puchyna Olga V. – Centre for Psychological Rehabilitation of the Charitable Organisation “Charitable Foundation “Superhumans”, Dnipro; tel.: (097) 172-10-66. *E-mail:* puchynaolga@gmail.com

ORCID: 0009-0001-7799-6454

Koval Vladislav O. – National University Zaporizhzhia Polytechnic; tel.: (067) 723-63-54. *E-mail:* kovakvlad1975@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6012-9509

Bulanov Valerii A. – National University Zaporizhzhia Polytechnic; tel.: (066) 299-65-63. *E-mail:* bulanovvalerij67@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2575-1367

Відомості про авторів

Черепехіна Ольга Анатоліївна – ПЗВО «Дніпровський технологічний університет «ШАГ»»; тел.: (097) 421-28-47. *E-mail:* olga.cherry.2013@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6970-1217

Мазін Василь Миколайович – Національний університет «Запорізька політехніка»; тел.: (066) 108-72-65. *E-mail:* vmazin@zp.edu.ua

ORCID: 0000-0001-5247-1507

Пучина Ольга Віталіївна – Центр психологічної реабілітації Благодійної організації «Благодійний фонд “Superhumans”», м. Дніпро, тел.: (097) 172-10-66. *E-mail:* puchynaolga@gmail.com

ORCID: 0009-0001-7799-6454

Коваль Владислав Олександрович – Національний університет «Запорізька політехніка»; тел.: (067) 723-63-54. *E-mail:* kovakvlad1975@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6012-9509

Буланов Валерій Анатолійович – Національний університет «Запорізька політехніка»; тел.: (066) 299-65-63. *E-mail:* bulanovvalerij67@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2575-1367

REFERENCES

1. Abernethy A, Adams L, Barrett M, Bechtel C, Brennan P, Butte A, et al. The Promise of digital health: Then, now, and the future. *NAM Perspect.* 2022;2022:10.31478/202206e. doi: 10.31478/202206e.
2. Shaver JM. The state of telehealth before and after the COVID-19 pandemic. *Prim Care.* 2022;49(4):517-30. doi: 10.1016/j.pop.2022.04.002.
3. Jorm AF. Mental health literacy: empowering the community to take action for better mental health. *Am Psychol.* 2012 Apr;67(3):231-43. doi: 10.1037/a0025957.
4. Patel V, Saxena S, Lund C, Thornicroft G, Baingana F, Bolton P, et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet.* 2018;392(10157):1553-98. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31612-X.
5. Vigo D, Thornicroft G, Gureje O. The Differential Outcomes of Coronavirus Disease 2019 in Low- and Middle-Income

- Countries vs High-Income Countries. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(12):1207-08. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2174.
6. Wong BLH, Maaß L, Vodden A, van Kessel R, Sorbello S, Buttigieg S, et al. The dawn of digital public health in Europe: Implications for public health policy and practice. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;14:100316. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100316.
7. 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.
8. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):143. doi: 10.1186/s12874-018-0611-x.
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003583. doi: 10.1371/journal.pmed.1003583.
10. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIManual for evidence synthesis* [Internet]. JBI; 2020. Available from: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL>.
11. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. doi: 10.7326/M18-0850.
12. Booth A, Martyn-St JM, Clowes M, Sutton A. *Systematic approaches to a successful literature review*. London: SAGE Publications Ltd; 2021. 100 p.
13. Ioannidis JP. The Mass Production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q*. 2016;94(3):485-514. doi: 10.1111/1468-0009.12210.
14. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd ed. Wiley; 2019. 736 p. doi: 10.1002/9781119536604.
15. Sampaio F, Gonçalves P, Sequeira C. Mental health literacy: It is now time to put knowledge into practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(12):7030. doi: 10.3390/ijerph19127030.
16. Yeo G, Reich SM, Liaw NA, Chia EYM. The effect of digital mental health literacy interventions on mental health: Systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2024;26:e51268. doi: 10.2196/51268.
17. Ma KKY, Burn AM, Anderson JK. Review: School-based mental health literacy interventions to promote help-seeking – a systematic review. *Child Adolesc Ment Health*. 2023;28(3):408-24. doi: 10.1111/camh.12609.
18. Sun G, Wang C, Zhang J. Effectiveness of mental health literacy interventions for adolescents: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open*. 2025;15(1):21582440251327445. doi: 10.1177/21582440251327445.
19. Hurley D, Swann C, Allen MS, Ferguson HL, Vella SA. A Systematic review of parent and caregiver mental health literacy. *Community Ment Health J*. 2020;56(1):2-21. doi: 10.1007/s10597-019-00454-0.
20. Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: Past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016;61(3):154-8. doi: 10.1177/0706743715616609.
21. Chen Q, Zhao Z, Bao J, Lin J, Li W, Zang Y. Digital empowerment in mental health: A meta-analysis of internet-based interventions for enhancing mental health literacy. *Int J Clin Health Psychol*. 2024;24(3):100489. doi: 10.1016/j.ijchp.2024.100489.
22. Vander Kleij RMJJ, Kasteleyn MJ, Meijer E, Bonten TN, Houwink EJJ, Teichert M, et al. SERIES: eHealth in primary care. Part 1: Concepts, conditions and challenges. *Eur J Gen Pract*. 2019;25(4):179-89. doi: 10.1080/13814788.2019.1658190.
23. Wong DK, Cheung MK. Online health information seeking and eHealth literacy among patients attending a primary care clinic in Hong Kong: A cross-sectional survey. *J Med Internet Res*. 2019;21(3):e10831. doi: 10.2196/10831.
24. Wong SS, Lim HM, Chin AJZ, Chang FWS, Yip KC, Teo CH, et al. eHealth literacy of patients attending a primary care clinic in Malaysia and its associated factors: A cross-sectional study. *Digit Health*. 2022;8:20552076221135392. doi: 10.1177/20552076221135392.
25. Brørs G, Larsen MH, Hølvold LB, Wahl AK. eHealth literacy among hospital health care providers: A systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):1144. doi: 10.1186/s12913-023-10103-8.
26. Alhewiti A. eHealth literacy and trust in health information sources. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(6):616. doi: 10.3390/healthcare13060616.
27. Karnoe A, Kayser L. How is eHealth literacy measured and what do the measurements tell us? A systematic review. *Knowledge Management E-Learning*. 2015;7(4):576-600.
28. Paige SR, Krieger JL, Stelfox ML. The Influence of eHealth literacy on perceived trust in online health communication channels and sources. *J Health Commun*. 2017;22(1):53-65. doi: 10.1080/10810730.2016.1250846.
29. World Health Organization. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide [Internet]. WHO News Release. Geneva: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>.
30. Nicaise P, Giacco D, Soltmann B, Pfennig A, Miglietta E, Lasalvia A, et al. Healthcare system performance in continuity of care for patients with severe mental illness: A comparison of five European countries. *Health Policy*. 2020;124(1):25-36. doi: 10.1016/j.healthpol.2019.11.004.
31. Patel KH, Chrisinger B. Effectiveness of primary care interventions in conjointly treating comorbid chronic pain and depression: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. 2024;41(3):234-45. doi: 10.1093/fampra/cmadv061.
32. Kroenke K, Unutzer J. Closing the false divide: Sustainable approaches to integrating mental health services into primary care. *J Gen Intern Med*. 2017;32(4):404-10. doi: 10.1007/s11606-016-3967-9.
33. Wind TR, Rijkeboer M, Andersson G, Riper H. The COVID-19 pandemic: The 'black swan' for mental health care and a turning point for e-health. *Internet Interv*. 2020;20:100317. doi: 10.1016/j.invent.2020.100317.
34. Havrysh T, Symchych K, Chaplynska N, Burak O, Ostrovska M, Rudnyk V, et al. Some aspects of public health from the point of view of the work of center for primary medical and sanitary care. *Fam Med Eur Pract*. 2024;(3):20-6. doi: 10.30841/2786-720X.3.2024.313968.
35. Zhylyak 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.
36. Shcherbinska O, Zhdanova O. Conceptual model of communications on the formation of a healthy lifestyle of youth in Ukraine. *Fam Med Eur Pract*. 2025;(2):19-25. doi: 10.30841/2786-720X.2.2025.329474.
37. Patel V, Burns JK, Dhirga M, Tarver L, Kohrt BA, Lund C. Income inequality and depression: a systematic review and meta-analysis of the association and a scoping review of mechanisms. *World Psychiatry*. 2018;17(1):76-89. doi: 10.1002/wps.20492.
38. Vladymyrov O, Vladymyrova N, Volgina L, Kurtyan T, Chumak Y. Strategy and methodology of modern preventive physical and rehabilitation medicine in the health care system of Ukraine. *Fam Med Eur Pract*. 2023;(4):27-33. doi: 10.30841/2786-720X.4.2023.297023.
39. Puchyna OV, Zadorozhna-Knyagnitska LV, Cherepiekhina OA, Netebeba MM, Gershanov AM. Features of comprehensive rehabilitation of war veterans. *Clin Preventive Med*. 2025;3(41):91-5. doi: 10.31612/2616-4868.3.2025.12.
40. Cherepiekhina O, Rudchenko V. Mental health, embodied resilience, and athletic longevity: a case study of a veteran combat athlete's psychological adaptation under stress, change, and forced migration. *IJITSS*. 2025;46(2):1-8. doi: 10.31435/ijitss.2(46).2025.3304.
41. Fitzpatrick PJ. Improving health literacy using the power of digital communications to achieve better health outcomes for patients and practitioners. *Front Digit Health*. 2023;5:1264780. doi: 10.3389/fdgth.2023.1264780.
42. Peyton D, Goods M, Hiscock H. The effect of digital health interventions on parents' mental health literacy and help seeking for their child's mental health problem: Systematic review. *J Med Internet Res*. 2022;24(2):e28771. doi: 10.2196/28771.
43. Organisation for Economic Co-operation and Development; World Health Organization. Digital Health in the WHO European Region: The ongoing journey to commitment and transformation [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2023. 134 p. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/m/item/digital-health-in-the-who-european-region-the-ongoing-journey-to-commitment-and-transformation>.
44. Jimenez G, Spinazze P, Matchar D, Koh Choon Huat G, van der Kleij RMJJ, Chavannes NH, et al. Digital health competencies for primary healthcare professionals: A scoping review. *Int J Med Inform*. 2020;143:104260. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104260.
45. Artyomenko V, Zhovtenko O, Stasiy Y, Piron-Dumitrascu M. The Human microbiome and mental health: The Latest views. *Fam Med Eur Pract*. 2024;(2):29-35. doi: 10.30841/2786-720X.2.2024.306112.
46. Busse TS, Nitsche J, Kernebeck S, Jux C, Weitz J, Ehlers JP, et al. Approaches to Improvement of Digital Health Literacy (eHL) in the context of person-centered care. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8309. doi: 10.3390/ijerph19148309.
47. Cherepiekhina OA. Digital care culture as a tool of psycho-educational support in the minds of the crisis: Calls and possibilities for enlightened institutions [Internet]. In: Material of the III International Science and Practice. conf. "Illuminate that science through the wiki of today"; 2025 Nov 14–16; Zaporizhzhya. Zaporizhzhya: ZOIPPO; 2025. Available from: https://zoippo.zp.ua/pages/publications/el_gurnal/pages/vip60.html.

Стаття надійшла до редакції 29.09.2025. – Дата першого рішення 02.10.2025. – Стаття подана до друку 07.11.2025

Ревматологічні перспективи для інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (Огляд літератури)

Є. Д. Єгудіна¹, С. А. Трипілка²

¹Клініка сучасної ревматології, м. Київ

²Медичний центр «Здоров'я», м. Харків

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) здійснили революцію в лікуванні цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, покращивши контроль рівня глюкози в крові й зменшивши наслідки цього захворювання та смертність. Згодом ці препарати були схвалені для лікування багатьох хронічних захворювань, зокрема хронічної хвороби нирок (ХХН), атеросклеротичної хвороби серця та серцевої недостатності. Наразі з'являється все більше доказів того, що іНЗКТГ-2 можуть відігравати певну роль у лікуванні різноманітних ревматологічних захворювань – подагри, системного червоного вовчака (СЧВ) та вовчакового нефриту (ВН).

У статті здійснено аналіз сучасних літературних даних щодо застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ревматичними захворюваннями, зокрема подагрою, СЧВ та ВН. Проведено аналітичний огляд наукової літератури (обсерваційні та когортні дослідження, рандомізовані клінічні дослідження, метааналізи, оглядові статті) з використанням аналізу інформації з наукометричних баз даних PubMed, Web of Science, Scopus та Google Scholar за період 2020–2024 рр. При цьому не були виключені основні публікації попередніх років. Для пошуку використовували такі ключові слова: «інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу», «системний червоний вовчак», «люпус-нефрит», «подагра», «лікування», «прогноз».

іНЗКТГ-2 демонструють потенціал у лікуванні гіперурикемії, знижуючи захворюваність на подагру завдяки здатності знижувати рівень сечової кислоти в крові, а їхні кардіо- та нефропротективні ефекти є важливими для пацієнтів із подагрою. Застосування іНЗКТГ-2 пов'язане зі зменшенням потреби в уратзнижувальній терапії та колхіцині у хворих на подагру й ЦД 2-го типу. Також відзначається зниження частоти рецидивного нефролітіазу серед нових ініціаторів іНЗКТГ-2.

іНЗКТГ-2 відіграють додаткову роль у лікуванні уражень нирок із протеїнурією, пов'язаних із фоновими аутоімунними станами, завдяки своїм нефропротективним властивостям. Застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ВН асоціюється зі зниженням активності СЧВ, середньої добової дози преднізону та рівня добової протеїнурії. У пацієнтів із СЧВ, які застосовували іНЗКТГ-2, виявлено серцево-ниркову користь, зниження частоти розвитку термінальної ХХН та серцевої недостатності. Також у цієї групи пацієнтів відзначався значно нижчий ризик розвитку ВН, необхідності трансплантації нирок, серцевої недостатності та загальної смертності. Слід враховувати побічні ефекти, пов'язані з прийомом іНЗКТГ-2, серед яких найчастішими є інфекції сечовивідних шляхів, що є особливо актуальним для пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію. іНЗКТГ-2 найбільш доцільно призначати пацієнтам із легким або помірним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, особливо за наявності вираженої протеїнурії. Розпочинати терапію іНЗКТГ-2 слід після завершення початкового інтенсивного імуносупресивного лікування гломерулонефриту, на етапі переходу пацієнта до підтримувальних доз імуносупресантів і глюкокортикоїдів.

Ключові слова: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, системний червоний вовчак, люпус-нефрит, подагра, лікування, прогноз.

Rheumatological perspectives on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (Literature review)

Ye. D. Yehudina, S. A. Trypilka

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) have revolutionized the treatment of type 2 diabetes (T2D), improving blood sugar control, reducing disease complications, and lowering mortality. These drugs were later approved for the treatment of multiple chronic diseases, including chronic kidney disease (CKD), atherosclerotic cardiovascular disease, and heart failure. Increasing evidence now suggests that SGLT2i may play a role in the management of various rheumatologic conditions – gout, systemic lupus erythematosus (SLE), and lupus nephritis (LN).

The article presents current literature on the use of SGLT2i in patients with rheumatic diseases, specifically gout, SLE, and LN. An analytical review of the literature (observational and cohort studies, randomized clinical trials, meta-analyses, and review articles) was conducted using data from scientometric databases including PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar from 2020 to 2024. Key earlier works were not excluded. The following keywords such as “sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors”, “systemic lupus erythematosus”, “lupus nephritis”, “gout”, “treatment”, and “prognosis” were used. SGLT2i demonstrate potential in treating hyperuricemia and reducing the incidence of gout by lowering blood uric acid levels. Their cardio- and nephroprotective effects are crucial for gout patients. The use of SGLT2i is associated with reduced need for urate-lowering therapy and colchicine in patients with gout and T2D. A decrease in recurrent nephrolithiasis has been observed among new initiators of SGLT2i.

SGLT2i play an additional role in treating proteinuria-related kidney damage associated with underlying autoimmune conditions due to their nephroprotective benefits. In LN patients, SGLT2i reduce SLE activity, average daily prednisone dose, and daily proteinuria. Cardiovascular and renal benefits include a lower incidence of end-stage CKD and heart failure in SLE patients using SGLT2i. SLE patients treated with SGLT2i have a significantly lower risk of developing LN, requiring kidney transplantation, heart failure, and all-cause mortality. Adverse effects should be taken into account when using SGLT2i, with the most common being urinary tract infections, which is particularly relevant for patients receiving immunosuppressive drugs. SGLT2i are most appropriate for patients with mild to moderate reductions in glomerular filtration rate, especially in the presence of significant proteinuria. SGLT2i therapy should be initiated after completing the initial intensive immunosuppressive treatment for glomerulonephritis, once the patient transitions to maintenance doses of immunosuppressants and glucocorticoids.

Keywords: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, gout, treatment, prognosis.

Усього за десять років інгібітори натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) здійснили революцію в лікуванні цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, покращивши контроль рівня глюкози в крові та зменшивши наслідки цього захворювання й смертність. Встановлено їхні серцево-ниркові переваги в зниженні ризику розвитку та прогресування серцево-судинних атеросклеротичних захворювань, покращенні перебігу серцевої недостатності, зменшенні вираженості протеїнурії та запобіганні прогресування термінальної стадії ниркової недостатності. Ці препарати отримали схвалення для лікування багатьох хронічних захворювань, зокрема хронічної хвороби нирок (ХХН), атеросклеротичної хвороби серця та серцевої недостатності.

Пацієнти з аутоімунними захворюваннями становлять групу населення, яка, як відомо, схильна до високого ризику розвитку серцево-судинних і ниркових захворювань, тому можна припустити, що вони також можуть отримати користь від прийому іНЗКТГ-2. Інтерес до цих препаратів у ревматологічному середовищі зріс останніми роками. Наразі з'являється дедалі більше доказів того, що іНЗКТГ-2 можуть відігравати певну роль у лікуванні різноманітних ревматологічних захворювань – подагри, системного червоного вовчак (СЧВ) та вовчакового нефриту (ВН).

У межах цієї наукової роботи здійснено аналіз поточних літературних даних щодо застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ревматичними захворюваннями, зокрема подагрою, СЧВ та ВН, з метою підкреслити перспективи використання іНЗКТГ-2 в ревматології, їхні переваги та ризики, визначити, яким пацієнтам і коли доцільно призначати цю групу препаратів.

Аналітичний огляд літературних даних (обсерваційні та когортні дослідження, рандомізовані клінічні дослідження, метааналізи, оглядові статті) проведено за допомогою інформаційного аналізу наукометричних баз даних PubMed, Web of Science, Scopus та Google Scholar за період 2020–2024 рр., при цьому не були виключені основні публікації попередніх років. Для пошуку використовували такі ключові слова: «інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу», «системний червоний вовчак», «люпус-нефрит», «подагра», «лікування», «прогноз».

Роль іНЗКТГ-2 у менеджменті пацієнтів із подагричним артритом

ЦД 2-го типу пов'язаний із ризиком розвитку гіперурикемії через інсулінорезистентність або гіперінсулінемію, яка зменшує секрецію уратів із сечею [1]. Гіперурикемія, своєю чергою, асоційована з ризиком прогресування діабетичної нефропатії та серцево-судинних за-

хворювань [2]. Аналіз продемонстрував, що зниження рівня уратів у крові на тлі лікування іНЗКТГ-2 сприяє зниженню серцево-судинної смертності [3].

У дослідженні E. J. van Bommel et al. [4] різні іНЗКТГ-2 знижували рівень уратів у крові на 0,3–0,9 мг/дл. Близько 70% елімінації уратів припадає на нирки, і іНЗКТГ-2 можуть сприяти виведенню більшої кількості сечової кислоти (СК) через транспортер глюкози 9 в обмін на зворотне захоплення глюкози шляхом збільшення концентрації глюкози в клубочковому фільтраті [5]. Крім того, іНЗКТГ-2 посилюють секрецію уратів із сечею у каналцях, імовірно, шляхом пригнічення ниркових каналцевих транспортерів уратів, як-от URAT1, зі збільшенням доставки глюкози в просвіт, що також сприяє секреції уратів із сечею [6]. Також іНЗКТГ-2 посилюють сіртуїн-1, який пригнічує ксантиноксидазу та знижує рівень уратів у крові [7]. Слід зазначити, що гострі спалахи подагри активують запалення, а іНЗКТГ-2 значно пригнічують ці процеси за рахунок зменшення активності NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) інфламасом і подальшої секреції інтерлейкіну-1 β у пацієнтів із ЦД 2-го типу [8].

Популяційне когортне дослідження 2020 р. відстежувало 295 907 дорослих із ЦД 2-го типу у США, які починали прийом іНЗКТГ-2 або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП1), упродовж 2013–2017 рр. Дослідники повідомили, що в групі іНЗКТГ-2 ризик новодіагностованої подагри був на 36% нижчим (коефіцієнт ризику (КР) 0,64; 95% довірчий інтервал (ДІ) [0,57–0,72]) [9]. Дослідження 2021 р. також показало, що іНЗКТГ-2 зменшують захворюваність на подагру порівняно з інгібіторами дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) на 11% (скоригований КР (сКР) 0,86; 95% ДІ [0,78–0,95]) [10]. Подібне порівняння було проведено й у 2023 р. серед пацієнтів із ЦД 2-го типу, які приймали іНЗКТГ-2 або іДПП-4 протягом 5 років. Особи, які приймали іНЗКТГ-2, мали на 34% меншу ймовірність загострення подагри та на 48% менше звернень до відділень первинної медичної допомоги або госпіталізації з приводу подагри [11]. Ще більш виражені зміни були продемонстровані й у дослідженні 2024 р. [12], в якому пацієнти з подагрою, які почали прийом іНЗКТГ-2, мали нижчий рівень уратів порівняно з тими, хто приймав сульфонілсечовину. 43,5% пацієнтів у групі іНЗКТГ-2 досягли цільового рівня СК у сироватці крові < 6 мг/дл порівняно з 4,2% в ініціаторів сульфонілсечовини. Після коригування різниці в зміні рівня СК між групами становила –1,8 мг/дл (95% ДІ [від –2,7 до –0,9]) на користь іНЗКТГ-2. Ці результати свідчать про те, що іНЗКТГ-2

можуть сприяти зниженню рівня СК у пацієнтів із подагрою, незалежно від наявності ЦД 2-го типу.

Крім того, застосування ІНЗКТГ-2 асоційоване зі зменшенням потреби в уратзнижувальній терапії (УЗТ) для лікування подагри у пацієнтів із подагрою та ЦД 2-го типу. У 5-річному когортному дослідженні, опублікованому у 2024 р., початок застосування ІНЗКТГ-2 асоціювався зі зниженням на 31% ризику початку УЗТ (КР 0,69; 95% ДІ [0,64–0,75]) і на 18% нижчим ризиком потреби в прийомі колхіцину (КР 0,82; 95% ДІ [0,75–0,89]) [13]. Також в осіб, які приймали ІНЗКТГ-2, відзначено дещо нижчий КР медичних візитів, пов'язаних із подагрою (КР 0,94; 95% ДІ [0,90–0,99]) порівняно з пацієнтами, які отримували арГГП1. Це дає додаткові підстави для застосування терапії ІНЗКТГ-2 у пацієнтів із подагрою, особливо у тих, у кого спостерігається високий ризик множинної захворюваності та поліпрагмазії.

У 2024 р. опубліковано дослідження порівняльної ефективності ІНЗКТГ-2 при рецидивному нефролітіазі у пацієнтів із вже наявним нефролітіазом або подагрою [14]. Частота рецидивного нефролітіазу була на 33% нижчою серед нових ініціаторів ІНЗКТГ-2 порівняно з арГГП1, що відповідало абсолютному зниженню ризику на 51 подію активного нефролітіазу на 1000 людино-років спостереження (кількість пацієнтів, яку необхідно пролікувати для запобігання одній події (NNT), становила 20) та на 219 подій нефролітіазу серед пацієнтів, у кого нещодавно був активний нефролітіаз (NNT 5) [14]. Аналогічне зниження співвідношення показників спостерігалось серед пацієнтів із супутньою подагрою, з одночасним зниженням рецидивів подагри. Переваги ІНЗКТГ-2 для лікування нефролітіазу зберігалися у вторинному аналізі, аналізі

чутливості та аналізі підгруп, зокрема серед тих, хто приймав тiazидні діуретики, а також для подій нефролітіазу, що вимагали відвідування відділення невідкладної допомоги або госпіталізації [14]. Тож дослідники дійшли висновку, що ІНЗКТГ-2 можуть бути корисним доповненням до наявних методів лікування пацієнтів із нефролітіазом для одночасного контролю рецидиву нефролітіазу та супутніх захворювань, зокрема подагри.

ІНЗКТГ-2 демонструють потенціал у лікуванні гіперурикемії та подагри завдяки здатності знижувати рівень СК у крові, їхнім кардіо- та нефропротективним ефектам, що є важливим для пацієнтів із коморбідними станами. Перелік досліджень щодо застосування ІНЗКТГ-2 у пацієнтів із гіперурикемією, подагрою та нефролітіазом продемонстровано в табл. 1.

Отже, у пацієнтів із гіперурикемією, подагрою та ЦД 2-го типу ІНЗКТГ-2 є препаратами вибору завдяки їхнім численним плейотропним ефектам і вираженій гіпоурикемічній дії. У майбутньому доцільно провести проспективні дослідження застосування ІНЗКТГ-2 серед пацієнтів із подагрою, з урахуванням рівнів сироваткових уратів, клінічних кінцевих точок подагри та біомаркерів, щоб краще зрозуміти сприятливий вплив ІНЗКТГ-2 у цієї категорії пацієнтів.

Роль ІНЗКТГ-2 у менеджменті пацієнтів із СЧВ та люпус-нефритом

Лікування захворювання нирок із протеїнурією є особливо актуальним завданням для ревматологів. Існують дані, що ІНЗКТГ-2 можуть відігравати додаткову роль у лікуванні уражень нирок, пов'язаних із фонними аутоімунними станами.

Таблиця 1

Дослідження щодо застосування ІНЗКТГ-2 у пацієнтів із гіперурикемією, подагрою та нефролітіазом

Дослідження	Популяція пацієнтів	Тривалість спостереження	Висновки
M. Fralick, Ann Intern Med, 2020 [9]	295 907 дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу	Не вказано	У групі ІНЗКТГ-2 ризик новодіагностованої подагри був на 36% нижчим
M.-C. Chung, JAMA Netw Open, 2021 [10]	47 905 пацієнтів із ЦД 2-го типу	1,6 року в середньому	ІНЗКТГ-2 знижували рівень захворюваності на подагру порівняно з іДПП-4 на 11%, найбільш виражено – дапагліфозин (на 14%)
N. McCormick, Ann Intern Med, 2023 [11]	29 501 пацієнт із подагрою та ЦД 2-го типу; 9 727 пацієнтів-ініціаторів ІНЗКТГ-2; 9 727 пацієнтів-ініціаторів іДПП-4	1,3 року в середньому	ІНЗКТГ-2 зменшували ймовірність загострення подагри на 34%, звернень до відділень первинної медичної допомоги та госпіталізації з приводу подагри – на 48% порівняно з іДПП-4
C. Yokose, Semin Arthritis Rheum, 2024 [12]	56 пацієнтів із подагрою та ЦД 2-го типу: 28 ініціаторів ІНЗКТГ-2; 28 ініціаторів сульфонілсечовини	90 днів	У групі ІНЗКТГ-2 43,5% пацієнтів досягли цільового рівня СК у сироватці крові < 6 мг/дл порівняно з 4,2% в ініціаторів сульфонілсечовини
G. Challener, Arthritis Rheumatol, 2024 [13]	23 600 пацієнтів із подагрою та ЦД 2-го типу: 11 800 ініціаторів ІНЗКТГ-2; 11 800 ініціаторів арГГП1	5 років	Застосування ІНЗКТГ-2 асоціювалося зі зниженням на 31% ризику початку УЗТ і на 18% нижчим ризиком потреби в прийомі колхіцину
A. G. Marshall, BMJ, 2024 [14]	20 000 пацієнтів із наявним нефролітіазом або подагрою: 10 000 ініціаторів ІНЗКТГ-2; 10 000 ініціаторів інших гіпоглікемічних препаратів	2 роки	Застосування ІНЗКТГ-2 асоціювалося зі зниженням на 33% частоти рецидивного нефролітіазу порівняно з арГГП1

Примітки: арГГП1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; іДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4; ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; СК – сечова кислота; УЗТ – уратзнижувальна терапія; ЦД – цукровий діабет.

Масштабні клінічні дослідження неодноразово підтверджували нефропротективні переваги іНЗКТГ-2 – як у монотерапії, так і при додаванні до блокторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що є поточним стандартом лікування ХХН із протеїнурією. У пацієнтів з аутоімунним гломерулонефритом часто спостерігається стійка залишкова протеїнурія, попри максимальну блокаду РААС, оптимізацію артеріального тиску та уникнення інших нефротоксинів.

Першою науковою роботою, присвяченою застосуванню іНЗКТГ-2 у пацієнтів з аутоімунним гломерулонефритом, було дослідження «Дапагліфлозин та профілактика несприятливих наслідків при хронічній хворобі нирок» (DAPA-CKD), яке включало 270 пацієнтів з IgA-нефропатією. Застосування дапагліфлозину у цих пацієнтів було пов'язане зі зменшенням прогресування захворювання нирок і зниженням альбумінурії [15].

Відтоді інтерес до використання іНЗКТГ-2 поширився й на інші гломерулонефropатії, зокрема на ВН – гломерулонефрит, при якому імуносупресивна терапія відіграє основну роль у лікуванні. Декілька досліджень продемонстрували безпеку та ефективність застосування іНЗКТГ-2 при СЧВ та ВН. Дані цих досліджень узагальнено в табл. 2.

Дослідження Н. Wang et al. [16] показало, що додавання дапагліфлозину до стандартної терапії у пацієнтів із СЧВ добре переносилося під час дослідження фази I/II. У 44,7% пацієнтів спостерігався активний ВН, який визначався як протеїнурія понад 0,5 г/24 год. Дапагліфлозин у дозі 10 мг було додано до стандартної терапії, а пацієнти перебували під наглядом упродовж наступних 6 міс. Вторинні кінцеві точки цього дослідження включали індекс активності захворювання СЧВ (SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), який знизився під час дослідження з

4,24 до 3,97 бала, проте ці зміни не були статистично значущими [16]. Від початкового рівня до 6-місячного спостереження середня добова доза преднізону знизилася на 30% (з 1421 до 1067 мг). Медіана білка в добовій сечі залишалася незмінною у пацієнтів з активним ВН протягом усього дослідження [16]. Слід зазначити, що початковий бал SLEDAI (середній – 4,24) свідчив про відносно низьку активність захворювання, пов'язаного із СЧВ, на момент включення пацієнтів у дослідження [16].

У пілотному дослідженні за участю 5 пацієнтів із підтвердженим біопсією ВН додавання емплагліфлозину (10 мг/день) до поточної імуносупресивної терапії сприяло поліпшенню протеїнурії (середнє вихідне значення – 2,2 г/добу; через 8 тиж. – 1,2 г/добу). Автори не відзначили суттєвих змін швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) серед цих пацієнтів [17].

Дослідження Х. Y. Zhao та співавт. [18] також включало огляд 9 пацієнтів із підтвердженим біопсією ВН, які отримували іНЗКТГ-2 протягом 2 місяців. Подальша оцінка показала зниження протеїнурії серед усіх 9 пацієнтів у діапазоні від 29,6% до 96,3%.

ІНЗКТГ-2 забезпечують значну користь для нирок і подібні результати безпеки (порівняно з іДПП-4) у пацієнтів із СЧВ і ЦД 2-го типу, згідно з результатами дослідження, опублікованого в журналі *Arthritis & Rheumatology* [19]. Дослідники оцінили ефективність та безпеку іНЗКТГ-2 (порівняно з іДПП-4) для профілактики серцево-судинних захворювань і ниркових ускладнень у пацієнтів як із СЧВ, так і з ЦД 2-го типу. Дані електронних медичних записів були отримані з великої групи страхувальників, яка охоплювала 92 медичні центри по всій території США. Основні наслідки включали ниркові події (гостре ураження нирок (ГУН), ХХН, термінальну стадію ниркової

Таблиця 2

Дослідження щодо застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із СЧВ та люпус-нефритом

Дослідження	Популяція пацієнтів	Тривалість спостереження	Висновки
Н. Wang, RMD Open, 2022 [16]	38 пацієнтів із СЧВ – ініціатори іНЗКТГ-2; 17 пацієнтів з активним ВН (протеїнурія > 0,5 г/24 год на момент початку лікування)	6 міс.	Зниження SLEDAI з 4,24 до 3,97; зниження середньої добової дози преднізону на 30%
E. Morales, Ann Rheum Dis 2022 [17]	5 пацієнтів із ВН, підтвердженим біопсією	2 міс.	Середня протеїнурія знизилася з 2,2 г/добу до 1,2 г/добу. Значних змін ШКФ не зафіксовано
X. Y. Zhao, Ann Rheum Dis, 2023 [18]	9 пацієнтів із ВН, підтвердженим біопсією	2 міс.	Протеїнурія знизилася на 29,6–96,3%. ШКФ була стабільною протягом періоду лікування
K. S. Ma, Arthritis Rheumatol, 2024 [19]	Пацієнти із СЧВ та ЦД 2-го типу. 2165 пацієнтів приймали іНЗКТГ-2; ще 2165 пацієнтів – іДПП-4	753,1 ± 479,2 дня	Зниження ризиків кардіоренальних ускладнень: гострої ниркової недостатності, ХХН, термінальної стадії ниркової недостатності, серцевої недостатності
F. S. Yen, JAMA Netw Open, 2024 [20]	31 790 пацієнтів із СЧВ та ЦД 2-го типу	Не вказано	Нижчий ризик ВН (сКР 0,55; 95% ДІ [0,40–0,77]), діалізу (сКР 0,29; 95% ДІ [0,17–0,48]), трансплантації нирки (сКР 0,14; 95% ДІ [0,03–0,62]), серцевої недостатності (сКР 0,65; 95% ДІ [0,53–0,78]) та смертності від усіх причин (сКР 0,35; 95% ДІ [0,26–0,47])

Примітки: аргГП1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; іДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4; іНЗКТГ-2 – інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; сКР – скоригований коефіцієнт ризику; СЧВ – системний червоний вовчак; SLEDAI – індекс активності захворювання СЧВ; ВН – вовчаковий нефрит; ЦД – цукровий діабет; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

недостатності (ТНН)), серцево-судинні події (серцева недостатність, інфаркт міокарда, інсульт), інфекційні наслідки, показники безпеки та смертності від усіх причин. До дослідження увійшли 2165 пацієнтів (середній вік 58,2 року; 89,5% жінок), які отримували іНЗКТГ-2, і 2165 пацієнтів (середній вік 58,3 року; 90,2% жінок), які отримували іДПП-4 [19]. Після 753,1 дня (у середньому) спостереження було виявлено нижчі ризики смертності від усіх причин (КР 0,89; 95% ДІ [0,65–1,21]) та випадків ВН (КР 0,67; 95% ДІ [0,38–1,15]) серед осіб, які приймали іНЗКТГ-2, порівняно з іДПП-4. Застосування іНЗКТГ-2 асоціювалося з нижчими ризиками ГУН (КР 0,49; 95% ДІ [0,39–0,63]), ХХН (КР 0,61; 95% ДІ [0,50–0,76]) і ТНН (КР 0,40; 95% ДІ [0,20–0,80]) [19]. Серед серцево-судинних наслідків не виявлено суттєвих відмінностей між групами щодо ризику виникнення інфаркту міокарда (КР 0,81; 95% ДІ [0,54–1,23]) або інсульту (КР 1,03; 95% ДІ [0,74–1,44]), проте застосування іНЗКТГ-2 асоціювалося зі зниженим ризиком розвитку серцевої недостатності (КР 0,72; 95% ДІ [0,56–0,92]) [19]. Дослідники дійшли висновку, що, завдяки відомій серцево-нирковій користі та потенційному впливу на зниження частоти розвитку термінальної ХХН і серцевої недостатності, іНЗКТГ-2 можуть стати новою загальноприйнятною додатковою терапією для пацієнтів із СЧВ [19].

Ще одне велике багатогорне когортне дослідження проводилося з метою оцінки зв'язку між застосуванням іНЗКТГ-2 та виникненням і прогресуванням ВН, інших наслідків для нирок і серця у пацієнтів із СЧВ і ЦД 2-го типу [20]. Осіб було поділено на 2 групи – із застосуванням або без застосування іНЗКТГ-2 – методом зіставлення за оцінками схильності 1:1. Особи, які приймали іНЗКТГ-2, мали значно нижчий ризик розвитку ВН (сКР 0,55; 95% ДІ [0,40–0,77]), діалізу (сКР 0,29; 95% ДІ [0,17–0,48]), трансплантації нирки (сКР 0,14; 95% ДІ [0,03–0,62]), серцевої недостатності (сКР 0,65; 95% ДІ [0,53–0,78]) та смертності від усіх причин (сКР 0,35; 95% ДІ [0,26–0,47]) порівняно з особами, які не приймали іНЗКТГ-2 [20]. Отже, результати демонструють, що іНЗКТГ-2 мають нефро- та кардіопротективні переваги для пацієнтів із СЧВ.

Існують імовірні пояснення того, чому застосування іНЗКТГ-2 пов'язане з нижчим ризиком виникнення ВН та покращенням перебігу вже наявного ураження нирок на тлі СЧВ. Дані свідчать про те, що іНЗКТГ-2 зменшують вираженість запалення кількома механізмами. По-перше, іНЗКТГ-2 можуть збільшувати натрійурез, що запускає механізм тубулогломерулярного зворотного зв'язку [21]. Цей механізм призводить до вазоконстрикції аферентних артерій, що послаблює внутрішньоклубочкову гіпертензію, знижує напругу зсуву в клубочках та рівень білка в сечі. Це також зменшує навантаження на ниркові каналці, потребу в кисні та ймовірність пошкодження [22]. По-друге, іНЗКТГ-2 можуть чинити імуномодулювальну дію через зниження концентрації аутоантитіл до дволанцюгової ДНК, зменшення відкладення імунних комплексів у тканинах нирок і послаблення дисфункції нирок та розвитку ВН [18]. По-третє, іНЗКТГ-2 можуть підвищувати утворення кетонів і блокувати запалення, спричинене

не ліпополісахаридом та опосередковане NLRP3 [18]. Вони також впливають на поляризацію макрофагів через взаємодію зі шляхами mTOR (mechanistic Target of Rapamycin – механістична мішень рапаміцину) і AMP-активованої протеїнкінази (Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase) [18]. По-четверте, ця група препаратів допомагає знизити окиснювальний стрес, зменшити концентрацію прозапальних цитокінів і вираженість запалення, послабити пошкодження подоцитів та регулювати ендотеліальну дисфункцію нирок [23]. У моделях *in vitro* було показано, що іНЗКТГ-2 пригнічують секрецію прозапальних цитокінів ендотеліальними клітинами [24]. іНЗКТГ-2 також можуть мати додаткові переваги при аутоімунних захворюваннях через зміну опосередкованих Т-клітинами процесів [25, 26]. Нещодавно було повідомлено, що канагліфлозин пригнічує активацію Т-клітин, а також проліферацію Т-клітин шляхом зниження регуляції мішені рапаміцинового комплексу 1 (mTORC1) у ссавців. Через численні внутрішньоклітинні механізми канагліфлозин пригнічує секрецію кількох прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-17 та інтерферону- γ [25].

Особливий інтерес для ревматологів становить нещодавнє дослідження, опубліковане в *Annals of Rheumatic Diseases*, в якому повідомляється, що іНЗКТГ-2 знижують пошкодження подоцитів в експериментальних моделях ВН [26]. Мишачі моделі із ВН (миші MRL / lpr – Murphy Roths Large / lymphoproliferation) лікували емагліфлозином, що сприяло значному поліпшенню рівня креатиніну та зниженню протеїнурії. Гістологічна оцінка показала, що у мишей, лікованих емагліфлозином, спостерігалось менше згладжування відростків стоп, що, на думку авторів, пов'язано з меншою активацією інфламасом та підвищеною аутофагією [18].

Слід зазначити, що пацієнти із СЧВ мають підвищений ризик розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань через запалення судин [27]. Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) продемонстрував, що застосування іНЗКТГ-2 асоціюється із запобіганням розвитку серцевої недостатності та уповільненням її прогресування на різних стадіях, забезпечуючи користь особам як із ЦД 2-го типу, так і без нього [28]. Це дослідження підтвердило, що застосування іНЗКТГ-2 пов'язане зі значно нижчим ризиком розвитку серцевої недостатності у хворих на СЧВ на ЦД 2-го типу порівняно з даними пацієнтів, які не застосовують іНЗКТГ-2 [28]. Крім того, постійний захисний зв'язок спостерігався в різних аналітичних моделях протягом 1–5 років спостереження у пацієнтів із рівнем лікованого гемоглобіну (HbA1c) $\geq 7\%$ і нормальною або порушеною функцією нирок [27].

Смертність пацієнтів із СЧВ приблизно вдвічі вища, ніж в осіб без цього захворювання [29]. Численні ускладнення, пов'язані з ЦД, також підвищують ризик смерті [30]. У хворих із поєднанням СЧВ і ЦД 2-го типу ризик смертності значно вищий, ніж у тих, хто має лише одне з цих захворювань [31]. Систематичний огляд і метааналіз РКД продемонстрували, що застосування іНЗКТГ-2 асоціюється зі зниженням ризику смертності для пацієнтів незалежно від наявності

ЦД 2-го типу або ХХН [32]. Для пацієнтів із СЧВ та ЦД 2-го типу застосування іНЗКТГ-2 було пов'язане зі значно зниженим ризиком смертності від усіх причин порівняно з лікуванням без іНЗКТГ-2 [20]. Зменшення смертності, що спостерігається у пацієнтів із СЧВ, які приймали іНЗКТГ-2, може бути зумовлене зв'язком між застосуванням цього класу препаратів і зниженням частоти ВН, діалізу, трансплантації нирки та серцевої недостатності [20].

Побічні події на тлі застосування іНЗКТГ-2

Попри численні відзначені переваги іНЗКТГ-2, існує кілька потенційних побічних явищ, які слід враховувати. Ідентифікація будь-яких факторів високого ризику у пацієнта дозволяє клініцисту відповідним чином скоригувати терапію. Потенційні побічні ефекти та групи високого ризику наведені в табл. 3.

Найбільш частими побічними явищами при застосуванні іНЗКТГ-2, про які повідомляється, є інфекції сечовивідних шляхів (ІСП) та сечостатевої інфекції, що часто відмічаються у пацієнтів, особливо при одночасному прийомі глюкокортикоїдів (ГК). Блокуючи реабсорбцію глюкози в проксимальних каналах, іНЗКТГ-2 збільшують кількість глюкози в сечовивідних шляхах, що може зумовлювати розвиток бактеріального середовища. Метааналіз виявив тенденцію до збільшення частоти ІСП на тлі застосування іНЗКТГ-2 (КР 1,07; 95% ДІ [0,99–1,15]) та значного підвищення ризику розвитку уrogenітальних інфекцій (КР 3,75; 95% ДІ [3,00–4,67]) [33]. Цікаво, що дослідження Н. Wang et al. [16] виявило лише 1 випадок ІСП серед 38 пацієнтів із СЧВ протягом 6-місячного періоду, попри стандартне лікування супутніми імуносупресивними препаратами. У дослідженні ефективності й безпеки іНЗКТГ-2 для первинної профілактики серцево-судинних і ниркових ускладнень у пацієнтів із СЧВ і коморбідним ЦД 2-го типу [19] ризик розвитку ІСП не відрізнявся між групами пацієнтів із СЧВ та ЦД 2-го типу, які отримували лікування іНЗКТГ-2 та іДПП-4.

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) є ще одним відомим побічним ефектом на тлі застосування іНЗКТГ-2 через стимуляцію кетогенезу, а також, можливо, знижений нирковий кліренс кетонів тлі [34]. іНЗКТГ-2, як правило, не застосовують у пацієнтів із ЦД 1-го типу або в осіб з анамнезом ДКА. Пацієнтів слід попередити про пропуск дози іНЗКТГ-2 у дні голодування (наприклад, через планову операцію або хворобу).

На початку лікування іНЗКТГ-2 слід ретельно контролювати артеріальний тиск. Оскільки іНЗКТГ-2 спричиняють осмотичний діурез, об'єм сечі може збільшуватися на 400–500 мл, що створює ризик гіповолемії й подальшої гіпотензії [35]. У деяких випадках необхідно знизити дозу діуретиків та/або гіпотензивних препаратів або припинити їх прийом.

Слід звернути увагу на початкове очікуване зниження ШКФ, пов'язане з ініціацією прийому іНЗКТГ-2, однак загалом ці препарати продемонстрували захисний ефект щодо розвитку ГУН та прогресування ХХН [33].

Вважається, що іНЗКТГ-2 ізолювано не підвищують ризик розвитку гіпоглікемії. Не виявлено тяжкої гіпоглікемії при застосуванні іНЗКТГ-2 порівняно з плацебо [33]. Однак, оскільки іНЗКТГ-2 зазвичай застосовуються в комбінації з іншими препаратами для лікування ЦД 2-го типу, лікар повинен усвідомлювати ризики комбінованої терапії. Це може бути особливо актуальним у разі застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із СЧВ, оскільки гідроксихлорохін (препарат, який повинен призначатися усім пацієнтам із СЧВ) також асоціюється з ризиком розвитку гіпоглікемії, тому таких пацієнтів слід контролювати щодо виникнення побічних ефектів [36].

Дослідження канагліфлозину показало вищу частоту переломів у пацієнтів, які отримували іНЗКТГ-2 [37]. Передбачається, що це може бути пов'язано з потенційними ризиками ортостатичної гіпотензії, а також із фактичним зниженням щільності кісткової тканини [38]. Метааналіз виявив незначну тенденцію до підвищення ризику переломів при застосуванні іНЗКТГ-2 (ВР 1,07; 95% ДІ [0,99–1,16]) [33]. Ревматологам слід враховувати цей ризик, особливо за умови супутнього прийому високих доз ГК, що є додатковим фактором ризику втрати кісткової маси.

Також повідомлялося про підвищений ризик ампутацій нижніх кінцівок при застосуванні іНЗКТГ-2 [33], що повинно враховуватись у пацієнтів із відомими факторами ризику, зокрема тяжкою невропатією, захворюваннями периферичних судин або анамнезом виразок стопи. Механізми цього ризику залишаються нез'ясованими; існує гіпотеза, що гіповолемія може призводити до зниження перфузії тканин, що спричиняє утворення виразок [39].

Для ревматологів слід зазначити, що було зареєстровано окремі випадки розвитку шкірного вузликів поліартеріїту, пов'язаного із застосуванням епагліфлозину [40],

Таблиця 3

Потенційні побічні ефекти застосування іНЗКТГ-2 та фактори ризику їх виникнення

Побічний ефект	Популяція високого ризику
Сечостатевої інфекції, інфекції сечовивідних шляхів	Пацієнти з відомими факторами ризику розвитку сечостатевих інфекцій, зокрема супутньої імуносупресії
Діабетичний кетоацидоз	Будь-яка історія діабетичного кетоацидозу; голодування
Гіпотензія/гіповолемія	Одночасне застосування препаратів для зниження артеріального тиску та/або діуретиків
Низькоенергетичні переломи	Інші фактори ризику розвитку остеопорозу, зокрема застосування високих доз глюкокортикоїдів
Ампутація нижньої кінцівки	Тяжка нейропатія, захворювання периферичних судин, виразки стопи, які асоціюються з підвищеним ризиком ампутації

а також анти-НМGCR-позитивної міопатії після прийому дапагліфлозину [41].

Рациональне застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ВН

іНЗКТГ-2 надають лікарям нові можливості для лікування рефрактерних ниркових захворювань із протеїнурією. Однак важливо ретельно визначити оптимальний час для їх призначення. У пацієнтів із нещодавно діагнованим ВН слід своєчасно розпочати імуносупресивну терапію, поєднуючи її з іншими стандартними методами лікування протеїнурії, як-от інгібуванням РААС, суворим контролем артеріального тиску, уникненням нефротоксичних агентів та формуванням здорових звичок (наприклад, відмова від куріння та надмірного вживання алкоголю). Призначення іНЗКТГ-2 слід коригувати відповідно до функції нирок, оскільки порогові значення ШКФ та затверджені показання поза межами ЦД 2-го типу можуть відрізнятися між препаратами цього класу.

Розпочинати терапію іНЗКТГ-2 одночасно з імуносупресивним лікуванням може бути клінічно складно. Очікуване зниження ШКФ на початку прийому іНЗКТГ-2 може бути помилково інтерпретоване як неефективність імуносупресії, що може призвести до необґрунтованого посилення імуносупресивної терапії. Одночасне призначення кількох препаратів із потенційними побічними ефектами ускладнює виявлення джерела небажаних реакцій. Відомо, що іНЗКТГ-2 підвищують ризик розвитку інфекцій, який може посилюватися при одночасному застосуванні з імуносупресантами та ГК. Крім того, лікарі повинні враховувати навантаження на пацієнта через велику кількість лікарських засобів і можливі труднощі з дотриманням режиму терапії при складних хронічних захворюваннях.

іНЗКТГ-2 найбільш доцільно призначати пацієнтам із легким або помірним зниженням ШКФ, особливо за наявності значної протеїнурії. Оптимально розпочинати терапію іНЗКТГ-2 після завершення початкового інтенсивного імуносупресивного лікування гломерулонефриту, коли пацієнт переходить на підтримувальні дози імуносупресантів та ГК. Це допоможе уникнути плутанини, пов'язаної з коливаннями лабораторних показників, та зменшити ризик побічних ефектів. Перед початком терапії іНЗКТГ-2 слід забезпечити стандартне лікування інгібіторами РААС.

Лікарі повинні пам'ятати, що переваги іНЗКТГ-2 проявляються у довгостроковій перспективі, тому початок їх застосування слід відкласти до моменту, коли воно

буде безпечним і з мінімальним ризиком побічних ефектів, аби забезпечити тривале застосування препарату. Очікується, що майбутні дослідження зможуть точно визначити оптимальний час для початку терапії іНЗКТГ-2 у пацієнтів з аутоімунним гломерулонефритом.

ВИСНОВКИ

іНЗКТГ-2 сприяють зниженню концентрації сироваткової СК, профілактують розвиток подагри, а у пацієнтів із вже наявною подагрією – зменшують частоту нападів і потребу в УЗТ та прийомі колхіцину. З огляду на це, іНЗКТГ-2 повинні бути препаратом вибору для лікування ЦД 2-го типу у пацієнтів із гіперурикемією та подагрією. Крім того, іНЗКТГ-2 розглядаються як перспективний засіб для лікування рефрактерних ниркових захворювань із протеїнурією, а саме люпус-нефриту. Масштабні дослідження неодноразово виявляли ренопротекторні переваги іНЗКТГ-2 у поєднанні з блокадою РААС – поточним стандартом лікування ХХН з протеїнурією. Пацієнти з аутоімунним гломерулонефритом часто мають стійку залишкову протеїнурію, попри максимізацію блокади РААС, оптимізацію артеріального тиску та уникнення інших нефротоксинів. Застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ВН зменшує активність захворювання, знижує середню добову дозу преднізону та добову протеїнурію. Виявлено серцево-ниркову користь і зниження частоти розвитку термінальної ХХН та серцевої недостатності у пацієнтів із СЧВ, які отримували іНЗКТГ-2. Особи, які приймали іНЗКТГ-2 (серед пацієнтів із СЧВ), мали значно нижчий ризик розвитку ВН, трансплантації нирки, серцевої недостатності та смертності від усіх причин.

Слід враховувати можливі побічні ефекти на тлі застосування іНЗКТГ-2, серед яких найчастішими є ІСП, що є особливо актуальним для пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію. Лікарі повинні бути обізнані щодо факторів ризику виникнення небажаних явищ на тлі лікування іНЗКТГ-2 та здійснювати належний моніторинг пацієнтів.

іНЗКТГ-2 доцільно призначати пацієнтам із легким або помірним зниженням ШКФ, особливо за наявності вираженої протеїнурії. Оптимально розпочинати терапію іНЗКТГ-2 після завершення початкового інтенсивного імуносупресивного лікування гломерулонефриту, на етапі переходу пацієнта до підтримувальних доз імуносупресантів та ГК.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Єгудіна Єлизавета Давидівна – Клініка сучасної ревматології, м. Київ; тел.: (099) 059-54-75. *E-mail:* elizavetaegudina@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8702-5638

Трипілка Світлана Анатоліївна – Медичний центр «Здоров'я», м. Харків. *E-mail:* svtripolka@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6630-9893

Information about the authors

Yehudina Yelyzaveta D. – Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv; tel.: (099) 059-54-75. *E-mail:* elizavetaegudina@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8702-5638

Trypilka Svitlana A. – Medical Center "Health", Kharkiv. *E-mail:* svtripolka@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6630-9893

ПОСИЛАННЯ

1. Uchida S, Kumagai T, Chang WX, Tamura Y, Shibata S. Time to target uric acid to retard chronic kidney disease progression. *Contrib Nephrol.* 2018;192:56-68. doi: 10.1159/000484279.
2. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020;80:1-11. doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.006.
3. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356-63. doi: 10.2337/dc17-1096.
4. Van Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuw-dorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney – From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(4):700-10. doi: 10.2215/CJN.06080616.
5. Zapf AM, Woodward OM. SGLT2 Inhibitors and Uric Acid Homeostasis. *Gout Urate Cryst Depos Dis.* 2024;2(2):157-72. doi: 10.3390/gucdd2020014.
6. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316(1):173-85. doi: 10.1152/ajprenal.00462.2018.
7. Packer M. Uric Acid Is a Biomarker of Oxidative Stress in the Failing Heart: Lessons Learned from Trials With Allopurinol and SGLT2 Inhibitors. *J Card Fail.* 2020;26(11):977-84. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.08.015.
8. Kim SR, Lee SG, Kim SH, Kim JH, Choi E, Cho W, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):2127. doi: 10.1038/s41467-020-15983-6.
9. Fralick M, Chen SK, Paterno E, Kim SC. Assessing the Risk for Gout With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;172(3):186-94. doi: 10.7326/M19-2610.
10. Chung MC, Hung PH, Hsiao PJ, Wu LY, Chang CH, Wu MJ, et al. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan. *JAMA Netw Open.* 2021;4(11):e2135353. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35353.
11. McCormick N, Yokose C, Wei J, Lu N, Wexler DJ, Aviña-Zubieta JA, et al. Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Recurrent Gout Flares and Gout-Primary Emergency Department Visits and Hospitalizations: A General Population Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2023;176(8):1067-80. doi: 10.7326/M23-0724.
12. Yokose C, Challener G, Jiang B, Zhou B, McCormick N, Tanikella S, et al. Serum urate change among gout patients treated with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors vs. sulfonylurea: A comparative effectiveness analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;66:152441. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152441.
13. Challener G, Ma KS, Kohler M, Yokose C, Yin J, McCormick N, et al. Impact of SGLT2i Initiation on the Need for Urate-Lowering Therapy and Colchicine Among Gout Patients with Type 2 Diabetes: Propensity-Score Matched, Active Comparator, New User Design Study [Internet]. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(9). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-sgl2i-initiation-on-the-need-for-urate-lowering-therapy-and-colchicine-among-gout-patients-with-type-2-diabetespropensity-score-matched-active-comparator-new-user-design-study/>.
14. McCormick N, Yokose C, Lu N, Wexler DJ, Aviña-Zubieta JA, De Vera MA, et al. Comparative effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for recurrent nephrolithiasis among patients with pre-existing nephrolithiasis or gout: target trial emulation studies. *BMJ.* 2024;387:e080035. doi: 10.1136/bmj-2024-080035.
15. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100(1):215-24. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.033.
16. Wang H, Li T, Sun F, Liu Z, Zhang D, Teng X, et al. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial. *RMD Open.* 2022;8(2):e002686. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002686.
17. Morales E, Galindo M. SGLT2 inhibitors in lupus nephropathy, a new therapeutic strategy for nephroprotection. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(9):1337-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222512.
18. Zhao XY, Li SS, He YX, Yan LJ, Lv F, Liang QM, et al. SGLT2 inhibitors alleviated podocyte damage in lupus nephritis by decreasing inflammation and enhancing autophagy. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1328-40. doi: 10.1136/ard-2023-224242.
19. Ma KS, Lo JE, Kyttaris VC, Tsokos GC, Costenbader KH. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Primary Prevention of Cardiovascular, Renal Events, and Safety Outcomes in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Comorbid Type 2 Diabetes: A Population-Based Target Trial Emulation. *Arthritis Rheumatol.* 2024. doi: 10.1002/art.43037.
20. Yen FS, Wang SI, Hsu CC, Hwu CM, Wei JC. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Nephritis Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2416578. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.16578.
21. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022;386(21):2024-34. doi: 10.1056/NEJMa2115011.
22. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148-58. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511.
23. Chang WT, Wu CC, Liao IC, Lin YW, Chen YC, Ho CH, et al. Dapagliflozin protects against doxorubicin-induced nephrotoxicity associated with nitric oxide pathway – A translational study. *Free Radic Biol Med.* 2023;208:103-11. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.08.013.
24. Abdollahi E, Keyhanfar F, Delbandi AA, Falak R, Hajimiresmaei SJ, Shafiei M. Dapagliflozin exerts anti-inflammatory effects via inhibition of LPS-induced TLR-4 overexpression and NF- κ B activation in human endothelial cells and differentiated macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2022;918:174715. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174715.
25. Jenkins BJ, Blagih J, Ponce-Garcia FM, Canavan M, Gudgeon N, Eastham S, et al. Canagliflozin impairs T cell effector function via metabolic suppression in autoimmunity. *Cell Metab.* 2023;35(7):1132-46.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2023.05.001.
26. Certo M, Niven J, Mauro C. Repurposing SGLT2 inhibitors for autoimmune diseases? YES, WE MAY! *Cell Chem Biol.* 2023;30:1009-11. doi: 10.1016/j.chembiol.2023.07.020.
27. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):7. doi: 10.1038/s41572-019-0141-9.
28. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10354):757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
29. Lao C, White D, Rabindranath K, Dantzic PV, Foxall D, Lawrenson R. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus in New Zealand: a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2023;63(6):1560-67. doi: 10.1093/rheumatology/kead427.
30. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(1):158-90. doi: 10.2337/dc23-S010.
31. Cortes S, Chambers S, Jerónimo A, Isenberg D. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus – analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. *Lupus.* 2008;17(11):977-80. doi: 10.1177/09612033080891539.
32. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10365):1788-801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
33. Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res.* 2021;18(2):14791641211011016. doi: 10.1177/14791641211011016.
34. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy.* 2017;37(2):187-94. doi: 10.1002/phar.1881.
35. Tang J, Ye L, Yan Q, Zhang X, Wang L. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Water and Sodium Metabolism. *Front Pharmacol.* 2022;13:800490. doi: 10.3389/fphar.2022.800490.
36. McNight M, Cutshall BT, Sakan S, Abu Al Homos N, Wells DA. Hydroxychloroquine-Induced Hypoglycemia in a Patient Without Diabetes. *J Pharm Pract.* 2024;37(5):1205-08. doi: 10.1177/08971900241228762.
37. Alba M, Xie J, Fung A, Desai M. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(8):1375-85. doi: 10.1080/03007995.2016.1174841.
38. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):44-51. doi: 10.1210/jc.2015-1860.
39. Khouri C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1531-4. doi: 10.1111/dom.13255.
40. To D, Bradshaw S, Lipson J. Case report of empagliflozin-induced cutaneous polyarteritis nodosa. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(5):516-8. doi: 10.1177/1203475418760457.
41. Stella M, Biassoni E, Fiorillo C, Grandis M, Mattioli F, Del Sette M. A case of anti-HMGCR myopathy triggered by sodium/glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *Neurol Sci.* 2022;43(7):4567-70. doi: 10.1007/s10072-022-06046-3.

Стаття надійшла до редакції 15.01.2025. – Дата першого рішення 20.01.2025. – Стаття подана до друку 26.02.2025

Анемія хронічного захворювання (Огляд літератури та клінічний випадок)

О. А. Карнабеда¹, Т. В. Єгорова², К. А. Хурдепа²

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

²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН», м. Київ

Стаття присвячена актуальній проблемі анемії хронічного захворювання (АХЗ) – другої за поширеністю форми анемії після залізодефіцитної. У статті розглянуто патогенетичні механізми розвитку АХЗ, серед яких дисбаланс у метаболізмі заліза, порушення продукції еритропоєтину, скорочення терміну життя еритроцитів та інфільтрація кісткового мозку злоякісними клітинами. Наведено клінічний випадок пацієнтки з ревматоїдним артритом, що ілюструє типову картину АХЗ, включно з мікроцитарною анемією з нормальним рівнем феритину. Обговорено основні діагностичні критерії, диференціальну діагностику АХЗ з іншими анеміями, а також сучасні підходи до лікування, спрямовані на корекцію основного захворювання та поліпшення стану пацієнтів.

Ключові слова: анемія, анемія хронічного захворювання, феритин, цитокіни.

Anemia of chronic disease (literature review and a clinical case)

О. А. Karnabeda, Т. В. Yehorova, К. А. Khurdepa

The article is devoted to the current problem of anemia of chronic disease (ACD) – the second most common form of anemia after iron deficiency. The article considers the pathogenetic mechanisms of ACD development, including imbalance in iron metabolism, disorders of erythropoietin production, shortened erythrocyte lifespan, and bone marrow infiltration by malignant cells. A clinical case of a patient with rheumatoid arthritis is presented, which is illustrated by a typical picture of ACD, including microcytic anemia with normal ferritin levels. The main diagnostic criteria, differential diagnosis of ACD with other anemias, as well as modern approaches to treatment aimed at correcting the underlying disease and improving the patient's condition are discussed.

Keywords: anemia, anemia of chronic disease, ferritin, cytokines.

Анемія хронічного захворювання (АХЗ) є другою за поширеністю формою анемії після залізодефіцитної та значною мірою впливає на якість життя пацієнтів із хронічними запальними, онкологічними та аутоімунними захворюваннями. Розвиток АХЗ пов'язаний із порушенням обміну заліза, дисбалансом продукції еритропоєтину та скороченням терміну життя еритроцитів, що робить її складним патологічним станом із багатьма механізмами. Попри значний прогрес у розумінні патогенезу та діагностики АХЗ, її лікування залишається складним завданням, оскільки головна терапія спрямована переважно на корекцію основного захворювання. Вивчення механізмів розвитку, діагностики та ефективних підходів до терапії АХЗ є ключовим аспектом для поліпшення клінічного ведення пацієнтів.

Мета дослідження: аналіз патогенетичних механізмів АХЗ, оцінювання діагностичних підходів та розгляд сучасних методів лікування з наведенням клінічного випадку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження базувалося на огляді наукових джерел різних років, включно із сучасними роботами 2023 р. та ключовими фундаментальними дослідженнями. Пошук літератури проводили у базах даних PubMed, Scopus, Medline із застосуванням ключових слів: «анемія хронічного захворювання», «патогенез анемії», «лі-

кування АХЗ». Для аналізу залучено клінічні настанови (NCCN, NICE, KDIGO), оригінальні дослідження, оглядові статті та метааналізи, які висвітлюють патогенез, діагностику та лікування АХЗ. Крім того, використано результати клінічного спостереження пацієнтки з ревматоїдним артритом із детальним аналізом лабораторних показників і підходів до лікування.

Методологія дослідження включала систематичний пошук літератури в міжнародних базах даних із відбором джерел за актуальністю та значущістю. Проведено аналіз статей, що висвітлюють механізми розвитку АХЗ, діагностичні критерії, сучасні підходи до терапії, зокрема вплив гепсидину та запалення на метаболізм заліза. Також виконано детальний аналіз лабораторних параметрів (гемоглобін, феритин, насичення трансферину залізом тощо) та опис клінічного випадку, що показує діагностичні й терапевтичні аспекти АХЗ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

АХЗ є найчастішою причиною анемії після залізодефіцитної анемії (ЗДА) та спостерігається при злоякісних новоутвореннях, хронічній інфекції, аутоімунних захворюваннях, що вказує на різноманітність патогенетичних шляхів, які можуть призвести до АХЗ [2, 15, 17, 27, 28]. У табл. 1 наведені основні захворювання, при яких виявляється АХЗ [2, 15, 23].

Таблиця 1
Захворювання, при яких виявляють АХЗ [2]

Захворювання	Поширеність, %
Інфекційні (гострі та хронічні вірусні інфекції, включно з ВІЛ-інфекцією, бактеріальними, паразитарними, грибковими)	18–95
Онкологічні (гематологічні та солідні пухлини)	30–77
Аутоімунні (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак і захворювання сполучної тканини, васкуліт, саркоїдоз, запальні захворювання кишківника)	25–50
Хронічні хвороби нирок та запалення	25–30
Анемія після трансплантації органів та реакція трансплантат проти хазяїна	8–70

Патогенетичні механізми АХЗ при різних захворюваннях відрізняються, оскільки кожен зі шляхів значною мірою залежить від етіологічної причини [2, 15]. Отже, існує декілька механізмів, які впливають на розвиток АХЗ.

Порушення регуляції обміну заліза ретикулоендотеліальною системою [2]

Інфекції, зловласні клітини й аутоімунні процеси викликають активацію CD3 Т-лімфоцитів і макрофагів, які вивільняють ряд цитокінів – IFN- γ (з Т-клітин), TNF- α , IL-1 і -6 (з моноцитів) [2, 8, 18, 19], що спонукають клітини печінки вивільняти гепсидин [15, 20, 21]. Гепсидин посилює розпад феропортину, що призводить до блокади всмоктування заліза через дванадцятипалу кишку [2, 15, 20, 24] та пригнічує експорт заліза з макрофагів. Унаслідок цього обмежується доступність заліза для попередників еритропоезу, що призводить до функціональної недостатності заліза з акумуляцією його у макрофагах.

Окрім того, такі цитокіни, як IL-6 та IFN- γ , посилюють експресію транспортера двовалентного металу (DMT-1), який є трансмембранним білком, що бере участь у поглинанні заліза макрофагами, і, як наслідок, залізо затримується в макрофагах і стає недоступним для еритропоезу також [2, 5, 15].

IL-1 β посередньо збільшує синтез феритину без одночасного підвищення експресії рецептора до трансферину, що зумовлює недостатній транспорт заліза до клітин, у результаті чого знижується синтез гемоглобіну [2, 15].

Отже, порушення обміну заліза при АХЗ призводить до виникнення гіпохромної мікроцитарної картини еритроцитів у периферичній крові пацієнтів, подібної до тієї, що спостерігається при дефіциті заліза [2, 5, 15].

Розлади продукції еритропоетину

У дослідженні D. S. Raj (2009) доведено, що зниження відповіді на еритропоедин виникає у чверті пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, що потребує використання вищих доз еритропоедину при корекції анемії [2, 24].

Ряд цитокінів (IFN- γ , IL1- β та -1 α , TNF- α) і бактеріальні ліпополісахариди індукують утворення оксиду азоту та вільних радикалів кисню, які безпосередньо пригнічують продукцію еритропоедину *in vitro* та пошкоджують клітини, що продукують еритропоедин у кістковому мозку [2, 14, 18, 21].

Крім того, при АХЗ розвивається резистентність еритроїдних попередників до еритропоедину, зумовлена виділенням із клітин факторів, що знижують відповідь на ендогенний і екзогенний еритропоедин. Деякі запальні білки, а також запальний цитокін, особливо IL-6, були пов'язані з ослабленою відповіддю на еритропоедин [2, 15].

Скорочення часу життя еритроцитів [2]

При запальних процесах деякі цитокіни, зокрема TNF- α , IFN- γ , IL1- β та -1 α , сприяють утворенню оксиду азоту та вільних радикалів кисню, що індукують апоптоз попередників еритроцитів та прискорене руйнування еритроцитів, що призводить до підвищеної швидкості еритрофагоцитозу (60–90 діб замість 120–140) [2, 15, 30].

Деякі дослідники на тваринах показали, що сублетальні дози TNF- α можуть викликати фагоцитоз еритроцитів макрофагами.

Інфільтрація кісткового мозку

Інфільтрація кісткового мозку зловласними клітинами відбувається з часом у більшості видів раку, що призводить до заміщення нормального кровотворення та руйнування мікрооточення кісткового мозку. Однак у деяких випадках при зловласних новоутвореннях спостерігається значна анемія за відсутності мієлокарцинозу або дефіциту речовин, що необхідні для еритропоезу. Це означає, що інші патогенетичні шляхи можуть бути залучені в патогенетичних процесах, які призводять до анемії в разі онкологічних хвороб. Пухлини спричиняють секрецію циклооксигенази-2, а також фактора росту ендотелію судин, гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулювального фактора, IL-6 і TNF- α , які призводять до ракової кахексії та анемії [2, 19, 30].

У табл. 2 наведено основні патогенетичні причини пухлиноасоційованої анемії [1, 2, 30].

Таблиця 2
Основні причини анемії, пов'язані безпосередньо з пухлиною [9, 11]

Причини
Укорочення терміну життя еритроцитів від 60 до 90 діб
Метастатичне ураження кісткового мозку зловласними клітинами та заміщення еритроїдного ростка кровотворення
Супресія ранніх еритроїдних клітин-попередників цитокінами, що виробляються зловласними клітинами
Неадекватна продукція еритропоедину
Порушення утилізації заліза кістковим мозком
Аутоімунний гемоліз

Діагностика та диференціальна діагностика АХЗ

Початкове оцінювання причини анемії включає обов'язково збір анамнезу захворювання [2, 9], а також загальні дослідження для виключення інших причин анемії. Необхідно провести дослідження морфології мазка периферичної крові та, за потреби, кісткового мозку (ознаки дизеритропоезу), підрахунок ретикулоцитів, аналіз калу (гемоглобін і трансферин), визначення білірубину та лактатдегідрогенази в сироватці крові, оцінювання функції нирок тощо. Важливими аспектами в діагностиці АХЗ є диференціація його від ЗДА та інших причин гіпохромної, мікроцитарної анемії (табл. 3) [9].

Основні лабораторні критерії діагностики АХЗ такі:

- нормохромна, нормоцитарна анемія (рідко – гіпохромна, мікроцитарна);
- знижена концентрація сироваткового заліза;
- знижене насичення трансферину залізом;
- концентрація феритину підвищена чи нормальна;
- відношення концентрації розчинних рецепторів трансферину (sTFR, мг/л) до логарифма концентрації феритину (мг/л) < 1.

У табл. 4 включені критерії диференціальної діагностики АХЗ та ЗДА [2, 9, 15].

У табл. 5 наведено рекомендації щодо анемії хронічних захворювань та диференціації із ЗДА [2]. Усі рекомендації передбачають вимірювання концентрації феритину, а переважна більшість також акцентує на необхідності оцінювання відсотка насичення трансферину залізом.

Таблиця 3

Лабораторні параметри, необхідні для оцінювання та диференціальної діагностики АХЗ з іншими анеміями

Показники	Межі норми в дорослих
Гемоглобін, г/л	120–160
Гематокрит, %	35,5–45,5
Середній об'єм еритроцитів (Mean corpuscular volume – MCV), фемтолітрів (фл)	80–99
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті (Mean corpuscular hemoglobin – MCH), пікограм (пг)	27–33,5
Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (Mean corpuscular hemoglobin concentration – MCHC), г/л	315–360
Розподілення еритроцитів за об'ємом (Red cell distribution width – RDW), %	11,5–14,7
Ретикулоцити, %	0,2–1,0
Феритин, нг/мл	12–150
Залізо сироватки, мкмоль/л	11,6–31,3 (чоловіки) 9,0–30,4 (жінки)
Залізовв'язувальна здатність сироватки, мкмоль/л	45–72
Насичення трансферину, %	20–50
Проба Кумбса	Негативна
Вітамін В12, пг/мл	200–900
Фолієва кислота, нг/мл	> 5

Клінічний випадок

Жінка М. віком 45 років звернулася до лікаря зі скаргами на загальну слабкість, задишку та серцебиття під час фізичного навантаження. При детальнішому зборі анамнезу пацієнтка відмічала вранішню скутість суглобів кистей рук. З анамнезу життя: приймає оральні контрацептиви, не вживає алкоголь, не курить. Менструації в нормі та регулярні. Має доньку 15 років. Туберкульоз, гепатит В та С заперечує. Трансфузій еритроцитарної маси та компонентів крові не було. Спадкових захворювань не відмічає.

Під час об'єктивного обстеження вага стабільна. Температура тіла 37 °С, зап'ястя кистей рук набряклі та еритематозні. Пацієнтка була проконсультована ревматологом, і на основі проведених досліджень встановлено діагноз ревматоїдний артрит.

Результат загального аналізу крові пацієнтки подано в табл. 6.

Як видно з наведених вище результатів, у пацієнтки М. наявні ознаки мікроцитарної анемії (гемоглобін – 101 г/л, MCV – 74 фл, MCH – 28,8 пг), збільшення ШОЕ (45 мм/год) та нормальний рівень RDW (14,1%), що відповідає критеріям АХЗ (див. табл. 4). Варто відзначити, що RDW не змінюється при β-таласемії, АХЗ, серпоподібній анемії, гострій крововтраті, апластичній анемії та сфероцитозі [2, 9]. Рівень креатиніну та аналіз сечі – у нормі.

Дані обміну заліза (табл. 7) підтверджують АХЗ: феритин – 550 нг/мл (у межах норми або підвищений), сироваткове залізо – 22 мкмоль/л (норма), насичення трансферину залізом – 33% (норма). Відсутність дефіциту заліза виключає ЗДА.

Як видно з наведених даних, у пацієнтки встановлено анемію хронічного захворювання. Відповідно до рекомендацій (див. табл. 5) дефіцит заліза малоймовірний. Основним є призначення лікування щодо основного захворювання, що може включати терапію із застосуванням глюкокортикоїдів, нестероїдних протизапальних препаратів, базисної терапії метотрексатом.

Таблиця 4

Критерії диференціальної діагностики АХЗ та ЗДА

Показники	ЗДА	АХЗ
MCV	Зниження	Зниження або норма
MCHC	Зниження	Зниження або норма
Ретикулоцити	Зниження або норма	Зниження
Сироваткове залізо	Зниження	Зниження
Феритин	Зниження	Збільшення
Насичення трансферину залізом	Зниження	Збільшення
Розчинні рецептори трансферину	Збільшення	Норма
Відношення концентрації sTFR (мг/л) до логарифма концентрації феритину	> 2	< 1

Рекомендації щодо визначення дефіциту заліза у загальній популяції та при хронічних захворюваннях

Професійна асоціація	Походження	Рік	Стани	Порогові значення для діагностики залізодефіциту		
				Феритин сироватки, мкг/л	Насичення трансферину залізом, %	Додаткові біомаркери
Загальна популяція:						
BOOZ [29]	Міжнародна	2020	Залізодефіцит у: Новонароджених та дітей віком < 5 років	< 12	–	Розчинний рецептор трансферину, СРБ
			З інфекцією/запаленням	< 30	–	–
			Дітей віком > 5 років, підлітків, дорослих, людей похилого віку (> 60 років)	< 15	–	–
			З інфекцією/запаленням	< 70	–	–
			Вагітних (лише для І триместру)	< 15	–	–
AAFP [26]	Американська	2013	ЗДА	< 30	–	Низький рівень сироваткового заліза, низька сатурація трансферину залізом, висока здатність сироватки зв'язування заліза
			З інфекцією/запаленням	< 50	–	–
BCG [3]	Британська	2019	Залізодефіцит у дітей	< 12	Додатково < 20	Сироваткове залізо, сатурація трансферину залізом, здатність сироватки зв'язування заліза
			Можливий залізодефіцит	12–20	–	–
			Залізодефіцит у дорослих	< 15	–	–
			Ймовірний залізодефіцит	15–30	–	–
			Малоймовірний залізодефіцит	> 30	–	–
			або з хронічним запальним захворюванням	> 70–100	–	–
			або у старших пацієнтів	> 50	–	–
Хронічна серцева недостатність						
ACCF/ANA [31]	Американська	2017	Абсолютний дефіцит заліза	< 100	–	–
			Функціональний дефіцит заліза	100–300	I < 20	–
ESC [16]	Європейська	2021	Абсолютний дефіцит заліза	< 100	I < 20	Розчинний рецептор трансферину
			Функціональний дефіцит заліза	100–299	I < 20	–
ХХН						
KDIGO [7]	Міжнародна	2012	Лише ЗДА	–	–	–
			Недіалізована/гемодіалізована ХХН + ЗДА	≤ 500	≤ 30	–
			ХХН у дітей + ЗДА	≤ 100	≤ 20	–
			Тяжкий залізодефіцит	≤ 30	–	–
KDOQI [13]	Американська	2013	Лише ЗДА	–	–	–
ERBP [4]	Європейська	2013	Залізодефіцит / ЗДА (абсолютний залізодефіцит)	< 100	< 20	–
UK NICE [22]	Британська	2021	Лише ЗДА	< 100	< 20	Маркери еритроцитів: % гіпохромних еритроцитів > 6%; гемоглобіновмісні ретикулоцити < 29 пг
JSDT [35]	Японська	2017	Гемодіалізна ХХН + залізодефіцит	≤ 100	≤ 20	–

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Професійна асоціація	Походження	Рік	Стани	Порогові значення для діагностики залізодефіциту		
				Феритин сироватки, мкг/л	Насичення трансферину залізом, %	Додаткові біомаркери
Запальні захворювання кишківника						
ECCO [6]	Європейська	2015	Залізодефіцит / ЗДА (неактивне захворювання без запалення)	< 30	–	Аналізи для диференціювання ЗДА та АХЗ: розчинний рецептор трансферину, розчинний рецептор трансферин-феритиновий індекс
			ЗДА та АХЗ	30–100	та/чи < 20	–
			Функціональний дефіцит заліза та АХЗ	> 100	та < 20	–
BCG [25]	Британська	2021	Залізодефіцит / ЗДА	< 15	–	Розчинний рецептор трансферину (у здорових пацієнтів), розчинний рецептор трансферин-феритиновий індекс, гемоглобіновмісні ретикулоцити, % гіпохромних еритроцитів (при хронічному захворюванні та/або підвищених ШОЕ, СРБ)
			Функціональний дефіцит заліза	≥ 100	< 20	
Онкологія						
NCCN [10]	Американська	2021	Залізодефіцит / ЗДА (абсолютний залізодефіцит)	< 30	та < 20	–
			Функціональний залізодефіцит (часто при прийманні еритропоетин-стимулювальних агентів)	30–500	та < 20	–
			Можливий залізодефіцит	> 500–800	та < 50	–
ESMO [1]	Європейська	2018	Залізодефіцит / ЗДА (абсолютний дефіцит заліза)	< 30–100	та < 20	Абсолютний залізодефіцит: розчинний рецептор трансферину, цинк протопорфірин
			Функціональний дефіцит заліза	> 100	та < 20	Абсолютний залізодефіцит і функціональний: % гіпохромних еритроцитів > 5, гемоглобіновмісні ретикулоцити < 28 пг, СРБ
DGHO [11]	Німецька	2022	Залізодефіцит / ЗДА (абсолютний залізодефіцит)	< 30–100	< 20	Розчинний рецептор трансферину
			Функціональний імунodefіцит	100–800	та <20	> 0,76–1,76 мг/л (тест Берінга), розчинний рецептор трансферин-феритиновий індекс > 0,2–3,7 (чоловіки), > 0,6–3,8 (жінки) (тест Роше), цинк протопорфірин > 80 мкмоль/моль, % гіпохромних еритроцитів > 10, гемоглобіновмісні ретикулоцити < 26 пг, СРБ

Примітки: ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; СРБ – С-реактивний білок, ХХН – хронічна хвороба нирок.

Таблиця 6

Результати загального аналізу крові пацієнтки М.

Досліджувані компоненти		Результати	Норма (в одиницях СІ)
Гемоглобін, г/л	Ч	—	130,0–160,0
	Ж	101	120,0–140,0
Еритроцити, Т/л	Ч	—	4,0–5,0
	Ж	3,0	3,9–4,7
Гематокрит, %		30,9	35,5–45,5
MCV, фл		74	80–99
MCH, пг		28,8	27–33,5
MCHC, г/л		326	315–360
RDW, %		14,1	11,5–14,7
Ретикулоцити, %		0,5	0,2–1,0
Тромбоцити, г/л		350	180,0–320,0
Лейкоцити, г/л		8,0	4,0–9,0
ШОЕ, мм/год	Ч		1–10
	Ж	45	2–15
Нейтрофіли, %	Мієлоцити	0	–
	Юні	0	–
	Паличкоядерні	3	1,0–6,0
	Сегментоядерні	69	47,0–72,0
Еозинофіли, %		1	0,5–5,0
Базофіли, %		0	0–1,0
Лімфоцити, %		24	19,0–37,0
Моноцити, %		3	3,0–11,0
Плазматичні клітини		0	–

Моніторинг АХЗ у пацієнтки буде проводитися на трьох основних етапах. Протягом перших 3 міс. здійснюватимуть щомісячний контроль лабораторних показників, зокрема рівня гемоглобіну, феритину, насичення трансферину залізом, ШОЕ та СРБ, а також оцінювання рівня ретикулоцитів. На етапі стабілізації (3–6 міс.) частота досліджень знижується до кожних 6–8 тиж., з акцентом на стабільність гемопоезу та ефективність лікування основного захворювання. У довгостроковій перспективі (після 6 міс.) контроль здійснюють кожні 3–6 міс. для оцінювання тривалості ремісії, підтримання нормальних рівнів гемоглобіну та заліза, а також своєчасного виявлення можливих змін, які потребують корекції терапії щодо основного захворювання.

Найважливішим у лікуванні АХЗ є терапія основного захворювання.

Переливання еритроцитарної маси проводять лише за абсолютних показань. Окрім того, ВООЗ відзначає щорічне скорочення кількості донорів на 10–15% у всіх країнах, у зв'язку з чим рекомендує максимально регламентовано використовувати препарати крові (табл. 8) [2, 9].

Таблиця 7

Дані обміну заліза у пацієнтки М.

Показник	Результати	Норма
Феритин, нг/мл	550	12–150
Залізо сироватки, мкмоль/л	22	12–25 (жінки) 13–30 (чоловіки)
Залізов'язувальна здатність сироватки, мкмоль/л	65,4	30–85
Насичення трансферину, %	33	16–50

Таблиця 8

Критерії для призначення гемокомпонентної терапії

Гостра крововтрата > 15% від розрахункового об'єму крові
Гостра крововтрата < 15% від розрахункового об'єму крові, але з ознаками гіпоксії
Гемоглобін у пацієнтів перед операцією < 80 г/л, коли очікується крововтрата під час операції
Рівень гемоглобіну < 80 г/л

Переливання крові залишається важливим короточасним варіантом лікування, зокрема в осіб із тяжкою анемією (гемоглобін < 65 г/л), особливо коли анемія пов'язана із захворюваннями серця в стадії декомпенсації. Однак тривале використання переливання еритроцитів крові пов'язано зі збільшенням смертності, переважно через перевантаження залізом та імунною активацією антигенів HLA у пацієнтів [2, 12].

Також слід уникати рутинного призначення препаратів заліза в пацієнтів з АХЗ без дефіциту заліза. Препарати заліза неефективні, особливо пероральні форми, враховуючи патогенез такої анемії. Препарати заліза необхідно призначати особам, в яких АХЗ супроводжується дефіцитом заліза, а також у разі підвищеної потреби в залізі. Більшість авторів віддають перевагу застосуванню у пацієнтів з АХЗ препаратів заліза для внутрішньовенного введення, враховуючи механізм АХЗ.

Еритропоетини схвалені Управлінням із контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США для лікування АХЗ унаслідок раку або на тлі протипухлинної хіміотерапії, а також у пацієнтів із ХХН та ВІЛ-інфекцією [2, 23].

Враховуючи важливість проблеми АХЗ, ведуться дослідження нових напрямків лікування, зокрема пряме пригнічення активності гепсидину антитілами та застосування антитіл до рецептора IL-6 [2].

ВИСНОВКИ

АХЗ потребує подальшого вивчення та розробки лікувальних підходів, які впливатимуть на патогенетичні механізми розвитку й забезпечуватимуть більш ефективну корекцію анемічного синдрому. З огляду на складний патогенез АХЗ, важливим є комплексний підхід до її діагностики, що включає ретельне дослідження рівня феритину, насичення трансферину залізом, сироваткового заліза та інших лабораторних маркерів.

Це дає змогу своєчасно виявити захворювання та відрізнити його від інших форм анемії, зокрема залізодефіцитної. Лікування АХЗ має базуватися на терапії основного захворювання, яке спричиняє розвиток анемії, а також на застосуванні індивідуальних схем корекції рівня гемоглобіну. Використання еритропоетин-стимулювальних агентів та парентерального введення заліза у випадках комбінованої анемії демонструє ефективність у певних групах пацієнтів, особливо в разі ХХН, онкопатологій та ревматичних захворювань. Попри наявні методи лікування, досі

відсутня універсальна терапевтична стратегія, яка б дозволила повністю усунути прояви АХЗ. Тому перспективними напрямками досліджень залишаються вивчення регуляції метаболізму заліза, впливу гепсидину та прозапальних цитокінів, а також розробка нових препаратів, які дозволять ефективніше контролювати анемію при хронічних захворюваннях. Розвиток інноваційних методів терапії та удосконалення наявних підходів дадуть змогу поліпшити якість життя пацієнтів, знизити ризик ускладнень та підвищити ефективність лікування АХЗ у майбутньому.

Відомості про авторів

Карнабеда Оксана Андріївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* oksanakarnabeo@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-4696-0301

Єгорова Тетяна Василівна – ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ. *E-mail:* taniashakura7@gmail.com

ORCID: 0009-0008-8064-7483

Хурдепа Катерина Анатоліївна – ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», м. Київ. *E-mail:* khurdepa.katerina@gmail.com

ORCID: 0009-0002-0703-8602

Information about the authors

Karnabeda Oksana A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* oksanakarnabeo@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-4696-0301

Yehorova Tetiana V. – SI “National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* taniashakura7@gmail.com

ORCID: 0009-0008-8064-7483

Khurdepa Kateryna A. – SI “National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* khurdepa.katerina@gmail.com

ORCID: 0009-0002-0703-8602

ПОСИЛАННЯ

- Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(4):iv96-iv110. doi: 10.1093/annonc/mdx758.
- Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract.* 2017;26(1):1-9. doi: 10.1159/000452104.
- BCGuidelines.ca. Iron Deficiency – Diagnosis and Management [Internet]. British Columbia; 2019. Available from: <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/iron-deficiency.pdf>.
- De Lurdes Agostinho Cabrita A, Pinho A, Malho A, Morgado E, Faisca M, Carrasqueira H, et al. Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(3):835-40. doi: 10.1007/s11255-010-9805-9.
- De Lima GA, Mazzali M, Gentil AF, Plotegher L, Grotto HZ. Anemia in chronic renal disease: evaluation of inflammatory activity on erythropoiesis and iron metabolism in patients not submitted to dialysis treatment. *Clin Lab.* 2012;58(7-8):695-704.
- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
- Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide) line(s). *Kidney Int.* 2012;82(9):952-60. doi: 10.1038/ki.2012.270.
- Gifford GE, Duckworth DH. Introduction to TNF and related lymphokines. *Biotherapy.* 1991;3(2):103-11. doi: 10.1007/BF02172082.
- Gaidukova SM, Vygovskaya YA, Tretiyak NM. Hematology and Transfusiology. Kyiv: VPC “Three Dots”; 2001. 752 p.
- Griffiths EA, Roy V, Alwan L, Bachashvili K, Baird J, Cool R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(5):436-42. doi: 10.6004/jncn.2022.0026.
- Hastka J, Metzgeroth G, Gattermann N. Onkopedia Leitlinien. Eisenmangel und Eisenmangelanämie [Internet]. Berlin; 2022. 34 p. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanemieguideline/html/index.html>.
- Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Lambert ND, Pankratz VS, Poland GA. Genome-wide SNP associations with rubella-specific cytokine responses in measles-mumps-rubella vaccine recipients. *Immunogenetics.* 2014;66(7-8):493-9. doi: 10.1007/s00251-014-0776-3.
- Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(5):849-59. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.008.
- Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, Walker RG, Wheeler DC, Eckardt KU, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2008;74(10):1237-40. doi: 10.1038/ki.2008.299.
- Rohr M, Brandenburg V, Brunner-La Rocca HP. How to diagnose iron deficiency in chronic disease: A review of current methods and potential marker for the outcome. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):15. doi: 10.1186/s40001-022-00922-6.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Means RT Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep.* 2003;2(2):116-21.
- Moldawer LL, Marano MA, Wei H, Fong Y, Silen ML, Kuo G, et al. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J.* 1989;3(5):1637-43. doi: 10.1096/fasebj.3.5.2784116.
- McCranor BJ, Kim MJ, Cruz NM, Xue QL, Berger AE, Walston JD, et al. Interleukin-6 directly impairs the erythroid development of human TF-1 erythroleukemic cells. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;52(2-3):126-33. doi: 10.1016/j.bcmd.2013.09.004.
- Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101(7):2461-3. doi: 10.1182/blood-2002-10-3235.
- Nazemian F, Karimi G, Moatamedi M, Charkazi S, Shamsara J, Mohammadpour AH. Effect of silymarin administration on TNF- α serum concentration in peritoneal dialysis patients. *Phytother Res.* 2010;24(11):1654-7. doi: 10.1002/ptr.3175.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney

- disease: assessment and management. NICE guideline (NG203) [Internet]. NICE; 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>.
23. Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):12-7. doi: 10.1016/j.ejim.2013.07.011.
24. Raj DS. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(5):382-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.006.
25. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut.* 2021;70(11):2030-51. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325210.
26. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2013;87(2):98-104.
27. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev.* 2002;16(2):87-96. doi: 10.1054/blre.2002.0193.
28. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-23. doi: 10.1056/NEJMra041809.
29. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 82 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.
30. Xu X, Jiang M, Zhang Y, Bi Y, Han M. Celecoxib attenuates cachectic events in mice by modulating the expression of vascular endothelial growth factor. *Mol Med Rep.* 2015;11(1):289-94. doi: 10.3892/mmr.2014.2730.
31. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
32. Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, Masakane I, Saito K, Nangaku M, et al. 2015 Japanese Society for dialysis therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Renal Replacement Ther.* 2017;3(1):36. doi: 10.1186/s41100-017-0114-y.

Стаття надійшла до редакції 19.02.2025. – Дата першого рішення 24.02.2025. – Стаття подана до друку 02.03.2025

Особливості терапії інтерстиціального захворювання легень у пацієнтів із ревматоїдним артритом: від загальновідомих препаратів до пошуків нових підходів до терапії (Огляд літератури)

А. П. Стахова¹, О. М. Кармазіна¹, Я. О. Кармазін²

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

²Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Мета дослідження: аналіз ефективності та безпечності немедикаментозної та медикаментозної терапії інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ) у пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) та перспективи застосування нових препаратів.

Матеріали та методи. З метою досягнення поставленого завдання здійснено поглиблений аналіз наукових статей за тематикою лікування пацієнтів із РА-ІЗЛ в журналах, що індексуються в базах даних Web of Science, Google Scholar, SCOPUS, MEDLINE, UpToDate, ResearchGate.

Пошук у науково-метричних базах був проведений за ключовими словами: “Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease”, “Pathogenesis”, “Treatment”, “DMARD”, “Biologic agents”, “Anti-fibrotics”, “Methotrexate”, “Glucocorticoids”, “Azathioprine”, “Mycophenolate Mofetil”, “Leflunomide”, “Sulfasalazine”, “Cyclophosphamide”, “Anti-TNF agents”, “Rituximab”, “Abatacept”, “Tacrolimus”, “Janus kinase inhibitors”, “Pirfenidone”, “Phosphodiesterase 4 inhibitors”.

Результати. РА – це хронічне системне запальне захворювання, що типово характеризується симетричним ерозивним поліартритом і різноманітними позасуглобовими проявами, включно з ІЗЛ. Лікування ІЗЛ сьогодні є викликом у зв'язку з високим інфекційним ризиком і можливою легеневою ятрогенною токсичністю деяких препаратів, а також відсутністю проведених рандомізованих клінічних досліджень. Поширеність РА в європейській популяції становить 0,5–1%, серед яких сукупна частота РА-ІЗЛ сягає 18,7%. Десятирічна смертність від РА-ІЗЛ може становити 60,1%, що спонукає дослідників шукати нові підходи до лікування цієї патології, аналізуючи традиційні протизапальні препарати та нові засоби з антифібротичним ефектом. У цьому огляді літератури висвітлено поточний рівень знань щодо генетичних детермінантів розвитку та патогенезу РА-ІЗЛ, а також можливі патогенетично обґрунтовані шляхи його лікування. Систематичних рандомізованих досліджень щодо лікування зазначеної патології все ще не було проведено, попри наявність досить суперечливих даних щодо впливу препаратів першої лінії терапії РА на перебіг РА-ІЗЛ. У цій оглядовій статті визначено немедикаментозні шляхи терапії, а також проаналізовано ефективність та безпечність різних фармакологічних препаратів для лікування РА, включно з глюкокортикоїдами (ГК), синтетичними хворобомодифікуючими протиревматичними (DMARD) та біологічними препаратами, а також деякими новими засобами з антифібротичною дією.

Висновки. Менеджмент РА-ІЗЛ є складним і комплексним процесом, що включає немедикаментозну та медикаментозну стратегії лікування. У цій оглядовій статті наведено сучасні дані щодо ведення хворих із РА-ІЗЛ та підходів до фармакологічної терапії. До немедикаментозного лікування належать дихальна реабілітація, психосоціальна підтримка, а також вакцинація проти пневмокока та грипу. Ефективними та безпечними при лікуванні РА-ІЗЛ можуть бути ГК, мікофенолату мофетил, абатацепт та інгібітори янус-кінази, а лефлуномід, сульфасалазин і циклофосфамід є протипоказаними при лікуванні хворих із РА-ІЗЛ. Перспективними, проте недостатньо дослідженими є ритуксимаб, пірфенідон та інгібітори фосфодіестерази-4.

Ключові слова: антифібротичні препарати, глюкокортикоїди, DMARD, імунобіологічні препарати, інтерстиціальне захворювання легень, ревматоїдний артрит.

Peculiarities of therapy of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: from well-known drugs to the search for new approaches to therapy (Literature review)

A. P. Stakhova, O. M. Karmazina, Ya. O. Karmazin

The objective: to analyze the effectiveness and safety of non-drug and drug therapy of interstitial lung disease (ILD) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and the prospects for the use of new drugs.

Materials and methods. In order to achieve the task, an in-depth analysis of scientific articles on the treatment of patients with RA-ILD in journals which are indexed in the Web of Science, Google Scholar, SCOPUS, MEDLINE, UpToDate, ResearchGate databases was carried out.

The search in scientometric databases was conducted using the following keywords: “Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease”, “Pathogenesis”, “Treatment”, “DMARD”, “Biologic agents”, “Anti-fibrotics”, “Methotrexate”, “Glucocorticoids”, “Azathioprine”, “Mycophenolate Mofetil”, “Leflunomide”, “Sulfasalazine”, “Cyclophosphamide”, “Anti-TNF agents”, “Rituximab”, “Abatacept”, “Tacrolimus”, “Janus kinase inhibitors”, “Pirfenidone”, “Phosphodiesterase 4 inhibitors”.

Results. RA is a chronic systemic inflammatory disease typically characterized by symmetrical erosive polyarthritis and a variety of extra-articular manifestations, including ILD. The treatment of ILD is currently challenging due to the high infectious risk and possible pulmonary iatrogenic toxicity of some drugs, as well as the lack of randomized clinical trials. The prevalence of RA in the European population is 0.5–1%, with the cumulative incidence of RA-ILD estimated at 18.7%. The 10-year mortality rate for RA-ILD can be as high as 60.1%, prompting researchers to determine the new approaches to the treatment of this pathology, analyzing traditional anti-inflammatory drugs and new agents with antifibrotic effects. This review of the literature highlights the current state of knowledge regarding the genetic determinants of the development and pathogenesis of RA-ILD, as well as possible pathogenetically based approaches to its treatment. Systematic randomized trials on the treatment of this pathology have not yet been conducted, despite the rather contradictory data on the impact of first-line RA therapy drugs on the course of RA-ILD. This review article identifies non-drug treatment options and analyzes the efficacy and safety of various pharmacological drugs for the treatment of RA, including glucocorticoids (GCs), synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biologics, as well as some new drugs with antifibrotic effects.

Conclusions. The management of RA-ILD is a complex and comprehensive process that includes non-drug and drug treatment strategies. This review article provides current information on the management of patients with RA-ILD and approaches to pharmacological therapy. Non-pharmacological treatments include respiratory rehabilitation, psychosocial support, and pneumococcal and influenza vaccination. GCs, mycophenolate mofetil, abatacept, and Janus kinase inhibitors may be effective and safe in the treatment of RA-ILD, while leflunomide, sulfasalazine, and cyclophosphamide are contraindicated in the treatment of patients with RA-ILD. Rituximab, pirfenidone, and phosphodiesterase 4 inhibitors are promising but understudied.

Keywords: antifibrotic drugs, glucocorticoids, DMARDs, immunobiological therapy, interstitial lung disease, rheumatoid arthritis.

Ревматоїдний артрит (РА) – аутоімунне захворювання, візитівкою якого є прогресуюче аутоімунно-запальне ураження всіх структур суглобів, що за відсутності базисної терапії або у разі неефективності призначеного лікування призводить до тяжких ерозивних суглобів, їх підвивихів, вивихів, анкілозів та втрати функціональної активності пацієнтів [1]. У світі частота РА коливається, причому більша його поширеність спостерігається в індустріально розвинених країнах [2]. На сьогодні в Європі та Північній Америці частота РА становить 0,5–1%, причому на тлі зниження тяжкості РА починає змінюватися серологічна картина цієї патології – знижується поширеність серопозитивного варіанта РА та збільшується серонегативного ($p < 0,001$) [2, 3].

РА може уражати будь-які структури органів дихання, починаючи від дихальних шляхів малого та великого калібру (крикоаритеноїдит, констриктивний або фолікулярний бронхіоліт і бронхоектатична хвороба), залучати в патологічний процес паренхіму легень у вигляді інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ) та ревматоїдних вузликів, поширюватися на плевру (плеврит та/або випіт) і закінчуватися ураженням судинної системи легень (васкуліт і легенева гіпертензія) [4]. Найчастішими ураженнями органів дихання є РА-ІЗЛ та плевральний випіт / плеврит [5]. Симптоми ураження легень зазвичай виникають після суглобових маніфестацій протягом перших 5–17 років при активному перебігу РА, але у 10–20% випадків легеневі ураження можуть з'являтися ще до появи перших артикулярних симптомів [6, 7]. Можливість вчасно запідозрити та діагностувати ураження легень при РА, особливо РА-ІЗЛ, дозволить запобігти тяжким наслідкам, адже вони пов'язані з високими рівнями захворюваності та смертності пацієнтів. Ураження дихальної системи у структурі смертності пацієнтів із РА становить 30–40% [8]. РА-ІЗЛ є найпоширенішим легеневим проявом РА та після проведення комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТвр) може виявлятися у 18,7% пацієнтів з РА [9, 10]. Попри те що клінічно значущим РА-ІЗЛ є лише у 10% випадків, смертність від нього протягом 1 року становить 13,9%, 5 років – 39,0% і 10 років – 60,1% [9]. До факторів ризику РА-ІЗЛ належать чоловіча стать, старший вік,

куріння в анамнезі, супутні захворювання дихальної системи, довша тривалість РА, старший вік дебюту РА, серопозитивний варіант РА як за ревматоїдним фактором (РФ), так і за антитілами до циклічного цитрулінового пептиду (anti-CCP), помірна та висока клініко-лабораторна активність (високе значення швидкості осідання еритроцитів та значення індексу активності РА DAS28 $\geq 3,2$ бала) і використання глюкокортикоїдів (ГК) чи лефлуноміду (LEF), а захисним фактором є використання біологічних препаратів [10].

Розвиток РА залежить від генетичної схильності та наявності факторів, які запускають каскад аутоімунної реакції. Знання про фактори ризику та особливості їх впливу дозволять дослідити весь потенційний патогенетичний шлях розвитку цієї патології та визначити точки, на які можна вплинути найбільш ефективно. Вплив генетичних факторів на ризик розвитку РА дуже виражений, і провідна роль у цьому процесі належить головному комплексу гістосумісності (МНС) класу II, що міститься на хромосомі 6 і становить 30–50% [11, 12]. Апель лейкоцитарного антигену людини (HLA) *DRB1* є найбільш значущим генетичним фактором ризику, що було підтверджено у пацієнтів із серопозитивним варіантом РА як за РФ, так і за anti-CCP [13]. *HLA-DRB1* бере участь у відборі Т-клітинного репертуару, презентації антигену та зміні спорідненості пептиду під час презентації антигену на основі молекули МНС [13, 14].

Питання генетичних детермінант розвитку РА-ІЗЛ залишається відкритим. Було проведено дослідження, де виявили певну генетичну спорідненість між пацієнтами з високою схильністю до розвитку легеневого фіброзу: визначалася певна схожість між РА-ІЗЛ як із сімейним ідіопатичним легеневим фіброзом (ІЛФ), так і з іншими фіброзними ІЗЛ [15, 16]. Р. А. Juge et al. провели дослідження з використанням повного секвенування екзома та встановили, що пацієнти з РА-ІЗЛ мають надлишок мутацій у генах, які раніше були пов'язані із сімейним ІЛФ, включно з *TERT*, *RTEL1*, *PARN* і *SFTPC* [17]. Наразі чітко визначити генетичний зв'язок між РА та легеневим фіброзом не можна, проте більшість визначених асоціацій включає локуси гена МНС на хромосомі 6, яка виконує основну функцію презентації антигену Т-клітинам на початку адаптивної імунної відповіді:

*HLA-B54, HLA-DQ1B*0601, HLA-B40*, і сайт, що кодує інгібітор протеази α -1, пов'язані з підвищеним ризиком ІЗЛ у пацієнтів із РА [18]. Можливість вплинути на розвиток та перебіг РА на цьому етапі може стати перспективним напрямком майбутніх досліджень.

Т- і В-лімфоцити, а також моноцити відіграють ключову роль у патогенезі РА через їх інфільтрацію синовіальної оболонки уражених суглобів [19, 20]. У патогенезі РА-ІЗЛ провідна роль належить аберантним реакціям тканин альвеолярної стінки та паренхіми легень [4]. Дисбаланс Т-клітин *Th1/Th2* значно впливає на фіброз легень: *Th1* і *Th22* пригнічують процес фіброзу, тоді як *Th2*, *Th9*, *Th17* і регуляторні Т-клітини пришвидшують його [21]. Першим кроком у патогенезі РА-ІЗЛ є руйнування дихальних шляхів і альвеолярних епітеліальних клітин, постійне пошкодження яких викликає активацію імунних клітин, включно з нейтрофілами, дендритними клітинами та макрофагами, що призводить до надмірного накопичення компонентів позаклітинного матриксу в легеневій тканині [22]. Активація фібробластів із перетворенням їх на міофібробласти та вихід зі стану спокою є ключовим кроком у розвитку фіброзу [23]. Передача сигналу трансформуючого фактора росту (TGF)- β є основним механізмом фіброзу, а порушення регуляції сигналізації TGF- β 1 і TGF- β 2 пов'язане з розвитком фіброзних захворювань [24, 25]. У легневих фібробластах миші перетворювачі сигналу та активатори транскрипції (STAT3) сприяли фіброзу легень шляхом стимуляції інтерлейкінів (IL)-6- та TGF- β 1-опосередкованої диференціації міофібробластів [26]. Кілька груп дослідників висунули гіпотезу про можливу роль В-клітин у патогенезі РА-ІЗЛ. S. R. Atkins et al., дослідивши зразки біоптатів легеневої тканини 18 пацієнтів зі звичайною інтерстиціальною пневмонією (ЗІП) та неспецифічною інтерстиціальною пневмонією (НІП), виявили значну фолікулярну В-клітинну гіперплазію у таких пацієнтів. Насамперед у них визначалися перибронхіальні В-клітинні лімфоїдні агрегати, проте плазматичні клітини також були наявні у значній кількості, але характеризувалися більш дифузною інфільтрацією тканин [27]. У пацієнтів із РА-ІЗЛ відбуваються активація ядерного фактора каппа В (NF- κ B), фактора некрозу пухлини- α (TNF α) та інтерлейкіну-8 (IL-8), що секретуються моноклеарними клітинами периферичної крові [28]. У сироватці крові та легневих тканинах моделі щура із РА-ІЗЛ відзначаються значно підвищені рівні TNF- α , IL-6 та IL-1 β та знижені рівні IL-10 [29]. У пацієнтів із РА значно підвищені сироваткові рівні IL-11, що пов'язано з розвитком ІЗЛ та високою активністю (сироваткові рівні IL-11 позитивно корелюють з індексом активності DAS28) [30]. Шлях янус-кінази (JAK)/STAT активується кількома профібротичними та прозапальними цитокінами, включаючи IL-6, IL-11 та IL-13, які беруть участь у патогенезі ІЗЛ [31]. У пацієнтів із РА-ІЗЛ існує великий спектр патогенетичних ланок, на які можна вплинути при призначенні того чи іншого лікарського засобу.

У пацієнтів із РА-ІЗЛ можна виявити РА-асоційовані антитіла, передусім anti-CCP, як у системі кровообігу, так і в легенях навіть за відсутності суглобових симпто-

мів [22]. Процес цитрулінізації відбувається не лише в синовіальній тканині хворих з РА, а також і в залученій позасуглобовій тканині. К. D. Samara et al. виявили, що шлях цитрулінізації активується у клітинах бронхоальвеолярного лаважу пацієнтів із РА-ІЗЛ, тому що рівні експресії мРНК і білка PAD4, який каталізує цитрулінізацію, підвищені при РА-ІЗЛ, а рівні цитрулінових білків позитивно корелювалися з рівнями PAD4 і anti-CCP при РА-ІЗЛ порівняно з контрольною групою [32].

Для встановлення діагнозу РА-ІЗЛ проведення рентгенографії легень є недостатнім, тому лише на КТвр можна виявити типові патерни, характерні для різних моделей РА-ІЗЛ. E. Bendstrup et al., провівши аналіз 12 досліджень, які включали пацієнтів із РА-ІЗЛ і яким виконували КТвр, виявили чотири основні моделі РА-ІЗЛ: ЗІП, яка власне є пневмонітом (37%), НІП (30%), облітераційний бронхіоліт (17%) та організаційну пневмонію (ОП) (8%) [33]. Патерни на КТвр при РА-ІЗЛ є досить типовими. ЗІП характеризується субплевральними, переважно базальними ретикулярними аномаліями зі стільниковим типом і тракційними бронхоектазами з відносною відсутністю матового помутніння та затримки повітря на видиху [34]. НІП відрізняється переважною базиларністю, матовими помутніннями та відсутністю стільникового малюнка [35]. Більш рідкісні патерни включають інші моделі інтерстиціальної пневмонії, включно з ОП, дифузним альвеолярним пошкодженням, лімфоцитарною інтерстиціальною пневмонією і змінами, подібними до десквамативної інтерстиціальної пневмонії, а поєднання легеневого фіброзу та емфіземи легень також може бути наявним на КТвр у пацієнтів із РА-ІЗЛ [4]. Визначення прогресування ІЗЛ, як фіброзного, так і асоційованого із системними захворюваннями сполучної тканини, ґрунтується на оцінюванні функціональних дихальних тестів (ФДТ), а саме визначенні абсолютного чи відносного зниження форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) на ≥ 5 –10% і дифузійної здатності легень до оксиду вуглецю (DLCO) ≥ 10 –15% [36–38].

Мета дослідження: аналіз ефективності та безпеки як немедикаментозної, так і медикаментозної стратегії лікування РА-ІЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою досягнення поставленого завдання здійснено поглиблений аналіз наукових статей за цією тематикою в журналах, що індексуються в базах даних SCOPUS, Web of Science, MEDLINE, Google Scholar, UpToDate, ResearchGate. Пошук було проведено за ключовими словами: “Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease”, “Pathogenesis”, “Treatment”, “DMARD”, “Biologic agents”, “Anti-fibrotics”, “Methotrexate”, “Glucocorticoids”, “Azathioprine”, “Mycophenolate Mofetil”, “Leflunomide”, “Sulfasalazine”, “Cyclophosphamide”, “Anti-TNF agents”, “Rituximab”, “Abatacept”, “Tacrolimus”, “Janus kinase inhibitors”, “Pirfenidone”, “Phosphodiesterase 4 inhibitors”.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Менеджмент РА за останні 50 років покращився завдяки визнанню переваг ранньої діагностики та терапії хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами

(DMARD). Метою лікування є досягнення ремісії або стану низької активності захворювання впродовж 6 міс. лікування. Метотрексат (MTX) є препаратом першої лінії лікування хворих на РА, його слід призначати в оптимальній дозі до 25 мг на тиждень і в комбінації з ГК як міст-терапії. Від 40 до 50% пацієнтів із РА досягають ремісії або принаймні низької активності захворювання за допомогою цього режиму приймання [39]. Якщо таке лікування не приносить результатів, послідовне застосування таргетних препаратів, зокрема біологічних препаратів (наприклад, інгібітори TNF- α або JAK) у поєднанні з MTX, дає змогу досягти мети лікування у 75% пацієнтів [39]. Проте питання дії базисних препаратів на РА-ІЗЛ залишається складним і подеколи контроверсійним, хоча ефективність їх при артритах вже не підлягає сумніву.

На сьогодні немає рекомендацій чи проведених рандомізованих контрольованих досліджень щодо принципів терапії пацієнтів із РА-ІЗЛ. Проте спроби систематизувати підхід щодо менеджменту РА-ІЗЛ вже були проведені. За наявності клінічних або рентгенологічних ознак РА-ІЗЛ важливо не лише рано розпочати лікування, а й виконати базове оцінювання тяжкості хвороби та ретельно провести моніторинг стану пацієнтів, щоб вчасно ідентифікувати тих, у кого відмічається прогресування РА-ІЗЛ. Тяжкість та швидкість прогресування у пацієнтів РА-ІЗЛ мають бути враховані для визначення необхідності початку, зміни або доповнення терапії для ефективного ведення таких легеневих проявів РА. Значущим є клінічне оцінювання тяжкості захворювання шляхом суб'єктивного визначення погіршення симптомів, зниження показників ФДТ або негативної динаміки на КТвр. Слід також враховувати індивідуальні фактори пацієнта, такі як вік, наявність супутніх захворювань та їх терапію, ЗІП або інші патерни, відмінні від ЗІП, а також побажання чи комплаєнтність пацієнта [4]. Лікування складається з підтримувальних заходів та використання протизапальних препаратів, що відіграє важливу роль у патогенезі захворювання. Проведені додаткові дослідження з вивченням використання імуномодуляторів та/або антифіброзних препаратів дозволяють використати нові терапевтичні можливості для різних стадій РА-ІЗЛ [40].

Немедикаментозна терапія РА-ІЗЛ розглядається у випадку легкого перебігу, у пацієнтів із супутніми захворюваннями та у хворих похилого віку з протипоказаннями до фармакологічної терапії [4]. Вкрай важливо розпочати з консультування пацієнтів щодо припинення куріння через його значну роль у патогенезі РА-ІЗЛ та негативний вплив на перебіг патології [4]. Ще одним способом немедикаментозного підходу може бути киснева підтримка пацієнтів із тяжким перебігом захворювання [41]. М. R. Schaeffer et al. у своєму дослідженні визначили, що киснева терапія зменшить задишку. Інша група вчених на чолі з Е. С. Bell доповнили, що додаткова киснева підтримка здатна підвищити рівень енергії, покращити фізичну спроможність і посилити фізичну активність пацієнтів [42]. На жаль, ще немає проведених досліджень з охопленням значної кількості хворих на РА-ІЗЛ, що допомогло б чітко зрозуміти механізм впливу додаткового призначення кисню на стан хворих із РА-ІЗЛ.

Дихальна реабілітація може мати деякі переваги щодо покращення легеневих симптомів у когорті пацієнтів з ІЛФ, тому можна припустити, що вона також буде доцільною у пацієнтів із РА-ІЗЛ. Проте слід враховувати наявні функціональні обмеження пацієнтів із РА, які знижують або навіть унеможливають їх здатність виконувати деякі вправи [7]. Саме тому адаптація протоколу дихальної реабілітації під потреби пацієнтів із РА-ІЗЛ може бути важливим внеском щодо покращення якості життя цих пацієнтів. Психосоціальна підтримка, вакцинація проти пневмокока та грипу є ще одними значущими заходами, які варто рекомендувати пацієнтам із РА-ІЗЛ [43].

На основі проведених клінічних досліджень варто відзначити роль ГК, DMARD, біологічних препаратів, а також можливість використання інших, не типових при лікуванні РА фармакологічних засобів. Особливо потрібно врахувати потенційну небезпеку призначення таких лікарських засобів.

До препаратів першої лінії в лікуванні пацієнтів із РА-ІЗЛ варто віднести ГК, що можна поєднувати з різними DMARD. Ініціальна доза за преднізолоном має становити 0,5 мг/кг/добу протягом 1–3 міс. з наступним зниженням дози залежно від динаміки відповіді пацієнта на цю терапію [44]. У ретроспективному дослідженні J. W. Song et al., що було проведено за участю 84 пацієнтів із РА-ЗІП протягом 33 міс., визначили, що у 50% пацієнтів зафіксовано покращення клінічних симптомів як при лікуванні лише ГК, так і в комбінації із DMARD [45]. Слід відзначити, що в цьому дослідженні прогноз при РА-ЗІП був значно кращим, ніж при ІЛФ, і залежав від віку, статі, статусу куріння та вихідної функції легень (медіана виживаності 53 проти 41 міс. відповідно, $p = 0,015$) [45].

У літературі наведено докази того, що виживаність хворих на ІЗЛ підвищується в разі застосування азатиоприну (AZA). AZA є антагоністом метаболізму пуринів, що призводить до пригнічення синтезу дезоксирибонуклеїнової кислоти, рибонуклеїнової кислоти, а також білка. Raghu G. з колегами провів проспективне, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження за участю 27 пацієнтів із вперше встановленим діагнозом ІЛФ. 14 пацієнтів отримували AZA і преднізолон, а 13 – лише преднізолон. Дослідження виявило підвищення рівня виживаності в когорті пацієнтів, які отримували саме комбіноване лікування ГК та AZA [46]. Однак інше дослідження PANTHER-IPF, в якому вивчали відповідь на терапію ацетилцистеїном, AZA і преднізолоном у хворих на ІЛФ показало, що смертність підвищується у пацієнтів, які отримували AZA і преднізолон. Це дослідження було достроково припинено через високу смертність у групі пацієнтів, які отримували AZA і преднізолон [47]. Тому у зв'язку із суперечливими даними, питання можливості призначення AZA хворим на РА-ІЗЛ потребує проведення додаткових досліджень.

Мікофенолату мофетил (MMF) є ще одним потенційним імуносупресивним препаратом, який можна призначати пацієнтам із РА-ІЗЛ, що і було підтверджено у кількох ретроспективних дослідженнях. MMF інгібує інозинмонофосфатдегідрогеназу, таким

чином перешкоджаючи біосинтезу пуринів із самого початку. MMF також зменшує проліферацію В- і Т-лімфоцитів, призводячи до зменшення запалення [48]. A. Fischer et al. у 2013 р. провели дослідження за участю 125 пацієнтів із різними патологіями сполучної тканини, в яких розвинулося ІЗЛ та які отримували терапію MMF. Проаналізувавши дані 18 пацієнтів із РА-ІЗЛ, було визначено, що пацієнти, які отримували MMF протягом 897 днів, у середньому мали кращу ФЖЄЛ на тлі терапії, і лише < 10% пацієнтів припинили участь у дослідженні через побічні ефекти препарату [49]. У дослідженні T. Karampitsakos et al. за участю 55 пацієнтів з ІЗЛ використання MMF покращило стабілізацію захворювання, зменшило потребу у ГК, а також запобігло подальшому зниженню ФЖЄЛ [50].

Протягом тривалого періоду існувала думка, що в разі призначення як DMARD, так і анти-TNF агентів, слід враховувати можливий розвиток легеневої токсичності, особливо у пацієнтів із РА-ІЗЛ [51]. Передусім це стосувалося MTX і анти-TNF агентів [51]. Небіологічні DMARD, зокрема MTX і LEF, демонстрували можливість спровокувати ІЗЛ, тому їх не рекомендувалося вважати основою терапії у пацієнтів з РА-ІЗЛ. У метааналізі, який провели R. Conway et al. у 2014 р. (та охопив 22 дослідження з 8584 учасниками), наведено докази того, що MTX пов'язаний із підвищеним ризиком пневмонії та інших респіраторних інфекцій [51]. B. Chikura et al. перед початком призначення MTX рекомендують провести ФДТ, оскільки у більшості пацієнтів легеневі ускладнення можуть розвинутися протягом перших місяців після ініціації терапії [52]. Однак наразі існує протилежна думка щодо безпеки приймання MTX. P. A. Juge з групою колег у 2021 р. опублікували результати проведеного дослідження типу «випадок – контроль» із метою вивчення впливу MTX у 410 пацієнтів із РА-ІЗЛ і 673 пацієнтів з РА без ІЗЛ. Вони дійшли висновку, що використання MTX не пов'язане з підвищеним ризиком розвитку РА-ІЗЛ у пацієнтів із РА і що ІЗЛ розвивалося у пацієнтів із РА, які отримували MTX, значно пізніше [53].

На сьогодні у літературі недостатньо даних щодо ефекту LEF у хворих із РА-ІЗЛ, проте доведеним є те, що при застосуванні LEF може розвинутися пневмоніт. Під час аналізу 32 випадків LEF-індукованих пневмонітів, які описано в літературі, визначається, що у більшості пацієнтів (82%) LEF-індукований пневмоніт розвивається протягом перших 20 тиж. після початку терапії LEF, а наявні ІЗЛ та MTX-індукований пневмоніт є факторами ризику смерті при LEF-індукованому пневмоніті [54]. R. Raj та K. Nugent під час аналізу 41 публікації з детальним описом 4 популяційних досліджень і описів клінічних випадків ще 42 пацієнтів підтвердили, що LEF може спричинити ІЗЛ: у більшості з цих пацієнтів ІЗЛ розвивалося протягом 3 міс. після початку приймання LEF із гострими симптомами протягом тижня або менше [55]. Двостороннє помутніння за типом матового скла та дифузне пошкодження альвеол є найпоширенішими радіологічними та гістопатологічними знахідками при LEF-індукованому пневмоніті відповідно [55]. Активоване вугілля та холестирамін значно скорочують період напіввиведення

препарату через його кишково-печінкову циркуляцію, і це слід враховувати у випадках гострої токсичності на тлі приймання LEF [56, 57].

Сульфасалазин (SSZ), сполука сульфапіридину та аміносаліцилової кислоти, є другим препаратом, який не варто призначати пацієнтам із РА-ІЗЛ. Легенева токсичність і дискразія крові є рідкісними побічними явищами SSZ, проте у літературі зростає кількість клінічних випадків, які описують ці процеси. S. D. Parry et al. проаналізували 50 клінічних випадків і зробили висновок, що приймання SSZ пов'язане з розвитком гіперчутливого пневмоніту, причому майже у половини пацієнтів розвиваються легеневі інфільтрати та еозинофілія [58]. Еозинофільна пневмонія з периферичною еозинофілією та інтерстиціальним запаленням із фіброзом або без нього часто визначалися [58]. Летальні випадки були нечастими, й у більшості пацієнтів спостерігався зворотний розвиток змін після відміни SSZ та призначення ГК (40%) [58]. Варто відзначити позитивний вплив SSZ у запобіганні пневмоцистної пневмонії, яка є опортуністичною інфекцією, що може розвиватися у пацієнтів із РА. T. Nunokawa et al. проаналізували епізоди розвитку пневмоцистної пневмонії у пацієнтів із РА (п'ять лікарень, 2003–2019 рр., 49 пацієнтів з РА / 50 випадків пневмоцистної пневмонії, 30 осіб приймали SSZ) і визначили, що у 49 випадків пневмоцистна пневмонія розвинулася протягом 170,3 людино-року в осіб без застосування SSZ, і лише один епізод пневмоцистної пневмонії розвинувся протягом 103,7 людино-року в осіб, які перебували на терапії SSZ [59].

Циклофосфамід (CYC), алкілувальна сполука – аналог азотистого іприту, має статистично значущу ефективність дії, подібну до SSZ, проте меншу, ніж MTX. Попри це, його токсичність є значущою причиною, що впливає на обмеження його використання у зв'язку із низьким співвідношенням користі та ризику порівняно з іншими DMARD [60]. H. Barnes et al. проаналізували 4 клінічні дослідження, які включали 495 учасників із різними системними захворюваннями сполучної тканини та ІЗЛ, та визначили, що разом із покращенням ФЖЄЛ після лікування CYC, DLCO на тлі терапії не змінювалась, але ризик побічних явищ (переважно гематурії, лейкопенії та нудоти) був високий, що призводило до вищого рівня відміни CYC [61]. У 2021 р. K. Nakamura et al. провели ретроспективне обсерваційне дослідження японської популяції, яке включало 6130 пацієнтів із загостренням РА-ІЗЛ (129 пацієнтів приймали CYC та 516 пацієнтів групи контролю), та встановили, що терапія CYC не тільки не має переваг щодо виживання пацієнтів із загостренням РА-ІЗЛ, а й пов'язана з більшою частотою переливання тромбоцитів [62]. Призначення CYC не варто розглядати як препарат вибору для терапії РА-ІЗЛ, проте в крайньому разі, врахувавши всі можливі переваги та недоліки, цей препарат можна буде використати як терапію порятунку.

Анти-TNF агенти мають як антифіброзні, так і профібротичні властивості, що робить їх використання суперечливим при лікуванні РА-ІЗЛ [63]. Є опубліковані дані на користь того, що застосування адалімумабу, голімумабу, інфліксимабу та етанерцепту пов'язане

з появою або загостренням ІЗЛ [64–67]. S. Mori et al. опублікували клінічний випадок, в якому описали розвиток неінфекційної інтерстиціальної пневмонії після другої інфузії інфліксимабу в 66-річній жінки з МТХ-резистентним РА [64]. K. Lindsay et al. описали гостре прогресування ІЗЛ як ускладнення додавання етанерцепту (25 мг двічі на тиждень) у двох пацієнтів із РА, які приймали МТХ [65]. A. Schoe з групою колег описали випадок розвитку легеневого фіброзу у 67-річного пацієнта з РА, який отримував адалімумаб, через 3 міс. від початку терапії цим агентом [66]. R. Perez-Alvarez et al. проаналізували 122 клінічні випадки появи нового ІЗЛ або загострення вже діагностованого ІЗЛ на тлі застосування анти-TNF препаратів. Серед 122 пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, 108 осіб мали РА, а 97% випадків ІЗЛ, описаних у дослідженні, були пов'язані з призначенням анти-TNF агентів, насамперед етанерцепту та інфліксимабу [68]. Проте, W. G. Dixon et al., провівши проспективне обсерваційне дослідження з вибіркою у 367 пацієнтів лише з РА-ІЗЛ, навели дані, що рівень смертності не збільшується на тлі лікування анти-TNF препаратами порівняно з традиційними імуномодулювальними засобами [69]. Цікаво, що в літературі описано кілька випадків, коли призначення анти-TNF препаратів призводило до стабілізації легеневої функції у пацієнтів [70]. Проте, враховуючи недостатню кількість підтверджень щодо ефективності анти-TNF препаратів у пацієнтів із РА-ІЗЛ, стверджувати про можливість і безпечність їх використання не можна.

Ритуксимаб (RTX), що є синтетичним моноклональним антитілом проти поверхневого антигену В-лімфоцитів CD20, наразі активно досліджується як препарат для лікування пацієнтів з тяжким РА. E. Vescera et al. провели когортне дослідження в період між 1998 і 2012 рр., яке включало 264 пацієнтів із РА, що отримували терапію RTX, з яких 38 осіб мали ураження легень до ініціації лікування. З цих 38 осіб у 19 (50%) відзначали РА-ІЗЛ (у 3 хворих – ЗІП, у 5 – НІП, у 2 – перехресний антисинтезний синдром, у 4 – ОП і в 7 хворих – невизначений тип ІЗЛ), у 15 пацієнтів (40%) діагностовано бронхоектатичну хворобу, а в 4 пацієнтів – хронічне обструктивне захворювання легень, дисфункцію малих дихальних шляхів, плевральний випіт, плевральні вузлики. У цьому дослідженні не було визначено як прогресування легневих симптомів, так і суттєвого їх покращення у пацієнтів із РА-ІЗЛ за весь час спостережень (середній час спостереження становив 2,5 року) [71]. Для визначення ефективності та безпеки призначення RTX хворим на РА-ІЗЛ необхідно провести клінічні рандомізовані дослідження за участю більшої кількості учасників.

Абатацепт (АВА), блокатор коstimуляції Т-лімфоцитів, показав багатонадійні результати як безпечний та ефективний препарат для лікування пацієнтів із РА-ІЗЛ на прикладі азіяцької і європейської популяції. У 2019 р. T. Mochizuki та колеги опублікували японське ретроспективне когортне дослідження, що включало 131 пацієнта з РА, які отримували терапію АВА: у 58% не відзначали РА-ІЗЛ на початковому етапі на КТвр (оцінювалося як 0-й ступінь), 24% мали ураження 1-го ступеня (фіброз менше ніж 1/3 від загального об'єму

легень), 14% – ураження 2-го ступеня (фіброз від 1/3 до 2/3 загального об'єму легень) і 4% – ураження 3-го ступеня (тобто фіброз більше ніж 2/3 об'єму легень). За 4-річний період спостереження за пацієнтами, які перебували на терапії АВА, прогресування визначалося лише у 8,4% [72]. Через 1 рік C. Fernández-Díaz з групою колег опублікували дані іспанського великого національного багатоцентрового обсерваційного дослідження, в якому брало участь 263 пацієнти з РА-ІЗЛ (150 жінок та 113 чоловіків, середня тривалість ІЗЛ становила 1 рік; за даними КТвр, ЗІП визначалася у 40,3% осіб, НІП – 31,9% осіб та інші захворювання – 27,8% осіб) та отримували АВА. На початку спостереження у пацієнтів спостерігалися помірний або тяжкий ступінь задишки (40,3%), ФЖЄЛ (% від прогнозованого) в середньому 85,9% (21,8%), DLCO (% від прогнозованого) 65,7% (18,3%). Через 1 рік у 71,2% пацієнтів відмічалася стабільна задишка, у 20,7% відбулося поліпшення, ФЖЄЛ не змінювалася – 85,07% (20,58%), а DLCO залишилися без змін або покращилися на > 10% у 90,6% пацієнтів із загальною середньою DLCO 64,46% (20,43%), дані КТвр були стабільними у 76,6% осіб [73].

Такролімус (ТАС), макролід з імуносупресивними властивостями, розглядається як новий засіб терапії пацієнтів із РА. ТАС має потенціал для специфічного пригнічення синтезу прозапальних цитокинів із низькою частотою інфекцій, зниження рівнів запалення і деструкції суглобів, швидкого полегшення болю, а також сприяє остеогенній і хондрогенній диференціації [74]. Наразі у літературі мало даних щодо ефективності ТАС у лікуванні хворих із РА-ІЗЛ, проте дані щодо його безпеки різняться. У корейському проспективному дослідженні, що включало 56 осіб із РА, які приймали ТАС, визначили, що його призначення не збільшує ризик прогресування ІЗЛ (у 22 осіб розвинувся РА-ІЗЛ проти 34 осіб, у яких не розвинувся, $p = 0,291$) [75]. T. Sasaki et al. опублікували клінічний випадок майже фатальної ТАС-асоційованої ІЗЛ у пацієнтки віком 65 років із вже наявними бронхоектазами, а також провели пошук у системі Японського агентства з фармацевтики та медичних пристроїв і виявили, що частота ТАС-асоційованої ІЗЛ становить 3% усіх випадків побічних ефектів, пов'язаних із ТАС, і 24% цих випадків мали летальний результат. Автори дійшли висновку, що фактором ризику розвитку ТАС-асоційованої ІЗЛ може бути вже наявне ІЗЛ (або у їхньому випадку бронхоектатична хвороба), що викликає подальше дифузне ураження альвеол [76].

Інгібітори JAK добре відомі під час лікування РА, але їх ефективність при лікуванні ІЗЛ ще належить з'ясувати. Y. Wei et al. дослідили інгібітор JAK2, який уводили щуром із змодельованим РА-ІЗЛ, та визначали, що механізм дії цього препарату може бути пов'язаний із зниженням регуляції білка *p-STAT3* через інгібування сигнального шляху JAK2/STAT, який впливає на фосфорилування SMAD3 [77]. Серед достатньо досліджених інгібіторів JAK з гарним профілем безпеки для лікування РА варто детальніше розглянути тофацитиніб (TOF), барицитиніб (BAR) і упадацитиніб (UPA). Попри обмежені дані з рандомізованих досліджень, призначення TOF варто врахувати під час лікування хво-

рих із РА-ІЗЛ, як зазначав С. Vacchi, проте необхідно проводити жорсткий моніторинг інфекційних ускладнень у таких пацієнтів [78, 79]. С. Vacchi et al. описали випадок лікування чоловіка віком 52 роки з активним ерозивним серопозитивним РА та прогресуючим ІЗЛ, який приймав ГК, гідроксихлорохін, МТХ, етанерцепт (після виявлення ІЗЛ) і ТОФ (припинений через рецидиви інфекцій). Проте хворому все ж таки було запропоновано ТОФ після детального оцінювання ризиків, що призвело до покращення контролю стану уражених суглобів, стабілізації ІЗЛ (покращилися респіраторні симптоми, інфекційні епізоди були більш контрольовані), тому автори запропонували розглянути ТОФ для лікування пацієнтів з РА-ІЗЛ [78], що потребує подальших досліджень. Що стосується BAR, то варто відзначити дослідження Н. Liu, проведене на мишачій моделі РА-ІЗЛ, спричиненого бичачим колагеном типу II та опис можливого механізму дії терапії BAR [80]. Автори дійшли висновку, що BAR зменшує прояви фіброзу легень у мишей із РА-ІЗЛ шляхом зниження регуляції експресії *SMAD3* через інгібування сигнального шляху *JAK2/STAT3* з подальшим пригніченням профіброзного ефекту TGF- β 1 [80]. Т. Komai et al. описали клінічний випадок завершення загострення РА-ІЗЛ внаслідок додавання BAR до схеми лікування преднізолоном та ТАС у пацієнта віком 81 рік. І хоча через 129 днів терапії BAR скасували у зв'язку з цитомегаловірусною інфекцією, загострення РА-ІЗЛ не спостерігалось [81]. Ще один клінічний випадок описує ефективність призначення UPA у 69-річного чоловіка з рефрактерним до терапії РА-ІЗЛ. Пацієнт отримував МТХ та преднізолон, однак у нього спостерігалось клінічне та рентгенологічне прогресування, після чого збільшили дозу преднізолону, МТХ замінили на ТАС (проте терапію було припинено через порушення функції нирок). Далі призначили АВА з подальшим внутрішньовенним введенням СУС, але фіброз легень прогресував; через 4,5 року після діагностики РА-ІЗЛ пацієнту призначили UPA, що дало позитивний ефект [82].

У 2022 р. порівняли ефективність призначення АВА та інгібіторів *JAK* серед 75 пацієнтів (31 отримували інгібітори *JAK*, а 44 – АВА) і дійшли висновку, що під час терапії як інгібіторами *JAK*, так і АВА, РА-ІЗЛ є або стабільною, або відбувається покращення у 83,9% та 88,6% випадках відповідно проти 16,1% та 11,3% пацієнтів із прогресуванням при лікуванні інгібіторами *JAK* та АВА, відповідно [83]. Було проведено мета-аналіз семи обсерваційних досліджень, що оцінювали безпеку та ефективність інгібіторів *JAK* при РА-ІЗЛ, і трьох досліджень, що аналізували ризик розвитку РА-ІЗЛ у пацієнтів із РА на тлі лікування інгібіторами *JAK* порівняно із застосуванням RTX та АВА, і було визначено ефективність та безпеку цих препаратів [84].

Ще одним новим препаратом, який варто розглянути, є пірфенідон. Це синтетичний імуносупресивний засіб із протизапальною та антифібротичною дією шляхом пригнічення прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6, інтерферону гамма та фактора росту тромбоцитів) та зменшення синтезу TGF- β 1, таким чином інгібуючи індуковане TGF- β 1 диференціювання фіброblastів легень людини в міофіброblastи [85].

Цей препарат демонструє задовільні результати в лікуванні пацієнтів з ІЛФ, проте даних щодо вивчення його ефективності у пацієнтів з ІЗЛ недостатньо. J. Behr et al. у період 2016–2018 рр. провели багатопроцентове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, паралельне дослідження 2b фази (RELIEF) за участю 127 пацієнтів (64 хворих приймали пірфенідон 801 мг тричі на добу, 63 хворих приймали плацебо). На жаль, дослідження було передчасно припинено після проміжного аналізу на основі повільного набору учасників. Проте через 48 тиж. дослідження у пацієнтів, які приймали пірфенідон, було встановлено статистично значуще покращення ФЖЄЛ [86]. С. Wu et al. дослідили антифіброзний ефект пірфенідону у зразках легень РА-ІЗЛ, як серед біопатів блеоміцин-індукованого ІЗЛ мишей, так і пацієнтів із ІЗЛ. Автори встановили, що пірфенідон знижує надрегуляцію активуючого транскрипційного фактора-3 (*ATF3*) і накопичення колагену в легеневій тканині та істотно пригнічує перехід фіброblastа в міофіброblast, зменшує проліферацію, інвазію та міграцію первинних фіброblastів легень людини, стимульованих TGF- β 1 [87].

Перспективним напрямком лікування РА-ІЗЛ може бути призначення інгібіторів фосфодіестерази-4 (ФДЕ4). ФДЕ4 гідролізує циклічний аденозинмонофосфат, який регулює численні шляхи, що беруть участь у запальних процесах в організмі, і ФДЕ4 також надмірно експресується в моноцитах периферичної крові пацієнтів із запальними захворюваннями [28, 88]. Селективні інгібітори ФДЕ4 інгібують продукцію запальних цитокінів шляхом пригнічення активності фактора транскрипції NF- κ B, таким чином знижуючи запальний каскад при РА-ІЗЛ [28]. Є дані, що підтип ФДЕ4В експресується в головному мозку, легенях, серці, скелетних м'язах та імунних клітинах, тому інгібування ФДЕ4В може бути новим підходом у лікуванні ІЗЛ, асоційованих із запальними захворюваннями як протизапальної, так і антифіброзної терапії. У II фазі клінічного дослідження нерандоміласту (єдиний інгібітор ФДЕ4В, який наразі перебуває у клінічній розробці) було визначено, що він здатен запобігти погіршенню функції легень протягом 12 тиж. порівняно з плацебо, наразі триває III фаза дослідження [88].

ВИСНОВКИ

Клінічне значення цієї оглядової статті полягає в узагальненні поточного рівня знань щодо лікування РА-ІЗЛ, що дасть змогу лікарям-практикам краще зрозуміти певні аспекти менеджменту зазначеної хвороби та розробити оптимальні протоколи лікування РА-ІЗЛ у майбутньому. Лікування адаптують під кожного пацієнта з урахуванням наявних факторів ризику. Оскільки розвиток РА-ІЗЛ є складним та недостатньо вивченим процесом, визначення патогенетично обґрунтованого, безпечного й ефективного препарату часто є викликом, адже після діагностики РА-ІЗЛ пацієнту необхідно одразу призначити оптимальне лікування з урахуванням усіх наявних факторів. Принципи лікування включають підтримувальні немедикаментозні заходи та використання препаратів не тільки з протизапальною дією, а й антифібротичною. У разі легкого перебігу РА-ІЗЛ

та протипоказань щодо фармакологічної терапії варто розпочати з рекомендації відмовитися від куріння, а в разі важкого перебігу киснева підтримка є важливим немедикаментозним способом лікування. Дихальна реабілітація, психосоціальна підтримка, вакцинація проти пневмокока та грипу також можуть бути використані в комплексному підході щодо лікування пацієнтів із РА-ІЗЛ. Як правило, ГК є першою лінією у фармакологічній терапії, проте інші імуносупресивні препарати, такі як DMARD та імунобіологічні агенти, варто додати до схеми лікування лише після детального аналізу як анамнезу хвороби та життя хворого, так і потенційної небезпеки цього препарату після його призначення. До препаратів із досить хорошим профілем безпеки можна віднести MMF, ABA та інгібітори JAK. На сьогодні існують досить суперечливі дані щодо безпеки призначення AZA, MTX, анти-TNF агентів та TAC, хоча донедавна

MTX вважався препаратом із доведеним токсичним впливом на легені. LEF, SSZ та CYC є препаратами, які протипоказані при лікуванні РА-ІЗЛ у зв'язку із доведеною легеневою токсичністю, проте SSZ можна розглянути як засіб запобігання розвитку пневмоцистної пневмонії. Перспективними з погляду патогенетичної обґрунтованості, проте недостатньо дослідженими є RTX, пірфенідон та інгібітори ФДЕ4.

Загалом рекомендуємо провести більше клінічних досліджень, насамперед рандомізованих контрольованих, із достатньою вибіркою пацієнтів із метою ідентифікації нових ефективних і безпечних препаратів.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження було проведено без зовнішніх джерел фінансування.

Відомості про авторів

Стахова Аліна Петрівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 909-57-06. E-mail: alinastakhova92@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1514-7377

Кармазіна Олена Мирославівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, тел.: (066) 989-36-14. E-mail: olena_karmazina@ukr.net
ORCID: 0000-0003-2913-4726

Кармазін Ярослав Омелянович – ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; тел.: (066) 777-69-20. E-mail: jaroslav.karmazin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9458-2328

Information about the authors

Stakhova Alina P. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 909-57-06. E-mail: alinastakhova92@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1514-7377

Karmazina Olena M. – Bogomolets National Medical University, tel.: (066) 989-36-14. E-mail: olena_karmazina@ukr.net
ORCID: 0000-0003-2913-4726

Karmazin Yaroslav O. – ESC “Institute of Biology and Medicine”, Taras Shevchenko National University of Kyiv; tel.: (066) 777-69-20. E-mail: jaroslav.karmazin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9458-2328

ПОСИЛАННЯ

- Smolen JS. Poor Prognostic Factors and Unmet Needs in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;keae701. doi: 10.1093/rheumatology/keae701.
- Finckh A, Gilbert B, Hodgkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10):591-602. doi: 10.1038/s41584-022-00827-y.
- Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(4):440-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216694.
- Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160):210011. doi: 10.1183/16000617.0011-2021.
- Wang D, Zhang J, Lau J, Wang S, Taneja V, Matteson EL, et al. Mechanisms of lung disease development in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):581-96. doi: 10.1038/s41584-019-0275-x.
- Mitrović J, Hrkac S, Tečer J, Golob M, Ljilja Posavec A, et al. Pathogenesis of Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis-A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2023;11(5):1262. doi: 10.3390/biomedicines11051262.
- Palmucci S, Galioto F, Fazio G, Ferlito A, Cancemi G, Di Mari A, et al. Clinical and radiological features of lung disorders related to connective-tissue diseases: a pictorial essay. *Insights Imaging*. 2022;13(1):108. doi: 10.1186/s13244-022-01243-2.
- Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102776. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102776.
- Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1700-06. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211138.
- Wang HF, Wang YY, Li ZY, He PJ, Liu S, Li QS. The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2024;56(1):2332406. doi: 10.1080/07853890.2024.2332406.
- Romero-Castillo L, Li T, Do NN, Sareila O, Xu B, Hennings V, et al. Human MHC Class II and Invariant Chain Knock-in Mice Mimic Rheumatoid Arthritis with Allele Restriction in Immune Response and Arthritis Association. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;11(23):e2401513. doi: 10.1002/advs.202401513.
- Abacar K, Macleod T, Direskeneli H, McGonagle D. How underappreciated autoinflammatory (innate immunity) mechanisms dominate disparate autoimmune disorders. *Front Immunol*. 2024;(15):1439371. doi: 10.3389/fimmu.2024.1439371.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
- Van Drongelen V, Holoshitz J. Human Leukocyte Antigen-Disease Associations in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(3):363-76. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.003.
- Adegunsoye A, Vij R, Noth I. Integrating Genomics Into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019;155(5):1026-40. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.011.
- Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958-68. doi: 10.1056/NEJMra2005230.
- Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1602314. doi: 10.1183/13993003.02314-2016.
- Spagnolo P, Grunewald J, du Bois RM. Genetic determinants of pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):416-28. doi: 10.1016/S2213-2600(14)00028-2.

- 10.1016/S2213-2600(14)70047-5.
19. Smolen JS. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: A paradigm in medicine. *J Autoimmun.* 2020;110:102425. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102425.
20. Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):905. doi: 10.3390/ijms23020905.
21. Kolahian S, Fernandez IE, Eickelberg O, Hartl D. Immune Mechanisms in Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;55(3):309-22. doi: 10.1165/rccm.2016-0121TR.
22. Lee H, Lee SI, Kim HO. Recent Advances in Basic and Clinical Aspects of Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Diseases. *J Rheum Dis.* 2022;29(2):61-70. doi: 10.4078/jrd.2022.29.2.61.
23. Antar SA, Ashour NA, Marawan ME, Al-Karmalawy AA. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):4004. doi: 10.3390/ijms24044004.
24. Györfi AH, Matei AE, Distler JHW. Targeting TGF- β signaling for the treatment of fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;(68-69):8-27. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.016.
25. Guillotin D, Taylor AR, Platé M, Mercer PF, Edwards LM, Haggart R, et al. Transcriptome analysis of IPF fibroblastic foci identifies key pathways involved in fibrogenesis. *Thorax.* 2021;76(1):73-82. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214902.
26. Pedrosa M, Le TT, Lewis K, Karmouty-Quintana H, To S, George AT, et al. STAT-3 contributes to pulmonary fibrosis through epithelial injury and fibroblast-myofibroblast differentiation. *FASEB J.* 2016;30(1):129-40. doi: 10.1096/fj.15-273953.
27. Atkins SR, Turesson C, Myers JL, Tazelaar HD, Ryu JH, Matteson EL, et al. Morphologic and quantitative assessment of CD20+ B cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):635-41. doi: 10.1002/art.21758.
28. Song N, Liu AJ, Gao XF, Guo XL, Guan JT, Wu JL, et al. Effect of selective phosphodiesterase 4 inhibitors on nuclear factor kappa B, tumor necrosis factor- α and interleukin-8 expression in peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013;52(10):829-32.
29. Yang G, Lyu L, Wang X, Bao L, Lyu B, Lin Z. Systemic treatment with resveratrol alleviates adjuvant arthritis-interstitial lung disease in rats via modulation of JAK/STAT/RANKL signaling pathway. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;56:69-74. doi: 10.1016/j.pupt.2019.03.011.
30. Wang X, Zhu G, Ren Q, Wu J, Gu B, Su D, et al. Increased interleukin-11 associated with disease activity and development of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(1):135-41. doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/mccy0.
31. Montero P, Milara J, Roger I, Cortijo J. Role of JAK/STAT in Interstitial Lung Diseases; Molecular and Cellular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6211. doi: 10.3390/ijms22126211.
32. Samara KD, Trachalaki A, Tsitoura E, Koutsopoulos AV, Lagoudaki ED, Lasithiotaki I, et al. Upregulation of citrullination pathway: From Autoimmune to Idiopathic Lung Fibrosis. *Respir Res.* 2017;18(1):218. doi: 10.1186/s12931-017-0692-9.
33. Bendstrup E, Møller J, Kronborg-White S, Prior TS, Hyldgaard C. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis Remains a Challenge for Clinicians. *J Clin Med.* 2019;8(12):2038. doi: 10.3390/jcm8122038.
34. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
35. Lucà S, Pagliuca F, Perrotta F, Ronchi A, Mariniello DF, Natale G, et al. Multidisciplinary Approach to the Diagnosis of Idiopathic Interstitial Pneumonias: Focus on the Pathologist's Key Role. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3618. doi: 10.3390/ijms25073618.
36. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, et al. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) – Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2168-71. doi: 10.3899/jrheum.141182.
37. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res.* 2020;21(1):32. doi: 10.1186/s12931-020-1296-3.
38. Mena-Vázquez N, Godoy-Navarrete FJ, Lisbona-Montañez JM, Redondo-Rodríguez R, Manrique-Ariza S, Riola J, et al. Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6800. doi: 10.3390/ijms24076800.
39. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-72. doi: 10.1001/jama.2018.13103.
40. Sullivan DI, Ascherman DP. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease (RA-ILD): Update on Prevalence, Risk Factors, Pathogenesis, and Therapy. *Curr Rheumatol Rep.* 2024;26(12):431-49. doi: 10.1007/s11926-024-01155-8.
41. Schaeffer MR, Molgat-Seon Y, Ryerson CJ, Guentette JA. Supplemental oxygen and dyspnoea in interstitial lung disease: absence of evidence is not evidence of absence. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170033. doi: 10.1183/16000617.0033-2017.
42. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, et al. Supplemental oxygen and dyspnoea in interstitial lung disease: absence of evidence is not evidence of absence. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145):170072. doi: 10.1183/16000617.0072-2017.
43. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev.* 2022;21(5):103056. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103056.
44. Harrington R, Harkins P, Conway R. Targeted Therapy in Rheumatoid-Arthritis-Related Interstitial Lung Disease. *J Clin Med.* 2023;12(20):6657. doi: 10.3390/jcm12206657.
45. Song JW, Lee HK, Lee CK, Chae EJ, Jang SJ, Colby TV, et al. Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013;30(2):103-12.
46. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):291-6. doi: 10.1164/ajrccm/144.2.291.
47. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network; Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2093-101. doi: 10.1056/NEJMoa1401739.
48. Shah K, Leandro M, Cragg M, Kollert F, Schuler F, Klein C, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol.* 2024;217(1):15-30. doi: 10.1093/cei/uxae031.
49. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40(5):640-6. doi: 10.3899/jrheum.121043.
50. Karampitsakos T, Kalogeropoulou C, Tzilas V, Papaioannou O, Kazantzis A, Koukaki E, et al. Safety and Effectiveness of Mycophenolate Mofetil in Interstitial Lung Diseases: Insights from a Machine Learning Radiographic Model. *Respiration.* 2022;101(3):262-71. doi: 10.1159/000519215.
51. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):803-12. doi: 10.1002/art.38322.
52. Chikura B, Sathi N, Lane S, Dawson JK. Variation of immunological response in methotrexate-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(11):1647-50. doi: 10.1093/rheumatology/ken356.
53. Juge PA, Lee JS, Lau J, Kawano-Dourado L, Rojas Serrano J, Sebastiani M, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2021;57(2):2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020.
54. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1065-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep050.
55. Raj R, Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013;30(3):167-76.
56. Wong SP, Chu CM, Kan CH, Tsui HS, Ng WL. Successful treatment of leflunomide-induced acute pneumonitis with cholestyramine wash-out therapy. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(8):389-92. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181c3f87e.
57. Mehta V, Kisalay S, Balachandran C. Leflunomide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(4):422-4. doi: 10.4103/0378-6323.53157.
58. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, Barton JR. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J.* 2002;19(4):756-64. doi: 10.1183/09031936.02.00267402.
59. Nunokawa T, Chinen N, Shimada K, Kimura M, Tateishi M, Chen FY, et al. Efficacy of sulfasalazine for the prevention of Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis: A multicentric self-controlled case series study. *J Infect Chemother.* 2023;29(2):193-7. doi: 10.1016/j.jiac.2022.10.019.
60. Higuero Sevilla JP, Memon A, Hinchcliff M. Learnings from clinical trials in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther.* 2023 Jul 8;25(1):118. doi: 10.1186/s13075-023-03090-y. Erratum in: *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):132. doi: 10.1186/s13075-023-03123-6.
61. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD010908. doi: 10.1002/14651858.CD010908.pub2.
62. Nakamura K, Ohbe H, Ikeda K, Uda K, Furuya H, Furuta S, et al. Intravenous cyclophosphamide in acute exacerbation of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A propensity-matched analysis using a nationwide inpatient database. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(5):977-82. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.008.
63. Steele H, Cheng J, Willicut A, Dell G, Breckenridge J, Culbertson E, et al. TNF superfamily control of tissue remodeling and fibrosis. *Front Immunol.* 2023;14:1219907. doi: 10.3389/fimmu.2023.1219907.
64. Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M. Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor

- necrosis factor alpha-neutralizing antibody. *Mod Rheumatol*. 2006;16(4):251-5. doi: 10.1007/s10165-006-0491-5.
65. Lindsay K, Melsom R, Jacob BK, Mestry N. Acute progression of interstitial lung disease: a complication of etanercept particularly in the presence of rheumatoid lung and methotrexate treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(8):1048-9. doi: 10.1093/rheumatology/kei090.
66. Schoe A, van der Laan-Baalbergen NE, Huizinga TW, Breedveld FC, van Laar JM. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):157-9. doi: 10.1002/art.21716.
67. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, Parfrey H, Chilvers ER, Östör AJ. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases—a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2297-305. doi: 10.1093/rheumatology/ker289.
68. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.002.
69. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium; Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1086-91. doi: 10.1136/ard.2009.120626.
70. Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-alpha inhibition. *Chest*. 2002;122(3):1093-6. doi: 10.1378/chest.122.3.1093.
71. Becerra E, Cambridge G, Leandro M. FRI0228 Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis and lung involvement. *Ann Rheum Dis*. 2014;72(3):A450-A450. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1355.
72. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Sato M, Okazaki K. Long-term deterioration of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Mod Rheumatol*. 2019;29(3):413-7. doi: 10.1080/14397595.2018.1481566.
73. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3906-16. doi: 10.1093/rheumatology/keaa621.
74. Hu Y, Guo J, Yin L, Tu J, Yin Z. Tacrolimus Inhibits TNF- α /IL-17A-Produced pro-Inflammatory Effect on Human Keratinocytes by Regulating I κ B ζ . *Inflammation*. 2020;43(2):692-700. doi: 10.1007/s10753-019-01151-6.
75. Kim JW, Chung SW, Pyo JY, Chang SH, Kim MU, Park CH, et al. Methotrexate, leflunomide and tacrolimus use and the progression of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2377-85. doi: 10.1093/rheumatology/keac651.
76. Sasaki T, Nakamura W, Inokuma S, Matsubara E. Characteristic features of tacrolimus-induced lung disease in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):541-5. doi: 10.1007/s10067-015-2865-6.
77. Wei Y, Wang D, Wu J, Zhang J. JAK2 inhibitors improve RA combined with pulmonary fibrosis in rats by downregulating SMAD3 phosphorylation. *Int J Rheum Dis*. 2024;27(5):e15164. doi: 10.1111/1756-185X.15164.
78. Vacchi C, Manfredi A, Cassone G, Cerri S, Della Casa G, Andriani D, et al. Tofacitinib for the Treatment of Severe Interstitial Lung Disease Related to Rheumatoid Arthritis. *Case Rep Med*. 2021;2021:6652845. doi: 10.1155/2021/6652845.
79. Kalyoncu U, Bilgin E, Erden A, Satis H, Tufan A, Tekgöz E, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: TReasure real-life data. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(11):2071-77. doi: 10.55563/clinexprheumatol/9h6dtd.
80. Liu H, Yang Y, Zhang J, Li X. Correction to: Baricitinib improves pulmonary fibrosis in mice with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease by inhibiting the Jak2/Stat3 signaling pathway. *Adv Rheumatol*. 2023;63(1):46. doi: 10.1186/s42358-023-00326-y.
81. Komai T, Sawada T, Tsuchiya H, Harada H, Shoda H, Fujio K. Resolution of exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease under baricitinib treatment. *Scand J Rheumatol*. 2024;53(2):146-8. doi: 10.1080/03009742.2023.2274707.
82. Nishii Y, Okamoto M, Zaizen Y, Kojima T, Nouno T, Naitou-Nishida Y, et al. Successful Treatment of a Patient with Drug-Refractory Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease with Upadacitinib: A Case Report. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(11):1960. doi: 10.3390/medicina59111960.
83. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Salaffi F. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology*. 2022;30(3):705-12. doi: 10.1007/s10787-022-00936-w.
84. Narváez J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, Maymó-Paituvi P, Palacios-Olíd J, Nolla JM, et al. Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2024;23(10):103636. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103636.
85. Ruwanpura SM, Thomas BJ, Bardin PG. Pirfenidone: Molecular Mechanisms and Potential Clinical Applications in Lung Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;62(4):413-22. doi: 10.1165/rcmb.2019-0328TR.
86. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476-86. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30554-3.
87. Wu C, Lin H, Zhang X. Inhibitory effects of pirfenidone on fibroblast to myofibroblast transition in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease via the downregulation of activating transcription factor 3 (ATF3). *Int Immunopharmacol*. 2019;74:105700. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105700.
88. Aringer M, Distler O, Hoffmann-Vold AM, Kuwana M, Prosch H, Volkman ER. Rationale for phosphodiesterase-4 inhibition as a treatment strategy for interstitial lung diseases associated with rheumatic diseases. *RMD Open*. 2024;10(4):e004704. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004704.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2025. – Дата першого рішення 10.02.2025. – Стаття подана до друку 20.03.2025

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/.

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 десятична 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. Таблиці необхідно надати заголовком 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.