

Івано-Франківський національний медичний університет
Видавничий дім «Медкнига», м. Київ

Ivano-Frankivsk National Medical University
Medknyha Publishing House LLC

TERAPEVTYKA.COM.UA

Квартальний науково-практичний часопис | Quarterly scientific and practical journal

ТЕРАПЕВТИКА

імені професора М.М. Березницького

TERAPEVTYKA of professor M.M. Berezhnytsky

УДК 61(05)»540*3»

2022

Том 3 | № 4

Volume 3 | № 4

Заснований у 2020 році
Founded in 2020

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year

Передплатний індекс — 76464

Київ | Kyiv



ТЕРАПЕВТИКА

імені професора М.М. Бережницького

Том 3 | № 4 | 2022

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4

Засновники: Івано-Франківський національний медичний університет, ТОВ «Видавничий дім «Медкнига»

Свідоцтво про державну реєстрацію серія KB № 24479-14419P від 06.07.2020 року

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Рожко М.М. Голова редакційної колегії (м. Івано-Франківськ)
Бульда В.І. Головний співредактор (м. Київ)
Скрипник Н.В. Головний співредактор (м. Івано-Франківськ)
Дзєман М.І. Заступник головного редактора (м. Київ)
Родіонова І.О. Відповідальний секретар (м. Київ)
Дзєман Н.А. Відповідальний секретар (м. Київ)
Дмитришин Т.М. (м. Івано-Франківськ), Жураківська О.Я. (м. Івано-Франківськ), Чернюк Н.В. (м. Івано-Франківськ), Семотюк М.М. (м. Івано-Франківськ), Катеринчук І.П. (м. Полтава), Колеснікова О.В. (м. Харків), Князькова І.І. (м. Харків), Нейко В.Є. (м. Івано-Франківськ), Петрушанко Т.О. (м. Полтава), Чекаліна Н.І. (м. Полтава), Антоненко М.Ю. (м. Київ), Біденко Н.В. (м. Київ)
Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи International Committee of Medical Journal Editors

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Ерстенюк Г.М. (м. Івано-Франківськ), Вакалюк І.П. (м. Івано-Франківськ), Купновицька І.Г. (м. Івано-Франківськ), Мойсеєнко В.О. (м. Київ), Міщук В.Г. (м. Івано-Франківськ), Ожоган З.Р. (м. Івано-Франківськ), Середюк Н.М. (м. Івано-Франківськ), Влас О.П. (м. Київ), Jan Szczegielniak (м. Ополь, Польща)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Івано-Франківський національний медичний університет
вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна
тел.: (0342) 53-32-95 e-mail: ifnmu@ifnmu.edu.ua
Повнотекстову версію журналу представлено на сайті
<http://www.terapevtyka.com.ua>.

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою Івано-Франківського національного медичного університету від 27.12.2022 р. (протокол №16)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори. Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали. Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено. Вимоги до подання статей у журнал — на сайті <http://terapevtyka.com.ua/>

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medknyha.com.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №5123 від 10.06.2016
Керівник проєкту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — П.А. Сивківський, тел. (066) 173-75-79
Випусковий редактор — Є.О. Скіндер, тел. (093) 701-22-93
Підписано до друку 29.12.2022 р.
Формат 60/84 1/8. Наклад 8200 примірників
© Івано-Франківський національний медичний університет, 2022
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2022

TERAPEVTYKA

of professor M.M. Berezhnitsky

Volume 3 | №4 | 2022

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4

Founders: Ivano-Frankivsk National Medical University, Medknyha Publishing House LLC

Certificate of state registration series KV № 24479-14419R from 06.07.2020

EDITORIAL BOARD

Rozhko MM Chairman of the Editorial Board (Ivano-Frankivsk)
Bulda VI Co-Editors-in-Chief (Kyiv)
Skrupnyk IM Co-Editors-in-Chief (Ivano-Frankivsk)
Dzeman MI Deputy Editor-in-Chief (Kyiv)
Rodionova IO Executive Secretary (Kyiv)
Dzeman NA Executive Secretary (Kyiv)
Dmytryshyn TM (Ivano-Frankivsk), Zhurakivska OYa (Ivano-Frankivsk), Chernyuk NV (Ivano-Frankivsk), Semotyuk MM (Ivano-Frankivsk), Katerynchuk IP (Poltava), Kolesnikova OV (Kharkiv), Knyazkova II (Kharkiv), Neiko VE (Ivano-Frankivsk), Petrushanko TO (Poltava), Chekalina NI (Poltava), Antonenko MYu (Kyiv), Bidenko NV (Kyiv)

The work of the editorial board is focused on the norms and principles of the International Committee of Medical Journal Editors

EDITORIAL COUNCIL

Erstenyuk HM (Ivano-Frankivsk), Vakalyuk IP (Ivano-Frankivsk), Kupnovytska IH (Ivano-Frankivsk), Moiseyenko VO (Kyiv), Misttuck VH (Ivano-Frankivsk), Ozhogan ZR (Ivano-Frankivsk), Seredyuk NM (Ivano-Frankivsk), Vlas OP (Kyiv), Jan Szczegielniak (Poland)

EDITORIAL ADDRESS:

Ivano-Frankivsk National Medical University
street Halytska, 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine
tel.: (0342) 53-32-95 e-mail: ifnmu@ifnmu.edu.ua
The full-text version of the magazine is presented on the website
<http://www.terapevtyka.com.ua>.

Electronic copies of published articles are sent to the National Library VV Vernadsky for free access on-line

Approved for publication by the Academic Council of Ivano-Frankivsk National Medical University on December 27, 2022 (Minutes №16)

The editors do not always share the opinions of the authors of the articles. The authors are responsible for the accuracy, selection and presentation of facts in their articles.

The legal responsibility for the placement, content, accuracy and graphic reproduction of advertising and information materials about medicines or devices lies with the manufacturer, distributor or other entity that provided the relevant materials. Reprinting and other reproduction in any form in whole or in part of articles, illustrations and other materials is permitted only with the prior written consent of the editors and with the obligatory reference to the source. All rights reserved. Submission preparation checklist is in <http://terapevtyka.com.ua/>

Publisher: Medknyha Publishing House LLC, www.medknyha.com.ua
Certificate of inclusion of the subject of publishing business in the state register of publishers of publishing products DK №5123 dated 10.06.2016
Project manager — OP Vlas, tel. (066) 785-11-56
Marketing Department — PA Syvkivsky, tel. (066) 173-75-79
Graduation editor — YeO Skinder, tel. (093) 701-22-93
Signed for printing 29.12.2022
Format 60/84 1/8. Circulation 8200
© Ivano-Frankivsk National Medical University, 2022
© Medknyha Publishing House LLC, 2022

ВНУТРІШНЯ МЕДИЦИНА | INTERNAL MEDICINE

Д.А. Волинський, І.П. Вакалюк

Комбінований вплив мельдонію та фолієвої кислоти на якість життя пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця й супутньою артеріальною гіпертензією

5

D.A. Volynskiy, I.P. Vakaliuk

The combined effect of meldonium and folic acid on the quality of life of patients with stable coronary heart disease and concomitant arterial hypertension

С.А. Бичкова

Роль коморбідності в перебігу бронхообструктивних захворювань у військовослужбовців, учасників бойових дій

13

S.A. Bychkova

The role of comorbidity in the course of broncho-obstructive diseases in military personnel, participants in combat operations

М.М. Василечко, М.А. Оринчак, Н.В. Скрипник, О.С. Човганюк, О.І. Кочержат

Зміни клінічних показників та стан системи коагуляційного гемостазу у хворих із вперше діагностованою фібриляцією передсердь та метаболічним синдромом

20

M.M. Vasylechko, M.A. Orynychak, N.V. Skrypnyk, O.S. Chovganyuk, O.I. Kocherzhat

Changes in clinical indicators and state of the coagulation hemostasis in patients with newly diagnosed atrial fibrillation and metabolic syndrome

І.Г. Грижак, О.Я. Пришляк, О.В. Маринчак, Р.М. Мізюк, О.В. Копчак, В.І. Кваснюк, М.В. Прокопович, М.В. Прокоф'єв, А.В. Кучер, Л.Й. Самотовка

Досвід застосування тоцилізумабу у хворих на COVID-19 в Івано-Франківській області

28

I.H. Hryzhak, O.Ya. Pryshlyak, O.V. Marynychak, R.M. Mizyuk, O.V. Kopchak, V.I. Kvasnyuk, M.V. Prokopovich, A.V. Kucher, L.Y. Samotovka

Experience of tocilizumab using in patients with COVID-19 in the Ivano-Frankivsk region

СУПУТНЯ І ПОСЃДНАНА ПАТОЛОГІЇ | ACCOMPANYING AND ASSOCIATED PATHOLOGY

Н.В. Пасечко, У.О. Наумова, Т.І. Крицький, Л.В. Наумова

Андрогенний дефіцит із точки зору ризику серцево-судинних захворювань у чоловіків із гіпотиреозом

35

N.V. Pasyechko, U.A. Naumova, T.I. Kritsky, L.V. Naumova

Androgen deficiency in terms of cardiovascular disease risk in men with hypothyroidism

І. Biriuchenko, O. Varabanchyk, V. Korendovych, V. Bulda, N. Korendovych

Exocrine pancreatic function in patients after mild or moderate COVID-19 disease

40

І.В. Бірюченко, О.В. Барабанчик, В.С. Корендович, В.І. Бульда, Н.М. Корендович

Екзокринна функція підшлункової залози в пацієнтів після легкого чи помірно важкого захворювання COVID-19

I.O. Kostitska, N.V. Skrypnyk, N.M. Zherdova, I.V. Cherniavska, V.Y. Vyshyvanyuk, N.B. Tymochko, O.M. Gerych
Коронавірусна хвороба (COVID-19) — потенційний тригер тиреоїдиту де Кервена: клінічний випадок та огляд літератури

44

I.O. Kostitska, N.V. Skrypnyk, N.M. Zherdova, I.V. Cherniavska, V.Y. Vyshyvanyuk, N.B. Tymochko, O.M. Gerych
Coronavirus disease (COVID-19) — a potential trigger for de quervain's thyroiditis: a case report and literature review

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА КУРАЦІЯ | INTERDISCIPLINARY CURATION

O.P. Bratsiun

Соціально-демографічна та емоційно-психологічна характеристика українців, які покинули Україну внаслідок російської військової агресії

56

O.P. Bratsiun

Social-demographic and psychological characteristics of ukrainians who left the country as a result of russian military aggression

T.I. Chaban

Аналіз прихильності до лікування на прикладі пацієнта з лімфомою

63

T.I. Chaban

Analysis of adherence to treatment on the example of a patient with lymphoma

НАУКА ПРАКТИЧНІЙ МЕДИЦИНИ | SCIENCE OF PRACTICAL MEDICINE

O. Barabanchik, I. Biriuchenko

30-й Об'єднаний гастроентерологічний тиждень — UEG Week 2022: що нового та перспективи подальших досліджень у галузі

69

O. Barabanchuk, I. Biriuchenko

30th United Gastroenterology Week — UEG Week 2022: what's new and prospects for further research in the field

КОМБІНОВАНИЙ ВПЛИВ МЕЛЬДОНІЮ ТА ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ Й СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Д.А. Волинський, І.П. Вакалюк

Кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, ІФНМУ, Україна

Резюме. Ішемічна хвороба серця (ІХС) і супутня артеріальна гіпертензія (АГ) — ключові проблеми сучасної кардіології. В основі атерогенезу, який відіграє вирішальну роль у прогресуванні обох патологій, лежить оксидативний стрес і ендотеліальна дисфункція. Фолієва кислота і мельдоній — медикаменти, котрі здатні мінімізувати активність вказаних процесів при їх спільному додаванні до стандартного лікування. ІХС суттєво знижує якість життя пацієнтів. Оцінка якості життя за допомогою спеціалізованих опитувальників дозволяє комплексно оцінити ефективність лікування хворих.

Мета дослідження. Оцінити якість життя в пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця з та без супутньої артеріальної гіпертензії на тлі додаткового комбінованого застосування фолієвої кислоти і мельдонію.

Матеріали та методи. У дослідження включено 66 пацієнтів із стабільною ІХС і АГ. Хворі були розділені на 2 групи: 1) 40 хворих із стабільною ІХС та супутньою АГ; 2) 26 хворих із стабільною ІХС без супутньої АГ. Оцінювали якість життя пацієнтів за допомогою Seattle Angina Questionnaire (SAQ) на тлі стандартного лікування і з додаванням до нього фолієвої кислоти та мельдонію.

Результати та їх обговорення. Вихідний рівень якості життя пацієнтів з ІХС та супутньою АГ був нижчим, ніж у хворих з ІХС без АГ. Покращення якості життя констатовано у всіх групах пацієнтів, проте при додаванні мельдонію і фолієвої кислоти до стандартної терапії цей приріст був достовірно вищим, особливо серед пацієнтів без супутньої АГ.

Висновки. Застосування комбінації фолієвої кислоти із мельдонієм у складі стандартної терапії протягом 6 місяців достовірно підвищує якість життя пацієнтів з ІХС незалежно від наявності супутньої АГ. Опитувальник SAQ продемонстрував свою ефективність у комплексному обстеженні пацієнтів з ІХС і може бути застосований для використання в щоденній практиці лікаря.



УДК: 616-056.52+616.7+616.728.3-007.2

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.5

© Д.А. Волинський, І.П. Вакалюк

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, якість життя, Seattle Angina Questionnaire, ендотеліальна дисфункція.

The combined effect of meldonium and folic acid on the quality of life of patients with stable coronary heart disease and concomitant arterial hypertension

D.A. Volynskiy, I.P. Vakaliuk

Department of Internal Medicine No. 2 and Nursing, IFNSU, Ukraine

Abstract. Coronary heart disease (CHD) and concomitant arterial hypertension (AH) are key problems of modern cardiology. At the heart of atherogenesis, which plays a decisive role in the progression of both pathologies, is oxidative stress and endothelial dysfunction. Folic acid and meldonium are drugs that can minimize the activity of these processes when they are added together to standard treatment. CHD significantly reduces the quality of life of patients. Assessment of quality of life with the help of specialized questionnaires makes it possible to comprehensively assess the effectiveness of treatment of patients.

The aim of the study. To evaluate the quality of life in patients with stable coronary heart disease with and without concomitant arterial hypertension against the background of additional combined use of folic acid and meldonium.

Materials and methods. The study included 66 patients with stable CAD and hypertension. The patients were divided into 2 groups: 1) 40 patients with stable CAD and concomitant hypertension; 2) 26 patients with stable CAD without concomitant hypertension. The quality of life of patients was evaluated using the Seattle Angina Questionnaire (SAQ) against the background of standard treatment and with the addition of folic acid and meldonium.

Results and discussion. The baseline level of quality of life of patients with coronary artery disease and concomitant hypertension was lower than that of patients with coronary artery disease without hypertension. Improvement in the quality of life was noted in all groups of patients, however, when meldonium and folic acid were added to standard therapy, this increase was significantly higher, especially among patients without concomitant hypertension.

Conclusions. The use of a combination of folic acid with meldonium as part of standard therapy for 6 months reliably improves the quality of life of patients with coronary artery disease regardless of the presence of concomitant hypertension. The SAQ questionnaire has demonstrated its effectiveness in the comprehensive examination of patients with CAD and can be applied for use in the daily practice of a physician.

Keywords: coronary heart disease, arterial hypertension, quality of life, Seattle Angina Questionnaire, endothelial dysfunction.

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з найпоширеніших інвалідизуючих захворювань у всьому світі [1, 2]. Наявність супутньої артеріальної гіпертензії (АГ) суттєво погіршує стан хворого через потенціювання процесів ішемії в міокарді і зростання ризиків розвитку життєво небезпечних ускладнень із боку органів-мішеней [3]. Незважаючи на істотні зміни принципів лікування хворих з ІХС, щорічно у світі від її ускладнень вмирає близько 7,2 млн осіб, і 400 тис. в Україні зокрема [4]. На сьогодні медикаментозне лікування ІХС базується на

використанні антитромбоцитарних препаратів, статинів, бета-адреноблокаторів (БАБ), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), нітратів, антагоністів кальцію.

Незважаючи на широке застосування препаратів гемодинамічної та нейрогуморальної дії, які оптимізують співвідношення між потребами серцевого м'язу в кисні і його доставкою, не завжди вдається отримати бажаний ефект у реальній клінічній практиці. Це частково пояснюється тим, що можливості такої терапії обмежені умовами функціонування міокарда при ішемії, наявністю інших адаптаційно-дезадаптаційних

процесів, що суттєво впливають на кардіоміоцити (КМЦ) і міокард загалом, а також коморбідних клінічних ситуацій (метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, артеріальна гіпертензія тощо). На цьому тлі оцінка ефективності проведеного лікування потребує комплексного вивчення самопочуття пацієнта і не може обмежуватись лише показниками лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Тягар захворювання на ІХС додатково оцінюється за допомогою вимірювання якості життя. Всесвітня організація охорони здоров'я визначає якість життя як «широку концепцію, що комплексно впливає на фізичне здоров'я людини, психологічний стан, особисті переконання, соціальні стосунки» [5]. Оскільки ІХС та АГ суттєво знижують фізичні можливості пацієнта й обмежують його в повсякденному житті, важливо оцінити, як саме патологія впливає на загальний стан здоров'я [6].

Однією з конструкцій, яка використовується для вимірювання якості життя, є якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL). HRQoL конкретно вимірює вплив хвороб на здоров'я [7]. Існує безліч доказів того, що HRQoL є вагомим показником стану здоров'я хворих на ІХС [8]. HRQoL може прогнозувати подальшу смертність, незалежно від інших показників здоров'я [9]. Поінформованість про HRQoL також може слугувати мотиваційним інструментом для сприяння прийняттю здорової поведінки та надання нового розуміння результатів ІХС [10].

Незважаючи на те, що вплив ІХС на HRQoL активно вивчається уже протягом десятиріч років, у різних дослідженнях використовувались паралельні або історичні контролі, щоб надати докази того, що ІХС має суттєвий вплив на HRQoL. Наявні порівняльні дані також не дають послідовних доказів: деякі люди з ІХС, здається, справляються зі своїми психологічними симптомами [11], тоді як інші вважають, що не в змозі впоратися, повідомляючи про значно нижчий показник HRQoL — навіть після пристосування до віку та гендерних змін. Чіткий вплив ІХС на HRQoL залишається незрозумілим.

Концептуальні відмінності між загальними показниками HRQoL можуть частково пояснити ці суперечливі висновки. Дослідники можуть обирати різні інструменти для оцінки якості життя, створені для окремої патології. Так, у кардіології найбільш поширеними є такі індивідуальні опитувальники, як MacNew Heart Disease HRQL, Seattle Outpatient Satisfaction

Questionnaire, 36-Item Short Form Survey (SF-36) тощо.

Ключовою патогенетичною ланкою розвитку ІХС є ішемія, а також активація вільнорадикальних процесів в ішемізованій тканині, які руйнують клітинні структури. При супутній АГ погіршення стану тканин відбувається за рахунок ендотеліальної дисфункції на тлі підвищеного АТ. Враховуючи це, застосування засобів, які сприяють зниженню інтенсивності оксидативного стресу та нормалізації функції ендотелію, є доцільним.

Одним із невизначених питань залишається застосування метаболічної терапії у хворих на ІХС із супутньою АГ, проте існують клінічні дослідження, що свідчать про здатність мельдонію поліпшувати енергозабезпечення міокарда та функції ендотелію судин [12]. Мельдоній має антиішемічні властивості, які продемонстровано в дослідженнях останніх років при лікуванні ІХС, стенокардії напруги, ХСН (дослідження MILSS I, MILSS II) [13]. Мельдоній — синтетичний аналог γ -бутиробетаїну, зворотно інгібує активність γ -бутиробетаїнгідроксилази, яка каталізує перетворення γ -бутиробетаїну в карнітин. Збільшення концентрації γ -бутиробетаїну, ефіри якого є агоністами ацетилхолінових рецепторів, зумовлює індукцію синтезу оксиду азоту — ендотеліального фактора вазодилатації. З іншого боку, мельдоній має антиоксидативні властивості за рахунок зниження карнітинзалежного транспорту вільних жирних кислот у мітохондрії клітин м'язової тканини. Відповідно, зменшується інтенсивність β -окислення довголанцюжкових жирних кислот і компенсаторно збільшується окисне фосфорилування глюкози [14].

Фолієва кислота — водорозчинний вітамін, а зокрема його активний метаболіт 5-метилтетрагідрофолат (5-MTHF), імовірно, відіграє важливу захисну роль у серцево-судинній системі. Дійсно, пероральний прийом фолієвої кислоти покращує функцію ендотелію при гіперхолестеринемії [15]. Фолієва кислота додатково має антиоксидантні властивості, які здатні знижувати рівні активних форм кисню [15]. Оцінка ролі фолієвої кислоти в серцево-судинній регуляції потребує акцентування на її зв'язку з гомоцистеїном. Концентрація загального гомоцистеїну в плазмі є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Механізми, що стоять за цією асоціацією, не повністю зрозумілі.

Оцінка якості життя за допомогою спеціалізованих опитувальників може стати ефективним

додатковим методом оцінки стану пацієнтів з ІХС та супутньою АГ на тлі застосування мельдонію й фолієвої кислоти поряд із стандартною медикаментозною терапією.

Мета дослідження. Оцінити якість життя в пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця з та без супутньої артеріальної гіпертензії на тлі додаткового комбінованого застосування фолієвої кислоти і мельдонію.

Матеріали та методи

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідними законами України, у дослідження включено 66 пацієнтів із СІХС ФК II-III, серед яких 40 — із супутньою АГ II-III стадії та 26 — без супутньої АГ.

Критеріями включення в дослідження були: наявність у пацієнтів стабільної ІХС (ФК II-III), артеріальної гіпертензії II-III стадії, відсутність протипоказань до лікування досліджуваними препаратами, вік до 80 років.

Критеріями виключення слугували: гострий коронарний синдром, гострі порушення мозкового кровообігу, хронічна хвороба нирок IV-V стадії, печінкова недостатність, захворювання крові, онкологічні захворювання, вагітність та годування груддю, гострі й хронічні запальні захворювання серця та його оболонок (ендокардит, міокардит, перикардит), фібриляція/тріпотіння передсердь/шлуночків, АВ-блокада II-III ступеня, нейропсихічна патологія, важкий перебіг ІХС, ускладнений кардіогенним шоком, вираженою серцевою недостатністю із ФВ <40%.

На першому етапі дослідження всі пацієнти із СІХС ФК I-III рандомізовані на 2 групи залежно від наявності супутньої АГ II-III стадії:

Хворі із СІХС із супутньою АГ II-III ст. (40 осіб).

1. Хворі із СІХС без супутньої АГ (26 осіб).
2. На другому етапі дослідження всі пацієнти з обох груп були додатково розподілені таким чином:
 1. Пацієнти, які отримували стандартне лікування згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом» та «Адаптованою клінічною настановою» (20 осіб із супутньою АГ та 14 осіб без супутньої АГ).
 2. Пацієнти, яким, окрім стандартного лікування, додавали фолієву кислоту 1 мг (ПАТ

«Київський вітамінний завод»; Україна; реєстраційне посвідчення № UA/6692/01/011) 1 раз на добу протягом 4 тижнів після надходження до стаціонару, потім робилась перерва в прийомі препарату на 4 місяці, і знову відбувся прийом протягом 4 тижнів, та препарат мельдонію 750 мг — препарат Тризипин® Лонг (ТОВ НВФ «Мікрохім»; Україна; реєстраційне посвідчення № UA/12303/01/02) 1 раз на добу протягом 4 тижнів після надходження до стаціонару, потім робилась перерва в прийомі препарату на 4 місяці, і знову відбувся прийом протягом 4 тижнів (20 осіб із супутньою АГ та 12 осіб без супутньої АГ).

Для дослідження якості життя використали Сіетльський опитувальник для хворих на ССН — SAQ (Seattle Angina Questionnaire), розроблений J. Spertus і співавт. [164]. Серед спеціалізованих опитувальників для стенокардії SAQ — найбільш чутливий, короткий і зручний у використанні, допускає представлення результатів у вигляді індексу [165]. Опитувальник SAQ включав 19 питань щодо стану пацієнта, які поділяються на 5 шкал для оцінки найбільш важливих аспектів ІХС: шкала обмежень фізичних навантажень PL (Physical limitation), шкала стабільності нападів AS (Angina stability), шкала частоти нападів AF (Angina frequency), шкала задоволеності лікуванням TS (Treatment satisfaction), шкала ставлення до хвороби DP (Disease perception). Якість життя для кожної з п'яти розглянутих шкал вимірюється у відсотках, причому 0% відповідає найгіршій якості життя, а 100% — найкращій. Кожне з питань, яке відноситься до відповідної з п'яти шкал, робить рівноцінний внесок у кінцеву оцінку [166].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA-10 і пакета статистичних функцій програми Microsoft Excel на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Отримані в дослідженні кількісні показники спершу перевірили на тип їх розподілу за методом Колмогорова — Смирнова і Лільєфорса (A.N. Kolmogorov — N.V. Smirnov & H. Lilliefors test for normality) та W-тестом Шаніро — Вілка (S.S. Shapiro — M. Wilk's W test). Оскільки всі вони не відповідали закону нормального розподілу, то для подання мір центральної тенденції (Measures of Central Tendency) обрали медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (LQ-UQ). Відповідно для перевірки нульової гіпотези застосовували

непараметричний тест U-критерій Манна — Вітні (H.V. Mann — D.R. Whitney U Test), значення $p < 0,05$ оцінювали вірогідними.

Результати та їх обговорення

Ми констатували достовірне покращення суб'єктивної оцінки якості життя серед хворих усіх груп обстежених протягом дослідження. Проте різні схеми медикаментозного лікування забезпечували неоднаковий приріст в оцінці якості життя самими пацієнтами.

Так, серед хворих, які отримували тільки базову терапію, показник обмеження фізичної активності зростав із 47,9 (43,2-53,2)% на початку лікування до 51,7 (46,6-57,4)% через 1 місяць і до 54,2 (48,8-60,0)% на момент завершення дослідження (див. табл. 1).

Покращення стабільності нападів стенокардії відбувалось із 38,5 (37,1-40,8)% до 40,8 (39,3-43,2)% і до 42,8 (41,2-45,2)% відповідно. Сумарний приріст даного показника становив 10% за весь період лікування ($p < 0,05$).

Частота нападів стенокардії також продемонструвала позитивну динаміку — з 40,3 (38,6-43,3)% до 45,9 (44,0-49,4)% і до 49,5 (47,5-53,3)% відповідно.

Усі пацієнти відмітили зростання задоволеності лікуванням та покращення власного ставлення до захворювання загалом. Ці показники продемонстрували сумарний приріст протягом 6 місяців лікування на 17,3 та 14,4% ($p < 0,05$).

Найбільш відчутне покращення якості життя ми відмітили в пацієнтів, яким у складі базової терапії ми додатково призначали комбінацію фолієвої кислоти і мельдонію. У них показник обмеження фізичної активності покращувався з 46,2 (42,2-50,5)% на початку дослідження до 59,1 (54,1-65,5)% через 1 місяць і до 61,4 (56,2-68,1)% на завершальному його етапі.

Сумарне покращення стабільності й частоти нападів стенокардії в даній групі хворих через 6 місяців спостереження становило 21,7 та 25,5% відповідно ($p < 0,05$).

Приблизно аналогічно покращились також індивідуальне сприйняття задоволеності лікуванням та ставлення пацієнта до

Таблиця 1

Динаміка показників якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих із СІХС із супутньою АГ

Показник	Група Базова терапія (n=20) хворих Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20) Me (LQ-UQ)		
	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.
Обмеження фізичної активності, %	47,9 (43,2-53,2)	51,7 (46,6-57,4) p_1^{**} $\Delta 7,4$	54,2 (48,8-60,0) p_1^*, p_2^{**} $\Delta 11,6$	46,2 (42,2-50,5)	59,1 (54,1-65,5) p_1^* $\Delta 21,9$	61,4 (56,2-68,1) p_1^*, p_2^{**} $\Delta 24,8$
Стабільність нападів стенокардії, %	38,5 (37,1-40,8)	40,8 (39,3-43,2) p_1^* $\Delta 5,6$	42,8 (41,2-45,2) p_1^*, p_2^{**} $\Delta 10,0$	39,6 (37,4-41,7)	48,7 (46,0-51,3) p_1^* $\Delta 18,7$	50,6 (47,8-53,4) p_1^*, p_2^{**} $\Delta 21,7$
Частота нападів стенокардії, %	40,3 (38,6-43,3)	45,9 (44,0-49,4) p_1^* $\Delta 12,2$	49,5 (47,5-53,3) p_1^*, p_2^* $\Delta 18,6$	42,1 (36,9-46,6)	51,8 (45,4-57,3) p_1^* $\Delta 18,7$	56,5 (49,5-62,4) p_1^* p_1^*, p_2^* $\Delta 25,5$
Задоволеність лікуванням, %	46,7 (41,9-51,5)	54,1 (48,7-59,8) p_1^* $\Delta 13,7$	56,5 (50,7-62,3) p_1^*, p_2^{**} $\Delta 17,3$	47,4 (43,7-51,2)	56,4 (52,1-60,7) p_1^* $\Delta 16,0$	60,7 (56,1-65,6) p_1^*, p_2^* $\Delta 21,9$
Ставлення пацієнта до захворювання, %	43,3 (39,3-47,2)	47,7 (43,6-51,9) p_1^* $\Delta 9,2$	50,6 (45,9-55,2) p_1^*, p_2^{**} $\Delta 14,4$	40,9 (37,9-43,6)	51,3 (47,7-54,5) p_1^* $\Delta 20,3$	55,2 (51,6-58,8) p_1^*, p_2^{**} $\Delta 25,9$
Середній показник, %	43,3 (41,7-44,9)	48,1 (46,1-49,8) p_1^* $\Delta 9,9$	50,7 (48,8-52,5) p_1^*, p_2^* $\Delta 14,6$	43,2 (41,4-44,9)	53,5 (51,2-55,5) p_1^* $\Delta 19,2$	56,9 (54,5-59,1) p_1^*, p_2^* $\Delta 24,1$

Примітки. Вірогідність різниці p_1 — порівняно з показниками до лікування; p_2 — порівняно з показниками після 1 місяця лікування; * — $p < 0,05$; ** — $p_1 > 0,05$; Δ — приріст або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Таблиця 2

Динаміка показників якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих із СІХС без супутньої АГ

Показник	Група хворих Базова терапія (n=14) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=12) Me (LQ-UQ)		
	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.
Обмеження фізичної активності, %	54,8 (49,4-62,6)	56,1 (51,6-62,1) p ₁ ** Δ2,3	60,9 (56,2-67,4) p ₁ *, p ₂ ** Δ10,0	55,2 (49,9-59,9)	62,1 (57,8-66,7) p ₁ * Δ11,1	67,5 (62,9-72,6) p ₁ *, p ₂ ** Δ18,2
Стабільність нападів стенокардії, %	51,8 (49,8-54,7)	54,2 (49,2-57,7) p ₁ ** Δ4,4	57,6 (52,3-61,4) p ₁ *, p ₂ ** Δ10,1	50,6 (45,6-55,8)	58,5 (54,5-62,4) p ₁ * Δ13,5	62,2 (57,8-66,4) p ₁ *, p ₂ ** Δ18,7
Частота нападів стенокардії, %	52,3 (50,3-56,2)	54,7 (51,5-59,6) p ₁ ** Δ4,4	58,2 (54,8-63,4) p ₁ *, p ₂ ** Δ10,1	52,6 (49,9-55,6)	60,7 (56,4-63,3) p ₁ * Δ13,3	66,5 (60,6-67,6) p ₁ *, p ₂ ** Δ20,9
Задоволеність лікуванням, %	57,5 (51,9-62,9)	60,1 (54,5-63,8) p ₁ ** Δ4,3	63,9 (57,9-67,9) p ₁ ***, p ₂ ** Δ10,3	55,4 (52,2-57,8)	64,8 (57,3-68,2) p ₁ * Δ14,5	68,1 (61,1-72,5) p ₁ *, p ₂ ** Δ18,6
Ставлення пацієнта до захворювання, %	57,3 (49,3-65,1)	59,8 (52,9-64,9) p ₁ ** Δ4,2	63,6 (56,3-69,1) p ₁ *, p ₂ ** Δ9,9	56,3 (49,6-62,7)	65,2 (58,7-73,6) p ₁ * Δ13,6	70,1 (62,4-78,4) p ₁ *, p ₂ ** Δ19,7
Середній показник, %	54,7 (51,8-56,8)	56,9 (52,9-59,7) p ₁ ** Δ3,9	60,8 (56,6-63,8) p ₁ ***, p ₂ ** Δ10,0	54,0 (52,3-55,1)	62,9 (58,9-65,5) p ₁ * Δ14,1	66,3 (62,9-70,0) p ₁ *, p ₂ * Δ18,6

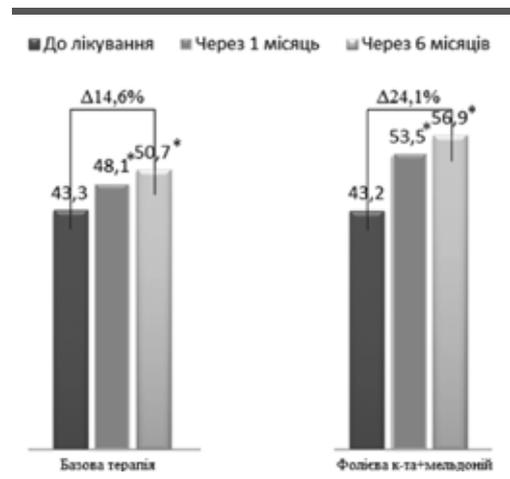
Примітки. Вірогідність різниці p₁ — порівняно з показниками до лікування; p₂ — порівняно з показниками після 1 місяця лікування; * — p<0,05; ** — p>0,05; Δ — приріст або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

захворювання — на 21,9 25,9% відповідно (p<0,05).

На рис. 1 подано дані стосовно динаміки середнього показника якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих із СІХС із супутньою АГ.

Рисунок 1

Динаміка середнього показника якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих із СІХС із супутньою АГ



Ми також проаналізували динаміку показників якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих із СІХС без супутньої АГ (див. табл. 2).

Слід відмітити, що вихідні показники якості життя серед усіх хворих без супутньої АГ були вищими, ніж такі в пацієнтів з АГ.

Серед хворих, які отримували виключно базове лікування, показник обмеженості фізичної активності поступово зростав із 54,8 (49,4-62,6)% на початку дослідження до 60,9 (56,2-67,4)% після його завершення.

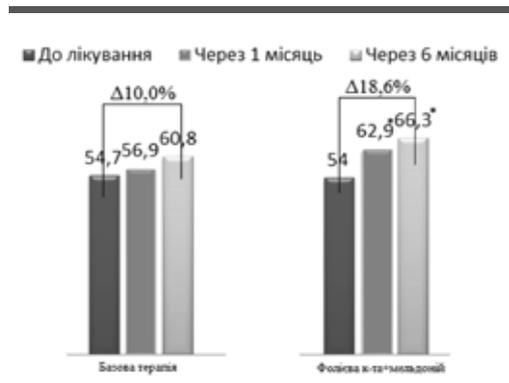
Пацієнти цієї групи відзначали сумарне підвищення показників стабільності і частоти нападів стенокардії через 6 місяців лікування на 10,1 і 10,1% відповідно (p<0,05).

Таку саму динаміку ми спостерігали стосовно показників задоволеності лікуванням та ставленням пацієнта до власного захворювання — приріст становив 10,3 і 9,9% відповідно.

Подібну картину ми спостерігали і в групі хворих, які в доповнення до базового медикаментозного лікування отримували комбінацію фолієвої кислоти та мельдонію. Так, показник обмеженості фізичної активності зростав у них на 18,2% (p<0,05) через 6 місяців дослідження. Показники стабільності і частоти

Рисунок 2

Динаміка середнього показника якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих із СІХС без супутньої АГ



нападів стенокардії — на 18,7 і 20,9% відповідно ($p < 0,05$). Хворі даної групи також відмітили покращення задоволеності лікуванням на 18,6% і ставлення до власного захворювання на 19,7%.

На рис. 2 продемонстровано сумарний приріст середнього показника якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих із СІХС у відновному періоді після перкутанного коронарного втручання без супутньої АГ.

Висновки

Після 6 місяців ми зафіксували достовірне покращення якості життя у всіх групах пацієнтів. Ми констатували, що при прийомі комбінації фолієвої кислоти та мельдонію пацієнти відмічали достовірне покращення якості життя порівняно з традиційною терапією незалежно від наявності супутньої АГ. Опитувальник SAQ продемонстрував свою ефективність у комплексному обстеженні пацієнтів з ІХС і може бути застосований для використання в щоденній практиці лікаря.

Список використаної літератури

- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37-55.
- Іпатов АВ, Коробкін ЮІ, Дроздова ІВ, Ханюкова Я, Сидорова МГ. Хвороби системи кровообігу: провідні тенденції динаміки інвалідності. *Український кардіологічний журнал*. 2012;1:36-41.
- Гандзюк В. Динаміка захворюваності та поширеності серцево-судинних хвороб серед населення України на сучасному етапі: національний та регіональний аспекти. *ВСГООЗ [інтернет]*. 08, Грудень 2014 [cited 26, Жовтень 2022];(2). Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/visnyk-gigieny/article/view/3376>
- Ivanyuk AV, Orlova NM. Хвороби системи кровообігу як причина втрати трудового потенціалу Київської області. *ВСГООЗ [інтернет]*. 19, Березень 2021 [cited 26, Жовтень 2022];(4):26-33. Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/visnyk-gigieny/article/view/11906>
- Reeh J, Therning CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2018;40:1426-1435.
- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115:2761-2788.
- Le J, Dorstyn DS, Mpofu E, Prior E, Tully PJ. Health-related quality of life in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis mapped against the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Qual Life Res*. 2018 Oct;27(10):2491-2503. doi: 10.1007/s11136-018-1885-5. Epub 2018 May 19. Erratum in: *Qual Life Res*. 2018 Jun 6; PMID: 29779143.
- Wardoku R, Blair C, Demmer R, Prizment A. Association between physical inactivity and health-related quality of life in adults with coronary heart disease. *Maturitas*. 2019 Oct;128:36-42. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.07.005. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31561820; PMCID: PMC7261413.
- Zhang H, Wang Y, Cai X, Tang N, Wei S, Yang Y. Family functioning and health-related quality of life of inpatients with coronary heart disease: a cross-sectional study in Lanzhou city, China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Sep 6;22(1):397. doi: 10.1186/s12872-022-02844-x. PMID: 36068504; PMCID: PMC9446873.
- Barham A, Ibraheem R, Zyoud SH. Cardiac self-efficacy and quality of life in patients with coronary heart disease: a cross-sectional study from Palestine. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Dec 13;19(1):290. doi: 10.1186/s12872-019-01281-7. PMID: 31835995; PMCID: PMC6909462.
- Wang L, Wu YQ, Tang X, Li N, He L, Cao Y, Chen DF, Hu YH. Profile and Correlates of Health-related Quality of Life in Chinese Patients with Coronary Heart Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Jul 20;128(14):1853-61. doi: 10.4103/0366-6999.160486. PMID: 26168822; PMCID: PMC4717935.
- Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2014, article ID 360438.
- Dzerve V; MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I». *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(10):544-51. PMID: 22186118.
- Bastani A, Rajabi S, Daliran A, Saadat H, Karimi-Busheri F. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease. *Biomed. Rep.*, 2018;9(4):327-332.
- Bécher M, Enseleit F, Chenevard R, Muntwyler J, Lüscher TF, Noll G. Folic Acid improves baroreceptor sensitivity in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005 Jan;45(1):44-8.

Для цитування: Волинський Д.А., Вакалюк І.П. Комбінований вплив мельдонію та фолієвої кислоти на якість життя пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця й супутньою артеріальною гіпертензією. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022;3(4):5-12. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.5.

Адреса для листування: Волинський Денис Андрійович, denys_volynskiy@ukr.net, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ 76018, Україна.

Відомості про авторів: Волинський Денис Андрійович, асистент кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства, ІФНМУ. ORCID: 0000-0003-4849-8197; Вакалюк Ігор Петрович, д.мед.наук, професор кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства, проректор з наукової роботи ІФНМУ. ORCID: 0000-0002-4430-6816

Особистий внесок: Волинський Д.А. — аналіз проблеми та результатів, написання статті, проведення досліджень. Вакалюк І.П. — аналіз результатів. (заповнює автор)

Декларація з етики: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань. (заповнює автор)

Проходження статті: Надійшла до редакції 19.11.2022 року; перероблена 30.11.2022 року; прийнята до друку 5.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

For citation: Volynskiy DA, Vakaliuk IP. The combined effect of meldonium and folic acid on the quality of life of patients with stable coronary heart disease and concomitant arterial hypertension. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnysky* 2022;3(4):5-12. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.5.

Correspondence address: Denys Andriyovych Volynskiy, denys_volynskiy@ukr.net, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska St., 2, Ivano-Frankivsk 76018, Ukraine (заповнює автор)

Information about the authors: Denys Andriyovych Volynskiy, assistant of the Department of Internal Medicine No. 2 and Nursing, IFNMU. ORCID: 0000-0003-4849-8197; Ihor Petrovych Vakaliuk, doctor of medical sciences, professor of the department of internal medicine #2 and nursing, vice-rector for scientific work of IFNMU. ORCID: 0000-0002-4430-6816.

Personal contribution: Volynsky D.A. — analysis of the problem and results, writing an article, conducting research. Vakalyuk I.P. — analysis of results.

Declaration of Ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial obligations.

Article: Received 19 November 2022; revised on 30 November 2022; accepted 5 December 2022; published 29 December 2022.

РОЛЬ КОМОРБІДНОСТІ В ПЕРЕБІГУ БРОНХООБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ, УЧАСНИКІВ БОЙОВИХ ДІЙ

С.А. Бичкова

Українська військово-медична академія, м. Київ

Резюме. У статті представлено особливості коморбідної патології, основні показники функціональних порушень із боку серцево-судинної та дихальної систем, показники системного імунного запалення у військовослужбовців, учасників бойових дій, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальну астму (БА).

Мета дослідження — вивчення клініко-функціональних та імунологічних особливостей перебігу БА й ХОЗЛ у військовослужбовців, учасників бойових дій.

Матеріал і методи. Було обстежено 69 військовослужбовців, учасників бойових дій, які звернулися по консультативну допомогу до пульмонолога. Усі хворі дали добровільну поінформовану згоду щодо участі в дослідженні. Хворі були розподілені на дві групи: 1-ша група — 34 хворих на ХОЗЛ, група В, GOLD 2, без ознак загострення; 2-га група — 35 хворих на БА персистуючого перебігу, середнього ступеня важкості, контрольовану. Середній вік хворих становив $44,5 \pm 3,6$ року. Аналіз коморбідної патології проводився шляхом вивчення медичної карти стаціонарного хворого та амбулаторної медичної картки. Усі хворі на ХОЗЛ проходили тест оцінки перебігу хвороби (COPD Assessment Test).

Результати та обговорення. В обох групах пацієнтів у високому відсотку випадків супутня патологія була представлена серцево-судинними захворюваннями: у 1-й групі пацієнтів у вірогідно більшому відсотку випадків було виявлено ознаки СН I-II ст. та ІХС. АГ II стадії була виявлена в обох групах пацієнтів, проте в пацієнтів 2-ї групи було більше осіб з АГ I стадії ($p < 0,05$). Аналіз отриманих даних встановив, що частою коморбідною патологією в пацієнтів із БА була патологія шлунково-кишкового тракту, особливо гастроезофагеальна рефлюксна хвороба. У цій групі хворих було відзначено вірогідно вищий відсоток осіб із ГЕРХ, що свідчить про провокуючий вплив регургітації кислого вмісту шлунка на розвиток бронхообструктивного синдрому. Слід зауважити, що кількість супутніх захворювань у військовослужбовців, хворих на ХОЗЛ, коливалась від 1 до 5, при цьому понад 50% пацієнтів мали одночасно три і більше хвороби. У пацієнтів 1-ї групи були виявлені ознаки дисліпідемії із підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ) та зниженим вмістом ХС ЛПВЩ і порушеннями вуглеводного обміну із вірогідно вищим за нормативне значення індексом НОМА.

Висновки. У хворих на ХОЗЛ основна коморбідна патологія представлена патологією серцево-судинної системи: артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця та



УДК: 616.12-008.331.1-06-037-08-084:612.017.1

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.13

© С.А. Бичкова

серцевою недостатністю I-II стадії. У військовослужбовців із БА у вірогідно вищому відсотку випадків виявляється патологія органів травлення — гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. У хворих на ХОЗЛ відзначено порушення ліпідного обміну та ознаки інсулінорезистентності. У сироватці крові обох груп хворих виявлено високий рівень прозапальних цитокінів, одночасно у хворих на ХОЗЛ відзначено високу концентрацію ТФР- β , який є маркером ремоделювання бронхів та ІЛ-6. У хворих на БА виявлено підвищений вміст ІЛ-4, який є маркером бронхіальної гіперреактивності.

Ключові слова: військовослужбовці, учасники бойових дій, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, коморбідність.

The role of comorbidity in the course of broncho-obstructive diseases in military personnel, participants in combat operations

S.A. Bychkova

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

Abstract. The article presents the features of comorbid pathology, the main indicators of functional disorders of the cardiovascular and respiratory systems, indicators of systemic immune inflammation in military personnel, participants in combat operations, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA). The purpose of the research is to study the clinical, functional and immunological features of the course of BA and COPD in military personnel, participants in combat operations.

Materials and methods. 69 military personnel, participants in combat operations who sought consultative help from a pulmonologist were examined, all patients gave voluntary informed consent to participate in the study. The patients were divided into two groups: 1 group — 34 patients with COPD, group B, GOLD 2, without signs of exacerbation; Group 2 — 35 patients with BA, persistent course, moderate degree of severity, controlled. The average age of the patients was 44.5 ± 3.6 years. Analysis of comorbid pathology was carried out by studying the inpatient medical record and the outpatient medical record. All COPD patients underwent the COPD Assessment Test.

Results and discussion. In both groups of patients, in a high percentage of cases, concomitant pathology was represented by cardiovascular diseases: in 1 group of patients, in a probably higher percentage of cases, signs of heart failure I-II stage were detected and coronary heart disease. Stage II of arterial hypertension was detected in both groups of patients, however, patients in group 2 had more individuals with stage I hypertension ($p < 0.05$). The analysis of the obtained data established that a frequent comorbid pathology in patients with BA was pathology of the gastrointestinal tract, especially gastroesophageal reflux disease. In this group of patients, a probably higher percentage of people with GERD was found, which indicates the provoking effect of regurgitation of acidic stomach contents on the development of broncho-obstructive syndrome. It should be noted that the number of concomitant diseases in servicemen with COPD ranged from 1 to 5, while more than 50% of patients had three or more diseases at the same time. In patients of group 1, signs of dyslipidemia with an increased level of triglycerides (TG) and a reduced content of HDL cholesterol and carbohydrate metabolism disorders with a HOMA index probably higher than the normative value were found.

Conclusions. In patients with COPD, the main comorbid pathology is represented by the pathology of the cardiovascular system: arterial hypertension, coronary heart disease, and stage I-II of heart failure. In military personnel with BA, a pathology of the digestive organs — gastroesophageal reflux disease — is detected in a probably higher percentage of cases. In patients with COPD, disorders of lipid metabolism and signs of insulin resistance were found. A high level of pro-inflammatory cytokines was detected in the blood serum of both groups of patients, at the same time, a high concentration of TGF- β , which is a marker of bronchial remodeling, and IL-6 was detected in patients with COPD. In patients with BA, an increased content of IL-4, which is a marker of bronchial hyperreactivity, was found.

Keywords: military personnel, combatants, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, comorbidity.

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), згідно з висновками експертів ВООЗ, належить до числа найпоширеніших хвороб людини [1]. У патогенезі ХОЗЛ провідну роль відіграє запалення. Чисельними дослідженнями показано, що в популяції хворих на ХОЗЛ виявляється вірогідне підвищення низки біомаркерів системного запалення — інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), фібриногену та загальної кількості лейкоцитів периферичної крові [2]. Також встановлено, що наявність персистуючого системного запалення асоціюється з погіршенням перебігу ХОЗЛ, у зв'язку з чим навіть було виділено окремих фенотип цього захворювання — з наявністю системного запалення [3]. Проблема лікування ХОЗЛ тісно пов'язана із супутніми хворобами. Коморбідна патологія, з одного боку, виникає через системне запалення, а з іншого — і сама хвороба є лише одним із проявів системного запального стану з мультиорганичним ураженням. Відповідно до даних патогенетичних механізмів терапія ХОЗЛ повинна бути спрямована не лише на легеневі симптоми, але й на системні прояви [4].

Бронхіальна астма (БА) посідає одне з перших місць щодо поширеності, тяжкості перебігу, труднощів у діагностиці, лікуванні та реабілітації й продовжує залишатися однією із головних проблем охорони здоров'я у світі. Вивчення ефективності стандартних схем протизапальної терапії виявило відсутність стійкої позитивної динаміки, як клінічної, так і функціональної, практично в 30% пацієнтів, хворих на БА. Однією з причин такої резистентності до протизапальної терапії може бути наявність коморбідної патології, що обтяжує перебіг БА, знижує ефективність терапії та погіршує прогноз захворювання. БА потрібно оцінювати не окремо від супутніх захворювань, а як компонент складної поліморбідності і застосовувати системний підхід до пацієнтів [5]. Сама БА може бути фактором ризику розвитку ХОЗЛ. За даними останніх досліджень, у хворих на БА ризик розвитку ХОЗЛ у 12 разів вищий, ніж у пацієнтів без астми. Також було виявлено, що у 20% хворих на астму з часом розвинулась незворотна бронхіальна обструкція, так само показано, що бронхіальна гіперреактивність була другим після паління провідним фактором ризику розвитку ХОЗЛ, на неї припадало 15% популяційного ризику (ризик від паління становить 39%) [6].

Особливої актуальності набувають ці захворювання у військовослужбовців, особливо під час проведення бойових дій. Великі емоційні та психологічні навантаження, безпосередній контакт із продуктами згорання палива та іншими газами, які наявні в зоні бойових дій, а також тривалий стаж та індекс паління призводять не тільки до підвищеного поширення даної патології у військовослужбовців, але й до частих важких загострень, які потребують госпіталізації й проведення інтенсивного лікування. Військовослужбовці — особливий контингент населення, який стикається з провідними факторами ризику розвитку БОЗ під час щоденної професійної діяльності [7]. Високий рівень поширеності даного патологічного стану серед військовослужбовців негативно впливає на боєздатність військ, знижуючи чисельність особового складу внаслідок госпіталізацій, відпусток, звільнень за станом здоров'я, смертності, та є вкрай актуальною проблемою сьогодення.

Мета дослідження — вивчення клініко-функціональних та імунологічних особливостей перебігу БА й ХОЗЛ у військовослужбовців, учасників бойових дій.

Матеріал і методи

Було обстежено 69 військовослужбовців, учасників бойових дій, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініках НВМКЦ «ГВКГ» із приводу етапного лікування поранень унаслідок вибухової травми та звернулися по консультативну допомогу до пульмонолога. Усі хворі дали добровільну поінформовану згоду щодо участі в дослідженні. Хворі були розподілені на дві групи:

1-ша група — 34 хворих на ХОЗЛ, група В, GOLD 2, без ознак загострення;

2-га група — 35 хворих на БА персистуючого перебігу, середнього ступеня важкості, контрольовану. Середній вік хворих становив $44,5 \pm 3,6$ року.

Дослідження були виконані відповідно до принципів вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», Міжнародного кодексу медичної етики та Женевської декларації, на підставі внутрішніх нормативно-розпорядчих документів — Положення про комісію з питань етики при УВМА.

Критеріями включення в дослідження були: наявність верифікованого діагнозу ХОЗЛ у фазі

ремисії та контрольованої БА, вік 40-55 років, спроможність правильно виконувати техніку інгаляції базисних препаратів та адекватної оцінки свого стану, підписання поінформованої згоди на участь у дослідженні.

Діагноз ХОЗЛ, групу хворих, ступінь бронхіальної обструкції встановлювали згідно з Наказом № 555 МОЗ України [1]. Діагноз БА встановлювали відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на бронхіальну астму (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08 жовтня 2013 року № 868) [8].

Аналіз коморбідної патології проводився шляхом вивчення медичної карти стаціонарного хворого та амбулаторної медичної картки.

Усі хворі на ХОЗЛ проходили тест оцінки перебігу хвороби (COPD Assessment Test, CAT) [1]. Оцінку інтенсивності задишки проводили за модифікованою шкалою задишки Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC). Усім хворим було проведено дослідження показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою комп'ютерної програми WinspiroPRO

1.06.4.0-MOD C11. Для визначення ступеня зворотності бронхіальної обструкції використовували пробу із бронходилататором короткої дії (200-400 мкг сальбутамолу).

Рівні ІЛ-4, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α, вмісту розчинної молекули адгезії sICAM-1 визначали за допомогою сертифікованих в Україні наборів для імуноферментного аналізу за методикою фірми-виробника Diaclon (Франція), трансформуючого фактора росту β (ТФР-β) — Genzyme diagnostics.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм Microsoft XP Excel, а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

Результати та обговорення

Аналіз даних, представлених у табл.1, показав, що у хворих із синдромом бронхообструкції, включених у дослідження, наявні відмінності в клінічному перебігу хвороби.

У хворих 1-ї групи із діагнозом ХОЗЛ середня тривалість проявів хвороби була достовірно меншою порівняно із пацієнтами 2-ї групи, у яких симптоми виникали раніше за рахунок раннього початку БА. Переважна більшість пацієнтів цієї групи (70,6%) продовжували палити і на момент включення в дослідження також мали тривалий стаж паління та високий індекс паління.

У хворих 2-ї групи була наявна в анамнезі БА із класичними проявами нападоподібного кашлю та задишки. В анамнезі в цих хворих були наявні різноманітні алергічні прояви, а саме: сезонний алергічний риніт — у 35,3% (12 осіб), харчова алергія на окремі продукти (цитрусові, рибу) — у 20,6% (7 осіб). Аналіз медичної документації показав, що з початку повномасштабних бойових дій у хворих обох груп були періодичні загострення захворювань. При цьому у хворих на ХОЗЛ погіршення загального самопочуття виникало на тлі переохолодження та перенесених гострих респіраторних інфекцій, а в пацієнтів із БА — у період весна — літо, а також на тлі тривалого перебування в зоні пожеж.

Аналіз результатів тесту оцінки перебігу ХОЗЛ (CAT) показав, що в 1-й групі пацієнтів спостерігалася велика кількість скарг і симптомів, які обмежують їх суспільну та побутову активність, проте ступінь задишки був достовірно вищим у 2-й групі хворих.

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених хворих (M±m)

Показник	1-ша група (n=35)	2-га група (n=34)	p
Середній вік, роки	44,8±2,3	45,2±1,9	p>0,05
Тривалість захворювання, роки	8,2±1,4	12,4±1,3	p<0,05
Паління, n (%)	32 (91,4%)	24 (70,6%)	p>0,05
Індекс паління, пачко/роки	12,6±0,6	11,8±0,4	p>0,05
CAT, бали	15,3±1,1	-	p>0,05
mMRC, бали	0,6±0,04	-	p<0,05
Осиплість голосу, n (%)	4 (11,4%)	18 (52,9%)	p<0,05
Відчуття печії в епігастрії, n (%)	-	23 (67,6%)	p<0,05
Відчуття регургітації, n (%)	2 (5,7%)	22 (64,7%)	p<0,05
Відчуття регургітації кислотою, n (%)	-	17 (50,0%)	p<0,05
Артеріальна гіпертензія I ст., n (%)	7 (20,0%)	12 (35,3%)	p<0,05
Артеріальна гіпертензія II ст., n (%)	22 (62,9%)	17 (50,0%)	p>0,05
ІХС, n (%)	33 (94,3%)	21 (61,8%)	p<0,05
СН I-II ст., n (%)	35 (100%)	21 (61,8%)	p<0,05
Сечокам'яна хвороба, n (%)	5 (14,3%)	3 (8,8%)	p<0,05
ГЕРХ, n (%)	6 (17,2%)	20 (58,9%)	p<0,05
Хронічний холецистит, n (%)	11 (31,4%)	18 (52,9%)	p<0,05
Хронічний панкреатит, n (%)	13 (44,8%)	16 (47,1%)	p>0,05
Надлишкова вага тіла, n (%)	26 (74,3%)	12 (35,3%)	p<0,05
Ожиріння I ст., n (%)	5 (14,3%)	2 (5,9%)	p<0,05

Примітка: n — кількість хворих, p — вірогідність різниці показників між групами.

Встановлено, що в 2-й групі пацієнтів частота денних нападів задишки становила $1,6 \pm 0,4$ випадку, частота нічних нападів задишки — $0,6 \pm 0,1$ випадку, що супроводжувалося вірогідно більшою потребою у використанні бронходилататорів короткої дії ($3,8 \pm 0,4$ р/добу — у 2-й групі та $1,6 \pm 0,4$ р/добу — у 1-й групі) ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що в 2-й групі пацієнтів траплялися скарги, які свідчили про наявність ГЕРХ: відчуття печії в епігастрії, відчуття регургітації їжею та відрижка кислим вмістом. Дані симптоми спостерігалися періодично впродовж тривалого часу — $8,7 \pm 1,4$ року. Виразкових уражень шлунка чи дванадцятипалої кишки в обстежених пацієнтів не було виявлено.

Як видно із даних, представлених у табл. 2, в обох групах пацієнтів у високому відсотку випадків супутня патологія була представлена серцево-судинними захворюваннями: у 1-й групі пацієнтів у вірогідно більшому відсотку випадків було виявлено ознаки СН I-II ст. та ІХС. АГ II стадії була виявлена в обох групах пацієнтів, проте в пацієнтів 2-ї групи було більше осіб з АГ I стадії ($p < 0,05$).

Аналіз отриманих даних встановив, що частою коморбідною патологією в пацієнтів із БА була патологія шлунково-кишкового тракту, було встановлено вірогідно вищий відсоток осіб із ГЕРХ, що свідчить про провокуючий вплив регургітації кислого вмісту шлунка на розвиток бронхообструктивного синдрому.

Слід зауважити, що кількість супутніх захворювань у військовослужбовців, хворих на ХОЗЛ, коливалась від 1 до 5, при цьому понад 50% пацієнтів мали одночасно три і більше хвороби.

При дослідженні показників ФЗД у 1-й групі пацієнтів було виявлено ключову спірометричну ознаку ХОЗЛ — зменшення постбронходилатційного співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70\%$, водночас рівень зниження $ОФВ_1$, $ФЖЄЛ$ відповідали GOLD 2 (табл. 2). У хворих 2-ї групи було виявлено зворотність бронхіальної обструкції в тесті з бронходилататором короткої дії, приріст $ОФВ_1$ становив $>12\%$ та >200 мл, у хворих на ХОЗЛ бронхіальна обструкція була незворотною.

В обох групах хворих було виявлено підвищення рівня САТ та ДАТ, а також збільшення показника ІММЛШ ($p < 0,05$), що відповідало наявності ознак гіпертрофії лівого шлуночка та II стадії артеріальної гіпертензії.

Було проаналізовано основні біохімічні показники й рівні про- та протизапальних цитокінів в обстежених військовослужбовців (табл. 3).

Таблиця 2

Функціональні показники в обстежених військовослужбовців ($M \pm m$)

Показник	1-ша група (n=35)	2-га група (n=34)	p
ОФВ ₁ , %	$65,1 \pm 3,2$	$68,9 \pm 2,8$	$p > 0,05$
ФЖЄЛ, %	$67,3 \pm 3,1$	$69,5 \pm 2,9$	$p > 0,05$
ОФВ/ФЖЄЛ	$63,5 \pm 3,2$	$75,8 \pm 3,1$	$p < 0,05$
Приріст ОФВ ₁ , %	$3,8 \pm 0,8$	$14,2 \pm 1,4$	$p < 0,05$
Приріст ОФВ ₁ , мл	$98,7 \pm 15,3$	$245,4 \pm 16,4$	$p < 0,05$
САТ, мм рт. ст.	$167,7 \pm 2,1$	$163,5 \pm 2,7$	$p > 0,05$
ДАТ, мм рт. ст.	$102,7 \pm 2,3$	$98,1 \pm 2,1$	$p > 0,05$
ІММЛШ, г/м ²	$131,6 \pm 3,6$	$127,4 \pm 3,7$	$p > 0,05$

Примітка: n — кількість хворих, p — вірогідність різниці показників між групами.

Таблиця 3

Біохімічні та імунологічні показники в обстежених хворих ($M \pm m$)

Показники	1-ша група (n=35)	2-га група (n=34)	p
ТГ, ммоль/л	$2,61 \pm 0,11$	$1,89 \pm 0,12$	$p < 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$0,8 \pm 0,2$	$1,16 \pm 0,1$	$p < 0,05$
Індекс НОМА	$2,26 \pm 0,09$	$1,56 \pm 0,08$	$p < 0,05$
ФНП-α, пг/мл	$129,6 \pm 6,9$	$112,7 \pm 5,7$	$p > 0,05$
ІЛ-1β, пг/мл	$108,8 \pm 5,2$	$86,6 \pm 5,8$	$p > 0,05$
ІЛ-6, пг/мл	$70,4 \pm 2,4$	$42,9 \pm 2,9$	$p < 0,05$
ІЛ-4, пг/мл	$18,1 \pm 0,9$	$70,7 \pm 0,8$	$p < 0,05$
ТФР-β, пг/мл	$126,4 \pm 6,9$	$62,3 \pm 7,4$	$p < 0,05$
sICAM-1, нг/мл	$419,4 \pm 12,7$	$308,3 \pm 12,4$	$p < 0,05$

Примітка: n — кількість хворих, p — вірогідність різниці показників між групами.

Слід зауважити, що в пацієнтів 1-ї групи були виявлені ознаки дисліпідемії із підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ) та зниженим вмістом ХС ЛПВЩ і порушеннями вуглеводного обміну із вірогідно вищим за нормативне значення індексом НОМА.

В обох групах пацієнтів у сироватці крові було виявлено високий рівень прозапальних цитокінів, проте вміст ІЛ-6 був вірогідно вищим у 2-й групі хворих, що пов'язано із супутньою серцево-судинною патологією внаслідок дисфункції ендотелію та атеросклеротичного запалення. Крім того, саме критичне підвищення рівня ІЛ-6 є маркером розвитку дестабілізації атеросклеротичної бляшки й «фатальних подій» у коронарних судинах. У хворих 2-ї групи було виявлено підвищений сироватковий рівень ІЛ-4, який достовірно перевищував аналогічний показник у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ, що є патогенетичним маркером розвитку БА як класичного Th2-похідного захворювання. Водночас сироваткова концентрація ТФР-β

була достовірно вищою у хворих 1-ї групи. Підвищення рівня даного цитокіну відображає його ключову роль у формуванні патологічних змін у бронхіальному дереві. Саме ТФР- β як фіброгенний цитокін стимулює морфологічні зміни стінки бронха, розвиток його ремоделювання, ця морфологічна перебудова бронха призводить до появи частково зворотної або незворотної бронхіальної обструкції, що лежить в основі патогенезу ХОЗЛ [9].

На сьогодні в літературі є багато робіт, присвячених вивченню питань діагностики й лікування ХОЗЛ [9, 10]. Однак ці дослідження проведені серед цивільного населення переважно похилого віку. Було показано високу частоту виявлення супутньої серцево-судинної патології в пацієнтів із ХОЗЛ, а також високу клінічну ефективність застосування антихолінергічних бронходилататорів тривалої дії та інгібіторів фосфодіестерази [11, 12].

Водночас в умовах ведення бойових дій змінилася структура захворюваності військовослужбовців ЗСУ [7], при цьому велику питому вагу займають хвороби органів дихання.

Отримані в результаті проведення роботи результати підтверджують провідну роль ХОЗЛ серед хвороб нижніх дихальних шляхів у військовослужбовців. З урахуванням визначення

основних коморбідних до ХОЗЛ та БА захворювань вкрай необхідним є всебічне обстеження військовослужбовців, особливо при проходженні військово-лікарської експертизи.

Висновки

У хворих на ХОЗЛ основна коморбідна патологія представлена патологією серцево-судинної системи: артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю I-II стадії. У військовослужбовців із БА у вірогідно вищому відсотку випадків виявляється патологія органів травлення — гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

У хворих на ХОЗЛ відзначено порушення ліпідного обміну та ознаки інсулінорезистентності.

У сироватці крові обох груп хворих виявлено високий рівень прозапальних цитокінів, одночасно у хворих на ХОЗЛ відзначено високу концентрацію ТФР- β , який є маркером ремоделювання бронхів та ІЛ-6. У хворих на БА виявлено підвищений вміст ІЛ-4, який є маркером бронхіальної гіперреактивності.

Конфлікт інтересів та фінансові зобов'язання відсутні.

Список використаної література

1. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень». URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555hozl_ukrmd.pdf
2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень». 2019; Київ, НАМН України. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/19/pdf19-2/5.pdf>
3. Треумова СІ, Петров ЄЄ, Боряк ВП. Клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в поєднанні з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому. Вісник проблем біології і медицини. 2015;1:218-222.
4. American Academy of Family Physicians. Clinical Preventive Service Recommendation: COPD. <http://www.aafp.org/patient-care/clinicalrecommendations/all/copd.html>. Accessed November 15, 2016.
5. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Бронхіальна астма». 2019; Київ, НАМН України, 113 с. <https://library.gov.ua/bronhialna-astma-adaptovana-klinichna-nastanova-zasnovana-na-dokazah/>
6. Феценко ЮІ, Назаренко КВ, Яшина ЛО. Можливості діагностики гіперінфляції та емфіземи легень у хворих з поєднаним перебігом бронхіальної астми та хронічного обструктивного бронхіту. Український пульмонологічний журнал. 2018;1:7-13.
7. Бойчак МП, Осьодло ГВ. Терапевтичні аспекти війни на Сході України: монографія. Київ: Видавництво Людмила, 2020:320.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на бронхіальну астму (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08 жовтня 2013 року № 868). <http://www.dec.gov.ua/mtd/index.html>
9. Vyckova S. Role of interleukin-17 in disease course of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharma Innovation Jour*. 2017;6(8):264-7.
10. Gentry S, Gentry B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management *American Family Physician*. 2017;7(95):433-444.
11. Снегірев ФГ. ХОЗЛ крізь призму GOLD 2019: актуальні проблеми діагностики і лікування. Український медичний часопис. 2019;2:3-9.
12. Garnock-Jones KP. Roflumilast: a review in COPD. *Drugs*. 2015;75(14): 1645-1656.

Для цитування: Бичкова С.А. Роль коморбідності в перебігу бронхообструктивних захворювань у військовослужбовців, учасників бойових дій. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022;3(4):13-19. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.13.

Адреса для листування: Бичкова Світлана Анатоліївна, svetlana_bichkova@yahoo.com; Українська військово-медична академія, вул. Князів Острозьких, 45/1, Київ, Україна, 01201.

Відомості про авторів: Бичкова Світлана Анатоліївна, канд. мед. наук, доцентка кафедри військової медицини УВМА. ORCID: 0000-0002-6181-1275.

Особистий внесок: Бичкова С.А. — аналіз проблеми та результатів, написання статті.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Декларація з етики: Авторка задекларувала відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 19.11.2022 року; перероблена 30.11.2022 року; прийнята до друку 5.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

For citation: Bychkova SA. The role of comorbidity in the course of broncho-obstructive diseases in military personnel, participants in combat operations. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnysky* 2022;3(4):13-19. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.13.

Correspondence address: Bychkova Svitlana Anatolyivna, svetlana_bichkova@yahoo.com; Ukrainian Military Medical Academy, str. 45/1 Knyazou Ostrozkih, Kyiv, Ukraine, 01201.

Information about the author: Bychkova Svitlana Anatolyivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Military Medicine of the Ukrainian Academy of Medical Sciences. ORCID: 0000-0002-6181-1275.

Personal contribution: Bychkova SA — analysis of the problem and results, writing an article.

Funding: The article was prepared as part of self-financing.

Declaration of Ethics: The author declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: Received 19 November 2022; revised on 30 November 2022; accepted 5 December 2022; published 29 December 2022.

ЗМІНИ КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА СТАН СИСТЕМИ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ І МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

*М.М. Василечко, М.А. Оринчак, Н.В. Скрипник, О.С. Човганюк, О.І. Кочержат
Івано-Франківський національний медичний університет*

Резюме. Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) — найпоширеніша стійка серцева аритмія, частота якої становить 1-2% в загальній популяції. Серед основних ланок патогенезу ФП неревматичної етіології відзначається втрата ендотелієм антитромбогенних властивостей і збільшення коагуляційного потенціалу крові із формуванням стійкої хронічної гіперкоагуляції. **Мета** — оцінити стан коагуляційного гемостазу та клінічні показники в пацієнтів із вперше діагностованою фібриляцією передсердь (ВДФП) і метаболічним синдромом (МС) залежно від рівня ендогенного інсуліну (ЕІ) в крові, форми та типу пароксизмів ФП. **Матеріал і методи.** Проведено оцінку клінічних симптомів 127 пацієнтів із ВДФП і МС за шкалою EHRA та холтеровське моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ) із визначенням типу пароксизму ФП і показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), оцінено стан коагуляційного гемостазу за показниками протромбінового індексу (Пті), фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), D-димерів залежно від рівня ЕІ та форми ФП в умовах перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ). **Результати.** У хворих із ФП і МС інсулінорезистентність (ІР) проявляється реактивною та спонтанною гіперінсулінемією (ГІ) зі збільшенням рівня ЕІ в умовах ПГТТ. Типові для ФП скарги за шкалою EHRA асоціюються з більш вираженим рівнем ГІ й більшою частотою серцебиття. Протромботичні розлади коагуляційної ланки гемостазу проявляються підвищенням рівнів Пті, фібриногену та продуктів деградації фібрину — РФМК, D-димерів у 72% хворих із пароксизмальною ФП, у 84% — при персистуючій та 86% — при перманентній ФП. Найвищі рівні показників коагуляційної ланки були виявлені у хворих зі спонтанною ГІ. **Висновки.** При ІР із реактивною та спонтанною ГІ в 70% випадків хворих із ВДФП формується постійна форма ФП із прогресуючим збільшенням ризику виникнення тромботичних ускладнень за показниками коагуляційної



УДК:616.151.5+616-008+616.12-008.331.1+616.12-008.313

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.20

© М.М. Василечко, М.А. Оринчак,
Н.В. Скрипник, О.С. Човганюк,
О.І. Кочержат

ланки гемостазу, збільшенням скарг, асоційованих з аритмією за шкалою EHRA та перевагою адренергічного типу перебігу пароксизму ФП із дисбалансом між симпатичною й парасимпатичною ланками вегетативної нервової системи (ВНС).

Ключові слова: вперше діагностована фібриляція передсердь, інсулінорезистентність, холтерівське моніторування, гемостаз.

Changes in clinical indicators and state of the coagulation hemostasis in patients with newly diagnosed atrial fibrillation and metabolic syndrome

M.M. Vasylechko, M.A. Orynychak, N.V. Skrypnyk, O.S. Chovganyuk, O.I. Kocherzhat

Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. Introduction. Atrial fibrillation (AF) is the most common persistent cardiac arrhythmia, with an incidence of 1-2% in the general population. Among the main links of the pathogenesis of AF of non-rheumatic etiology is the loss of antithrombogenic properties by the endothelium and an increase in the coagulation potential of blood with the formation of persistent chronic hypercoagulation. The goal is to evaluate the state of coagulation hemostasis and clinical indicators in patients with newly diagnosed atrial fibrillation (NDAF) and metabolic syndrome (MS) depending on the insulin level in the blood, the form and type of AF paroxysms. **Material and methods.** The clinical symptoms of 127 patients with AF and MS were assessed according to the EHRA scale and Holter monitoring of the electrocardiogram (HM ECG) was performed with the determination of the type of AF paroxysm and heart rate variability (HRV), the state of coagulation hemostasis was assessed using the prothrombin index (PTI), fibrinogen, soluble fibrin-monomeric complexes (SFMC), D-dimers depending on the EI level and the form of AF in the conditions of the oral glucose tolerance test (OGTT). The results. In patients with AF and MS, insulin resistance (IR) is manifested by reactive and spontaneous hyperinsulinemia (HI) with an increase of the EI level in conditions of OGTT. Typical complaints of AF according to the EHRA scale are associated with a more pronounced level of HI and a higher heart rate. Prothrombotic disorders of the coagulation link of hemostasis are manifested by increased levels of Ptl, fibrinogen and fibrin degradation products — SFMK, D-dimers in 72% of patients with paroxysmal AF, in 84% — in persistent AF, and in 86% — in permanent AF. The highest levels of the coagulation indicators link were found in patients with spontaneous HI. **Conclusions.** Under IR with reactive and spontaneous HI, in 70% of cases of patients with NDAF, a permanent form of AF is formed with a progressive increase in the risk of thrombotic complications according to indicators of the coagulation hemostasis link, an increase in complaints associated with arrhythmia according to the EHRA scale, and a predominance of the adrenergic type of the AF paroxysm course with formation an imbalance between sympathetic and parasympathetic links of the autonomic nervous system.

Keywords: newly diagnosed atrial fibrillation, insulin resistance, holter monitoring, hemostasis.

Вступ

Фібриляція передсердь — найпоширеніша стійка серцева аритмія, частота якої становить 1-2% в загальній популяції [3, 8]. Фібриляція передсердь найчастіше розвивається в людей похилого віку. За статистикою, її діагностують у 10% населення старше від 80 років. Але в молодому віці хвороба також трапляється, особливо за наявності факторів ризику [4, 6, 9]. Фібриляція передсердь є найпоширенішою

стійкою аритмією, що характеризується некоординованою електричною активністю передсердь із подальшим прогресуванням їх скорочувальної функції [4].

Серед основних ланок патогенезу ФП неревматичної етіології відмічається втрата ендотелієм антитромбогенних властивостей і збільшення коагуляційного потенціалу крові із формуванням стійкої хронічної гіперкоагуляції [5].

З іншого боку, відомо, що гіперкоагуляція є одним із компонентів МС [1]. Основні механізми розвитку протромботичних станів пов'язані з атероматозним ризиком — ГІ, порушення толерантності до глюкози, АГ, абдомінальне ожиріння, підвищення холестерину ліпопротеїдів низької щільності з гіперхолестеринемією — компонентами МС [2].

Фібриляція передсердь може розвинути на тлі інших захворювань серця або внутрішніх органів, а також у повністю здорових людей. За даними Фремінгемського дослідження, в осіб із надлишковою масою тіла ймовірність розвитку серцево-судинної патології на 50% вища, ніж в осіб із нормальною масою [5]. У хворих на ФП при ожирінні ризик розвитку інсульту підвищується в 7 разів [7].

У проспективному дослідженні NPHS (Northwick Park Heart Study, 1993) з вивчення ролі коагуляційних факторів у розвитку атеросклерозу і таких його ускладнень, як інсульт та ІМ, було встановлено, що рівень фібриногену тісно і незалежно пов'язаний зі смертністю від серцево-судинних захворювань [9, 10].

Паралельно із гіперкоагуляцією активується система фібринолізу. При цьому утворюються ПДФ РФМК та D-димери. З іншого боку, підвищення рівня РФМК і D-димерів у плазмі крові характерно для активації згортання крові. Причому чим більша їх концентрація, тим вищий ризик внутрішньосудинного тромбоутворення. Тому наявність ПДФ у плазмі крові є показником порушення гемостатичного балансу й підтвердженням діагнозу захворювань, пов'язаних з активацією чи пригніченням згортальної та протизгортальної систем крові [1, 7].

Проте на сьогодні залишається недостатньо вивченим стан гемостатичного балансу у хворих на ФП із МС залежно від типу інсулінемії та форми й типу пароксизмів ФП, що й зумовило мету нашого дослідження.

Мета дослідження — оцінити стан коагуляційного гемостазу та клінічні показники в пацієнтів із вперше діагностованою фібриляцією передсердь і метаболічним синдромом залежно від рівня інсуліну в крові, форми та типу пароксизмів ФП.

Матеріал і методи

Обстежено 127 хворих із ВДФП неревматичного генезу, які мали три і більше ознаки МС за критеріями АТР III (2001) [4], середній вік (70±9) років (59 чоловіків, 68 жінок). Пароксизмальна

форма ФП спостерігалася в 33 хворих, персистуюча — в 11, перманентна — у 83 хворих.

Поряд з основними загальноклінічними обстеженнями у хворих визначали антропометричні показники: масу тіла (кг), зріст (м), індекс маси тіла, окружність талії (см).

Клас симптомів, асоційованих із ВДФП (серцебиття, задишка, набряки, запаморочення), визначали за шкалою EHRA [2]: I — немає симптомів; 2 — симптоми, які не порушують звичайну щоденну активність; III — симптоми, які порушують щоденну активність; IV — симптоми, які унеможливають щоденну активність. Кожну з найбільш поширених скарг оцінювали за чотирибальною шкалою: 0 балів — немає; 1 — турбують незначно; 2 — турбують помірно; 3 — турбують значно.

Проведено визначення скарг, анамнезу, об'єктивного обстеження, індексу маси тіла, вимірювання систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), середньої частоти серцевих скорочень (ЧСС). Для виявлення ІР проведено ПГТТ із паралельним визначенням глюкози (глюкозооксидазний метод) та ЕІ в крові. Ендогенний інсулін у плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору ELISA (фірма Sex-depend test, Німеччина). Залежно від рівня ЕІ визначено 3 типи інсулінемії: нормальний рівень ЕІ в крові в межах 8-20 мкОд/мл; реактивна ГІ — ЕІ в крові натще в межах норми, через 2 години після навантаження глюкозою — понад 20 мкОд/мл; спонтанна ГІ — ЕІ в крові натще та через 2 години після навантаження глюкозою — понад 20 мкОд/мл. Оцінку показників ПГТТ проводили згідно з рекомендаціями Американського діабетичного центру (ADA) [1].

Для характеристики стану коагуляційної ланки гемостазу визначали концентрацію фібриногену в плазмі крові ваговим методом за Р.А. Рутберг (1961), ПтІ — за методом А.Д. Quick (1935), РФМК — ортофенантроліновим тестом за допомогою стандартного набору реагентів (фірма «Технологія-Стандарт», Росія). Концентрацію D-димерів визначали імуноферментним методом за допомогою набору D-dimer Latex Agglutination Kit (фірма Dialab, Австрія).

Холтерівське моніторування ЕКГ виконували за допомогою апарата ЕС-3Н/АВР і комп'ютерних програм Cardiospy ECG Holter (Labtech Ltd, Угорщина) із визначенням середньодобової ЧСС та показників ВСР. Під час дослідження пацієнти вели щоденник із детальним описом фізичного чи емоційного навантаження, періодів сну, відпочинку, прийому їжі, самопочуття.

Аналізували середньодобові часові показники протягом кожних послідовних 5-хвилинних інтервалів всього добового запису, серед них ЧСС; стандартне відхилення середніх значень NN-інтервалів, обчислених через 5-хвилинні проміжки впродовж всього запису (SDANN); корінь квадратний суми квадратів відмінностей тривалості сусідніх інтервалів NN (RMSSD).

Залежно від типу інсулінемії хворих розділено на 3 групи. До 1-ї групи увійшло 52 хворих із нормальним рівнем EI в крові, серед них 14 хворих із пароксизмальною формою, 5 — із персистуючою, 33 — з перманентною; до 2-ї групи увійшло 36 хворих із реактивною ГІ, серед яких 10 хворих із пароксизмальною, 3 — з персистуючою, 23 — з перманентною формою; до 3-ї групи увійшло 39 хворих із спонтанною ГІ, серед них 9 хворих із пароксизмальною, 3 — з персистуючою, 27 — із перманентною формою.

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Статистичне опрацювання результатів виконували за допомогою пакета програм Statistika for Windows 7.0 (Statsoft, USA). Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Достовірними вважались показники при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При аналізі рівня EI у хворих із ВДФП і МС отримано неоднозначні його зміни в крові залежно від наявності ІР. Встановлено, що рівень EI в умовах ПГТТ у 1-й групі коливався в межах норми і становив $(8,22 \pm 4,07)$ мкОД/мл ($p > 0,05$); у 2-й групі — натще $(13,40 \pm 2,29)$ мкОД/мл ($p > 0,05$) та через 2 години — $(33,09 \pm 3,07)$ мкОД/мл ($p < 0,05$); у 3-й групі — натще $(34,39 \pm 4,48)$ мкОД/мл та через 2 години — $(43,03 \pm 5,03)$ мкОД/мл порівняно з контролем — $(15,69 \pm 0,66)$ мкОД/мл ($p < 0,05$).

Аналіз показників EI при реактивній ГІ залежно від форми ФП виявив такі зміни: у хворих із пароксизмальною формою ФП рівень EI натще та після навантаження становив $(18,76 \pm 3,51)$ та $(33,84 \pm 2,54)$ мкОД/мл; при персистуючій — $(19,11 \pm 3,25)$ та $(26,80 \pm 4,23)$ мкОД/мл; при перманентній — $(14,76 \pm 2,25)$ та $(23,05 \pm 3,01)$ мкОД/мл відповідно натще та після навантаження порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Залежно від форми ФП відмічено наявність реактивної/спонтанної ГІ в 10 (30,30%) / 8 (24,24%) випадках при пароксизмальній формі ФП; у 2 (18,18%) / 4 (10,28%) — при

персистуючій; у 21 (25,30%) / 23 (27,71%) — при перманентній формі ФП. Отже, врахування наявності реактивної ГІ дозволяє збільшити можливість виявлення ІР у хворих із ФП.

Результати аналізу скарг залежно від ступеня ГІ свідчать про вплив ІР на клінічні прояви ВДФП (табл. 1). Так, скарги на виражене серцебиття достовірно частіше турбували пацієнтів із реактивною та спонтанною ГІ порівняно з хворими без ІР. Водночас частота задишки й запаморочення однаковою мірою збільшувалася у хворих як із реактивною, так і зі спонтанною ГІ. Пастозність гомілок була відмічена в половині (56%) хворих зі спонтанною ГІ.

За шкалою EHRA клінічні симптоми, пов'язані з аритмією, у хворих 1-ї групи в 36 (69,23%)

Таблиця 1

Скарги пацієнтів із вперше діагностованою фібриляцією передсердь залежно від рівня ендogenousного інсуліну в крові

Скарги	1-ша група (n=52)	2-га група (n=36)	3-тя група (n=39)
Серцебиття			
0 балів	16 (30,77%)	2 (5,55%)	0 (0,00%)
1 бал	25 (48,07%)	5 (13,88%)	1 (2,56%)
2 бали	8 (15,38%)	10 (27,77%)	10 (25,64%)
3 бали	3 (5,77%)	19 (52,77%)	28 (71,79%)
Задишка			
0 балів	17 (32,69%)	4 (11,11%)	1 (2,56%)
1 бал	16 (30,77%)	7 (19,44%)	6 (15,38%)
2 бали	15 (28,85%)	12 (33,33%)	13 (33,33%)
3 бали	4 (7,69%)	13 (36,11%)	19 (48,72%)
Пастозність гомілок			
0 балів	17 (32,69%)	7 (19,44%)	2 (5,13%)
1 бал	26 (50%)	2 (5,55%)	4 (10,26%)
2 бали	9 (17,31%)	14 (38,88%)	11 (28,21%)
3 бали	0 (0,00%)	13 (36,11%)	22 (56,41%)
Запаморочення			
0 балів	40 (76,92%)	5 (13,88%)	0 (0,00%)
1 бал	9 (17,31%)	6 (16,66%)	4 (10,26%)
2 бали	3 (5,77%)	7 (19,44%)	17 (43,59%)
3 бали	0 (0,00%)	18 (50%)	18 (46,15%)
Класи EHRA			
I	20 (38,46%)	2 (5,55%)	1 (2,56%)
II	16 (30,77%)	7 (19,44%)	9 (23,08%)
III	11 (21,15%)	23 (63,88%)	22 (56,41%)
IV	5 (9,61%)	4 (11,11%)	7 (17,94%)

Примітки: * — n — абсолютна кількість хворих; ** — у дужках вказано відсоток від загальної кількості хворих у групі.

випадках віднесено до I-II класу, у 2-й та 3-й групах — у 27 (74,99%) та 29 (74,35%) випадках відповідно до III-IV класу. Крім того, у хворих зі скаргами на серцебиття в 41 (58,57%) випадку з реактивною та спонтанною ГІ діагностовано постійну форму ФП, що розцінювалось нами як доказ тяжчого перебігу ФП за наявності ІР.

Отримані дані про меншу частоту кардіальних скарг у пацієнтів без ІР узгоджуються з переважанням зворотних форм ФП, а їх більша частота — при постійній ФП з ГІ. Постійна форма ФП асоціюється з уявленнями про прогресування ФП від пароксизмальної до постійної форми. Виявлення постійної форми ФП може свідчити про тривалу фонову хворобу серця та відображати тяжкість її перебігу [6, 9]. Типові для ФП скарги асоціюються з більш вираженим рівнем ГІ та більшою частотою серцебиття.

Часто ФП починається на тлі підвищеного тону парасимпатичної чи симпатичної ланок нервової системи. Відповідно виділяють три типи пароксизмів ФП — вагусний, адренергічний та змішаний [3, 10].

Для оцінки типів пароксизмів за даними ХМ ЕКГ хворих розподілили на групи залежно від переважання того чи іншого відділу вегетативної нервової системи (ВНС) (табл. 2). У 36 (31,58%) пацієнтів виявлено вагусну форму ФП, серед них у 14 (38,89%) хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові та у 22 (61,11%) — з ГІ. У 30 (26,31%) випадках переважав адренергічний тип ФП, серед них у 10 (33,33%) — з нормальним рівнем ЕІ та у 20 (66,67%) — з ГІ. У 48 (42,11%) випадках виявлено змішаний тип, серед них у 20 (41,67%) — з нормальним рівнем ЕІ в крові та у 28 (58,33%) — з ГІ.

Пацієнти із вагусним типом перебігу ФП та ГІ характеризувалися меншою ЧСС під час пароксизму ($p < 0,05$) порівняно із хворими з адренергічним і змішаним типом ФП. Максимальні значення середньої ЧСС, що визначалась під час пароксизму, спостерігали у хворих з адренергічним типом та ГІ, що було достовірно вище порівняно із показниками у хворих як із вагусним, так і змішаним типом ФП ($p < 0,05$). Проте не виявлено достовірної різниці між пацієнтами всіх груп за кількістю та тривалістю пароксизмів ФП ($p < 0,1$).

Отже, у пацієнтів із ВДФП за умов ІР із реактивною та спонтанною ГІ частіше формується адренергічний тип пароксизму ФП, що підтверджує літературні дані про негативний вплив ГІ на перебіг ФП [9, 10].

Порушення балансу між ланками ВНС сприяє зменшенню функціональних резервів серцево-судинної системи, погіршенню коронарного кровообігу й розвитку ФП, зокрема у хворих з ІР [5].

Для оцінки стану парасимпатичної ланки ВНС інформативним вважається показник RMSSD [8]. При аналізі показника RMSSD залежно від рівня ЕІ в крові нами виявлено його зниження на 17 та 37% при ГІ порівняно із рівнем у контролі й при нормальному ЕІ відповідно ($p < 0,05$). При аналізі залежно від форми ФП виявлено достовірне зниження показника RMSSD на 14% в 11 (34%) випадках серед хворих з ГІ при пароксизмальній формі і дещо з меншою частотою — при персистуючій і перманентній ФП ($p < 0,05$).

Про порушення співвідношення між активністю ланок ВНС свідчить показник SDANN, який

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика хворих із вперше діагностованою фібриляцією передсердь з урахуванням вегетативних впливів на серце

Показник	Вагусний тип фібриляції передсердь (n=37)		Адренергічний тип фібриляції передсердь (n=42)		Змішаний тип фібриляції передсердь (n=48)	
	Нормальний рівень ЕІ (n=14)	Гіперінсулінемія (n=23)	Нормальний рівень ЕІ (n=12)	Гіперінсулінемія (n=30)	Нормальний рівень ЕІ (n=20)	Гіперінсулінемія (n=28)
Кількість пароксизмів фібриляції передсердь на міс.	13,66±1,20°	17,88±1,36*	10,28±1,11 ^Δ	19,31±0,98*	10,61±1,35 ^Δ	16,60±1,89*°
Тривалість пароксизмів фібриляції передсердь, год	28,21±5,39°	36,33±6,20*°	24,12±4,48 ^Δ	30,55±4,19* ^Δ	74,29±11,20 ^Δ °	83,64±13,71 ^Δ °
Частота серцевих скорочень під час пароксизму фібриляції передсердь за хв	115,39±3,61°	120,11±3,20°	136,28±3,59 ^Δ	146,57±2,21 ^Δ	126,31±3,57	138,66±4,12 ^Δ

Примітки: n — кількість хворих; * — порівняно із хворими з нормальним рівнем ЕІ ($p < 0,05$); ^Δ — порівняно із хворими з вагусним типом ФП ($p_1 < 0,05$); ° — порівняно із хворими з адренергічним типом ФП ($p_2 < 0,05$).

відображає активність симпатичної нервової системи [7, 8]. Так, при ГІ виявлено підвищення даного показника на 14,53% порівняно із рівнем у контролі ($p < 0,05$). При аналізі показника SDANN залежно від форми ФП виявлено його зміни різної інтенсивності. Зокрема, у хворих із ГІ при пароксизмальній ФП виявлено підвищення даного показника на 17,47% ($p < 0,05$). Водночас у хворих із персистуючою та перманентною ФП у 42 (51,22%) випадках відмічено збільшення на 15% ($p < 0,05$), у 23 (28,05%) — тенденцію до підвищення показника ($p < 0,1$), а в 17 (20,73%) — показник не змінювався ($p < 0,1$).

При аналізі показників ХМ ЕКГ залежно від типу пароксизму виявлено достовірне підвищення показника ЧСС у хворих з адренергічним типом ФП порівняно із хворими із вагусним типом ($p_1 < 0,05$). Дисбаланс між активністю симпатичної та парасимпатичної нервової системи в цієї групи хворих характеризувався зниженням показника RMSSD і паралельним підвищенням показника SDANN. Зокрема, показник RMSSD при ГІ виявився максимально зниженим на 38,65% порівняно із хворими вагусного типу ($p < 0,05$) та на 19,40% — порівняно із хворими змішаного типу ($p_2 < 0,05$), а показник SDANN — максимально підвищеним на 25,45 та 16,21% порівняно із хворими вагусного та змішаного типів відповідно ($p_{1,2} < 0,05$).

Отже, за наявності ІР у хворих з адренергічним типом перебігу пароксизмів ФП характерним є максимальне зменшення часового показника BCP RMSSD та збільшення SDANN. Виявлення ознак гіперсимпатикотонії на тлі загального зниження тону BCP і зниження парасимпатичних впливів на ритм серця є ознакою вегетативної дисфункції і може поряд з іншими факторами сприяти підтримці ФП [3]. Зміни вегетативної регуляції з підвищенням активності симпатичного відділу ВНС супроводжуються порушенням серцевого ритму в пацієнтів із ФП, особливо за наявності ІР.

Підвищення рівнів ПтІ, фібриногену, РФМК та D-димерів розцінюється як стан активації зсідальної системи крові/фібринолізу — гіперкоагуляції [1, 5, 9]. Показники системи гемостазу у всіх обстежених хворих виявилися підвищеними порівняно з контрольною групою.

Виявлено незначне підвищення рівня ПтІ на 11,21% та 14,98% у хворих 1 та 2 груп відповідно порівняно із рівнем у контролі ($p < 0,1$). У пацієнтів 3 групи виявлено достовірне збільшення цього показника на 30,31% порівняно із контролем ($p < 0,05$). При аналізі залежно від форми ФП встановлено, що підвищення

рівня ПтІ було більш характерним для хворих із персистуючою та перманентною ФП.

Відомо, що рівень фібриногену тісно і незалежно пов'язаний зі смертністю при серцево-судинних захворюваннях [3, 6]. Тому для визначення прогнозу перебігу ФП залежно від наявності чи відсутності ІР нами проведено визначення циркулюючого фібриногену в крові. Виявилось, що у всіх хворих показник фібриногену був підвищений, але різною мірою. Так, рівень фібриногену достовірно перевищував показник у контролі на 31,90% (1-ша група); 56,90% (2-га група) та 70,66% (3-тя група) відповідно ($p < 0,05$). Отже, найвищий рівень фібриногену виявився при спонтанній ГІ.

Аналіз показників коагуляційного гемостазу залежно від форми ФП показав, що в 15 (18,07%) випадках при перманентній формі ФП і спонтанній ГІ підвищення рівня фібриногену сягало $(8,84 \pm 1,24)$ г/л порівняно з пароксизмальною ФП — $(5,49 \pm 0,81)$ г/л та контролем — $(3,04 \pm 0,52)$ г/л ($p < 0,05$).

На гемостаз суттєво впливає субендотелій, що містить колаген. Унаслідок дилатації, перерозтягування, дистрофічних змін ендокарда оголюється субендотелій, у контакт з яким відбувається активація системи згортання крові [7]. Порушення фізичної цілісності або біохімічного стану ділянки ендотелію призводить до перетворення атромбогенного ендокарда у вогнище тромбоутворення з агрегацією тромбоцитів і утворенням додаткових порцій тромбіну [5]. Швидке підвищення концентрації тромбіну призводить до активації фібринолізу і фібриногенолізу, унаслідок чого в кровотоці накопичуються ПДФ та фібриногену, зокрема РФМК і D-димери [1, 6, 7].

Достовірно підвищення рівня РФМК на 64,21%, 72,10% та 80,78% виявлено у хворих 1, 2 та 3-ї груп відповідно порівняно із рівнем у контролі ($p < 0,05$). Аналіз показника РФМК залежно від форми ФП дозволив виявити різко підвищені РФМК (> 10 мг/дл) при персистуючій та перманентній формах ФП у 10 (30,30%) та 23 (27,71%) випадках відповідно ($p < 0,05$).

Відомо, що високий рівень циркулюючих D-димерів у крові свідчить про фібринолітичну активність крові, яка настає після попередньої активації коагуляційного гемостазу та утворення фібрину, тому вважається ознакою гострої гіперкоагуляції [2]. Нами виявлено підвищення рівня D-димерів > 200 нг/мл у плазмі крові в 17 (33,33%) випадках серед хворих 1-ї групи, у 12 (30,55%) — 2-ї групи та в 14 (35,89%) — 3-ї групи ($p < 0,05$). Накопичення D-димерів у крові

більшою мірою відмічено серед хворих із перманентною та персистуючою ФП до $(304,71 \pm 12,32)$ нг/мл та $(387,50 \pm 14,31)$ нг/мл відповідно порівняно з хворими з пароксизмальною формою ФП — $(255,54 \pm 11,38)$ нг/мл ($p < 0,05$). Отже, у кожного третього пацієнта з ФП існує загроза гострої гіперкоагуляції, проте більшою мірою при перманентній та персистуючій формі.

Таким чином, нами підтверджено, що в пацієнтів із ВДФП та МС мають місце розлади коагуляційної ланки гемостазу. Зокрема, збільшення циркулюючих РФМК, фібриногену й D-димерів у крові слід розцінювати як маркер хронічної атеротромбогенності та тромбінемії, що є чинником високого ризику гострих коронарних подій [2, 5, 10].

Висновки

1. У хворих із ВДФП при ІР із реактивною та спонтанною ГІ в 70% випадків формується постійна форма ФП із прогресуючим збільшенням

ризиків виникнення тромботичних ускладнень за показниками коагуляційної ланки гемостазу, збільшенням скарг, асоційованих з аритмією за шкалою EHRA від I-II класу (30% випадків) до III-IV класу (70% випадків).

2. Протромботичні розлади коагуляційної ланки гемостазу проявляються підвищенням рівнів ПтІ, фібриногену та ПДФ (РФМК, D-димерів) у хворих із ВДФП у міру наростання ГІ. Оцінка ступеня важкості порушень системи гемостазу виключно на основі рівня ПтІ та фібриногену виявляється недостатньою, оскільки не враховує інші параметри коагуляційного гемостазу, зокрема рівня циркулюючих РФМК, D-димерів, що є предикторами виникнення гострих серцево-судинних подій.
3. У хворих із ВДФП при ІР частіше формується дисбаланс між симпатичною та парасимпатичною ланками ВНС, адренергічний тип перебігу пароксизму ФП зі збільшенням середньої ЧСС, максимальним зменшенням показника RMSSD і підвищенням SDANN.

Список використаної літератури

1. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України / ОС Сичов, ВМ Коваленко, ГВ Дзяк [та ін.]. Київ. 2021:17-22.
2. Gladstone DJ, Wachter R, Schmalstieg-Bahr K et al. Screening for Atrial Fibrillation in the Older Population A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0038.
3. Жарікова ЮВ. Фібриляція передсердь. Ефективність скринінгу / ЮВ Жарікова. Український медичний часопис. 2021. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/201609/fibrilyatsiya-peredserd-efektivnist-skriningu>
4. Хиць АР. Фібриляція передсердь: фактори ризику прогресування і тривалості пароксизмів / АР Хиць. Український медичний часопис. 2020. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/185935/fibrilyatsiya-peredserd-faktori-riziku-prograsuvannya-i-trivalosti-paroksizmiv>
5. Nabauer M, Oeff M, Gerth A et al. Prognostic markers of all-cause mortality in patients with atrial fibrillation: data from the prospective long-term registry of the German Atrial Fibrillation NETWORK (AFNET). *Europace.* 2021, Jun 17; euab113.
6. Ковбаснюк ЮВ. Гіперкоагулолабільність у хворих із фібриляцією передсердь і супутнім ожирінням: шлях до геморагій чи тромбоемболій? / ЮВ Ковбаснюк, ВЗ Нетяженко, ТІ Мальчевська, ОМ Пленова. Запорізький медичний журнал. 2017;19, 5(104):557-563. DOI: 10.14739/2310-1210. 2017.5.110088.
7. Дзісь ЄІ. Основи гемостазіології / ЄІ Дзісь, ОЯ Томашевська. Київ, Гідромакс. 2006:138.
8. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань / ОІ Мітченко, ВВ Корпачев, АЕ Багрій [та ін.]. Київ. 2009:9-17.
9. Alessi MC, Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2008;99(6):995-1000.
10. Ruben RDW, Omer E, Rienstra M et al. Temporal patterns and short-term progression of paroxysmal atrial fibrillation: data from RACE V. *EP Europace.* 2020;22(Iss. 8):1162-1172 (<https://doi.org/10.1093/europace/eaab123>).

Для цитування: Василечко ММ, Оринчак МА, Скрипник НВ, Човганюк ОС, Кочержат ОІ. Зміни клінічних показників та стан коагуляційного гемостазу у хворих із вперше діагностовано фібриляцією передсердь та метаболічним синдромом. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького.* 2022;3(4):20-27. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.20.

Адреса для листування: Василечко Мар'яна Михайлівна, [\[ukr.net\]\(mailto:stoyka_m@ukr.net\); Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.](mailto:stoyka_m@</p>
</div>
<div data-bbox=)

Відомості про авторів: Василечко Мар'яна Михайлівна, канд. мед. наук, доцентка, доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID:0000-0001-9640-476X; Марія Андріївна, д-ка мед. наук, професорка,

професорка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0001-7139-2679; Скрипник Надія Василівна, д-ка мед. наук, професорка, завідувачка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID:0000-0003-1294-7042; Човганюк Ольга Степанівна, канд. мед. наук, доцентка, доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID:0000-0002-3867-4620; Кочержат Оксана Ігорівна, канд. мед. наук, доцентка, доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини імені професора М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID:0000-0003-4568-586X.

Особистий внесок: Василечко М.М. — ідея, дизайн, збір та опрацювання первинних даних, написання статті. Оринчак М.М. — аналіз результатів, формулювання висновків. Скрипник Н.В. — обговорення результатів, формулювання висновків. Човганюк О.С. — статистичні розрахунки. Кочержат О.І. — підготовка літературних джерел.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Декларація з етики: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів та фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 17.11.2022 року; перероблена 4.12.2022 року; прийнята до друку 15.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

Correspondence address: Vasylechko Mariana Mykhailivna, stoyka_m@ukr.net; Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska St. 2, Ivano-Frankivsk, 76018.

Information about the authors: Vasylechko Mariana Mykhailivna, PhD, Associate Professor, Associate Professor of Propaedeutic of Internal Medicine Department named after professor M. M. Berezhnyskyi Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID:0000-0001-9640-476X; Orynychak Mariya Andriivna, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Propaedeutic of Internal Medicine Department named after professor M.M.Berezhnyskyi Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID:0000-0001-7139-2679; Skrypnyk Nadiya Vasylivna, Doctor of Medicine, Professor, Head of Endocrinology Department Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID:0000-0003-1294-7042; Chovganyuk Olha Stepanivna, PhD, Associate Professor, Associate Professor of Propaedeutic of Internal Medicine Department named after professor M. M. Berezhnyskyi Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID:0000-0002-3867-4620; Kocherzhat Oksana Ihorivna, PhD, Associate Professor, Associate Professor of Propaedeutic of Internal Medicine Department named after professor M.M. Berezhnyskyi Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID:0000-0003-4568-586X.

Personal contribution: Vasylechko M.M. — idea, design, collection and processing of primary data, writing of the article; Orynychak M.M. — analysis of results, formulation of conclusions; Skrypnyk N.V. — discussion of results, formulation of conclusions; Chovganyuk O.S. — statistical calculations; Kocherzhat O.I. — preparation of literary sources.

Funding: The article was prepared as part of self-financing.

Declaration of Ethics: The authors declared no conflict of interests and financial obligations.

Article: Received 17 November 2022; revised on 4 December 2022; accepted 15 December 2022; published 29 December 2022.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ТОЦИЛІЗУМАБУ У ХВОРИХ НА COVID-19 В ІВАНО- ФРАНКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

І.Г. Грижак¹, О.Я. Пришляк¹, О.В. Маринчак¹, Р.М. Мізюк¹, О.В. Копчак¹,
В.І. Кваснюк¹, М.В. Прокопович¹, М.В. Прокоф'єв¹, А.В. Кучер², Л.Й. Самотовка³

¹Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

²КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня» ІФОР, м. Івано-Франківськ

³КНП «Калуська центральна районна лікарня», м. Калуш

Резюме. Вступ. Для усунення ефектів «цитокінового шторму» у хворих на COVID-19 призначають глюкокортикостероїди, а в тяжких випадках — тоцилізумаб.

Мета. Вивчити ефективність тоцилізумабу у хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 із тяжким перебігом та дихальною недостатністю в умовах відділення інтенсивної терапії.

Матеріал і методи. Ретроспективний аналіз 20 випадків захворювання на COVID-19 із критичним перебігом. Середній вік пацієнтів — $59,8 \pm 1,9$ року. Пацієнти перебували у відділенні інтенсивної терапії, I група — 10 осіб отримували тоцилізумаб із курсовою дозою 800 мг; II група — 10 осіб тоцилізумаб не отримували. Пацієнти обох груп не отримували протівірусні засоби та внутрішньовенний людський нормальний імуноглобулін. Визначали коагулограму, СРБ, D-димери, ІЛ-6, прокальцитонін. Статистична обробка результатів проводилася непараметричними методами з використанням U-критерію Манна — Вітні і критерію знаків G.

Результати. У групі I спостерігався лейкоцитоз у межах $8,9-15,5 \times 10^9$ /л, лімфопенія — у межах $0,69-2,1 \times 10^9$ /л, еозинопенія — 0-1%, нейтрофільно-лімфоцитарний індекс — 3,1-14,9; ШОЕ — 24-53 мм/год, СРБ — 58-125 мг/л, ІЛ-6 — 109-2196 пг/мл, прокальцитонін — 0,6-4,7 нг/мл. У II групі дані показники мали аналогічне значення. У результаті застосування тоцилізумабу не спостерігалось значного клінічного покращення загального стану пацієнтів. У I групі 7 (70,0%) пацієнтів померли, а летальність у II групі становила 5 (50%) осіб, $p > 0,05$. Виявлено факт появи гіперлейкоцитозу ($26,4-39,4 \times 10^9$ /л) у частини пролікованих тоцилізумабом хворих — 6 (60,0%), який виникав через 1-2 дні після введення препарату й утримувався впродовж 13-20 днів, якщо пацієнти виживали.

Висновки. Призначення тоцилізумабу в курсовій дозі 800 мг не дало статистично достовірного ефекту підвищення виживаності хворих на COVID-19 із критично тяжким перебігом у зв'язку з відсутністю попереднього призначення протівірусних засобів та раціональної корекції антибіотикотерапії.

Ключові слова: вірусна інфекція, бактерії, пневмонія, цитокіни, імунотерапія.



УДК 615.37+616-036.21+616.9

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.28

© І.Г. Грижак, О.Я. Пришляк,
О.В. Маринчак, Р.М. Мізюк,
О.В. Копчак, В.І. Кваснюк,
М.В. Прокопович, М.В. Прокоф'єв,
А.В. Кучер, Л.Й. Самотовка

Experience of tocilizumab using in patients with COVID-19 in the Ivano-Frankivsk region

I.H. Hryzhak¹, O.Ya. Pryshlyak¹, O.V. Marynchak¹, R.M. Mizyuk¹, O.V. Kopchak¹, V.I. Kvasnyuk¹, M.V. Prokopovich¹, A.V. Kucher², L.Y. Samotovka³

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

²NCE «Ivano-Frankivsk Regional Clinical Infectious Disease Hospital» IFOP, Ivano-Frankivsk

³NCE «Kalush Central District Hospital», Kalush

Abstract. Introduction. To eliminate the effects of the «cytokine storm» in patients with COVID-19 glucocorticosteroids are prescribed, and in severe cases — tocilizumab.

Aim. To study the effectiveness of tocilizumab in patients with the severe course of the coronavirus disease COVID-19 and respiratory failure in the intensive care unit.

Material and methods. Retrospective analysis of 20 cases of COVID-19 with a critical course in the intensive care unit. The average age of patients was 59.8 ± 1.9 years. Group I included 10 individuals who received tocilizumab with a course dose of 800 mg; II group included 10 individuals who did not receive tocilizumab. Patients out both groups are not given any antiviral drugs or human normal immunoglobulin for intravenous introduction. Coagulogram, CRP, D-dimers, IL-6, procalcitonin were determined. Statistical processing of the results was carried out by a non-parametric methods using the Mann-Whitney U-test and G-criteria of signs.

Results and discussion. In patients out the group I, leukocytosis was observed in the range of $8.9-15.5 \times 10^9/l$, lymphopenia in the range of $0.69-2.1 \times 10^9/l$, eosinopenia — 0-1%, neutrophil-lymphocyte index — 3.1-14,9; ESR — 24-53 mm/h, CRP — 58-125 mg/l, IL-6 — 109-2196 pg/ml, procalcitonin — 0.6-4.7 ng/ml. In patients out the II group, these indicators had a similar value.

As a result of tocilizumab using no significant clinical improvement in the general condition of patients was observed. In group I 7 individuals died (70.0%), and mortality in group II was 5 (50%), $p > 0.05$. Hyperleukocytosis ($26.4-39.4 \times 10^9/l$) was revealed in part of the patients treated with tocilizumab — 6 (60.0%). It appeared in 1-2 days after the administration of the drug and had been persisted for 13-20 days up to disappearing, if patients survived.

Conclusions. The appointment of tocilizumab in a course dose of 800 mg did not have a statistically significant effect of increasing the survival of patients with COVID-19 with a critically severe course may be due to the lack primary appointment of antiviral agents and rational correction of antibiotic therapy.

Keywords: viral infection, bacteria, pneumonia, cytokines, immunotherapy.

Вступ

SARS-CoV-2 є тропним до рецепторів ангіотезину (АПФ-2), який експресується на альвеолоцитах I і II типу, кардіоміоцитах, ендотеліоцитах судин легень, клітинах центральної нервової системи, печінки і жовчовивідних шляхів, епітелію стравоходу, шлунка, клубової і прямої кишки, проксимальних канальцях нирок, сечового міхура [1, 2]. Тому ця хвороба характеризується поліорганими ураженнями: легень, ЦНС, нирок, печінки, кишечника тощо [3]. У хворих із коронавірусною пневмонією спостерігаються зміни клітинного складу крові та субтипів лімфоцитів: високий рівень лейкоцитів, знижена кількість лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, Т-регуляторних

клітин, підвищене нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення. Водночас виявляються підвищеними показники прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8) та біомаркерів запалення: СРБ, феритин, прокальцитонін тощо [4].

Тяжка пневмонія, асоційована з COVID-19, є наслідком розвитку потужного системного гіперзапалення, яке називають «цитокіновим штормом», або синдромом активації макрофагів [5]. Респіраторний дистрес-синдром дорослих (ГРДС), який при цьому спостерігається, пов'язаний зі стійким підвищенням інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-1. З рівнем цих цитокінів тісно корелюють тяжкість і несприятливий наслідок захворювання. SARS-CoV-2 здатний індукувати продукцію ІЛ-6 макрофагами та епітеліальними клітинами значно сильніше, ніж

такі збудники, як вірус грипу А чи парагрипу типу 2, що відображає частіші випадки тяжкого перебігу й несприятливого наслідку [6].

Для усунення пошкодження легеневої тканини та капілярів, викликаного ефектами «цитокінового шторму», призначають глюкокортико стероїди, наприклад дексаметазон [7, 8], а у тяжких випадках — інгібітори рецепторів ІЛ-6 [9]. Тоцилізумаб — це препарат на основі моноклональних гуманізованих антитіл до рецептора ІЛ-6. Він застосовується в лікуванні деяких автоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, системний ідіопатичний артрит, системний ювенільний ідіопатичний артрит тощо. Оскільки він здатний пригнічувати прозапальні ефекти ІЛ-6, то усуває негативний вплив «цитокінового шторму» на функціональний стан респіраторної системи у хворих на тяжкий COVID-19 [10-12]. Останні результати оцінювання ефективності тоцилізумабу на основі метааналізу підтвердили корисність препарату щодо зниження летальності пацієнтів із критично тяжким перебігом захворювання [13], тому його включено до діючих рекомендацій ВОЗ, NICE та національних стандартів щодо ведення пацієнтів із COVID-19 [14, 15].

З іншого боку, метааналіз понад 15 000 випадків COVID-19 виявив, що не для всіх дослідників ефект від тоцилізумабу був достатньо переконливим. Так, за результатами нескоригованого оцінювання, смертність не знижувалась, кількість осіб, що потребували механічної вентиляції легень та переводу до відділення інтенсивної терапії, не зменшувалась. Дані нескоригованого оцінювання свідчили також про зростання ризику бактерійних ускладнень. Натомість, згідно зі скоригованими моделями, застосування тоцилізумабу приводило до зниження летальності, але кількість пацієнтів у таких дослідженнях була значно меншою [16].

Мета. Вивчити ефективність тоцилізумабу у хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 із критичним перебігом та дихальною недостатністю в умовах відділення інтенсивної терапії.

Матеріал і методи

Ретроспективний аналіз 20 випадків захворювання пацієнтів із COVID-19 із критичним перебігом, які перебували у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Серед них чоловіків було — 9 (45,0%), жінок — 11 (55,0%). Вік пацієнтів становив від 52 до 67 років (середній

вік — $59,8 \pm 1,9$ року). Хворі перебували в різних реанімаційних відділеннях міста та області. Пацієнти були поділені на дві групи: I група отримувала тоцилізумаб 400 мг в/в краплинно, з повтором дози наступного дня, — курсова доза становила 800 мг; II група — 10 осіб із COVID-19 із критичним перебігом, аналогічні за віком, статтю, але не отримували тоцилізумаб. Проведено загальноклінічні дослідження з визначенням біохімічних показників крові, коагулограми, СРБ, D-димеру, ІЛ-6, прокальцитоніну. Для визначення референтних значень зазначених показників обстежено 10 осіб аналогічного віку та гендерного складу, практично здорових, без гострих захворювань чи загострень хронічних захворювань. У динаміці вимірювалась сатурація крові. Для верифікації ураження легень проводилися регулярні УЗД легенів, X-радіологічні дослідження органів грудної порожнини, в окремих випадках — комп'ютерна томографія. Статистична обробка результатів клінічної ефективності проводилася непараметричним методом із використанням U-критерію Манна — Вітні та критерію знаків G. Достовірними вважалися відмінності при значенні $p < 0,05$.

Робота фінансована Міністерством охорони здоров'я України (Державний реєстраційний № 0119U100571).

Результати та їх обговорення

При надходженні пацієнти з двох груп мали однотипні скарги на підвищення температури тіла в межах $37,5-38,7$ °C, виражену кволість, покашлювання без виділення мокротиння, головний біль, задишку. До стаціонару здебільшого надходили на 6-8-й день хвороби. Початок захворювання простежувався у двох варіантах: однохвильова постійна фебрильна гарячка $38-39$ °C тривалістю 5-6 днів аж до появи явищ дихальної недостатності та двоххвильова — перша хвиля субфебрильна $37,2-37,6$ °C, а друга вища за першу — у межах $38,2-38,8$ °C, що виникала на 5-6-й день хвороби. Пацієнти мали часто поєднані фактори ризику: супутню гіпертонічну хворобу — 17, цукровий діабет — 5, ішемічну хворобу серця — 14, кардіосклероз постінфарктний і атеросклеротичний, порушення ритму серця за типом шлуночкової екстрасистолії — у 6, миготливої аритмії — у 3, підвищений індекс маси тіла (25-30 у 9 осіб). Усі хворі перебували на неінвазивній механічній вентиляції легень CPAP із рівнем сатурації крові SpO_2 в межах 80-90%.

У групі I в аналізах крові спостерігався лейкоцитоз у межах $8,9-15,5 \times 10^9/\text{л}$, лімфопенія — у межах $0,69-2,1 \times 10^9/\text{л}$, еозінопенія — 0-1%, підвищений нейтрофільно-лімфоцитарний індекс — 3,1-14,9; підвищена ШОЕ до 24-53 мм рт. ст. Біомаркери гострого запального синдрому були суттєво підвищеними щодо референтних значень: СРБ у межах 58-125 мг/л ($p < 0,05$), ІЛ-6 — 109-2196 пг/мл ($p < 0,05$), прокальцитонін — 0,6-4,7 нг/мл ($p < 0,05$). У II групі виявлено аналогічні показники (див. табл.).

У групі I тоцилізумаб був призначений хворим із вірусно-бактерійною пневмонією, що супроводжувалася гострою дихальною недостатністю II-III ст., яка прогресувала. Шість хворих були підключені до неінвазивної кисневої підтримки СІРАР із 80-100% зволоженого O_2 при початковому тиску 6 см водного стовпа та четверо — до інвазивної штучної вентиляції легень. Пацієнти від часу надходження отримували антибіотикотерапію: цефтріаксон або цефепім у поєднанні із левофлоксацином або моксифлоксацином. Одночасно пацієнти отримували кортикостероїди дексаметазон 12 мг/добу внутрішньом'язово або сольомедрол 250 мг внутрішньовенно. Протівірусного засобу типу ремдесівіру, а також внутрішньовенного імуноглобуліну пацієнти не отримували. У групі II пацієнти отримували аналогічні дози дексаметазону або сольомедролу та антибіотикотерапію і не отримували ремдесівір чи імуноглобулін. Вісім хворих отримували неінвазивну вентиляцію типу СІРАР із 80-100% O_2 при початковому тиску 6 см водного стовпа та 2 — механічну вентиляцію через інтубаційну трубку із 80-100% зволоженого O_2 .

У результаті отриманого лікування з використанням курсової дози 800 мг тоцилізумабу не спостерігалось значного клінічного покращення загального стану. З усієї когорти хворих I групи одужали 3 осіб, виживаність становила 30,0%, інші 7 померли (летальність — 70,0%). Летальність осіб із II групи становила 50,0%. Оцінка ефективності лікування за критерієм виживаності методом знаків не виявила статистично значущої різниці між групами ($p > 0,05$). Такий недостатній ефективності лікування сприяли насамперед супутні захворювання типу ІХС, перенесені інфаркти міокарда в анамнезі, стійкі порушення ритму, нещодавнє стентування коронарних судин та цукровий діабет, старший вік. Слід взяти до уваги, що препарат вводився пацієнтам із критично тяжким перебігом хвороби із понад 75% ураженням легень, виявленим на КТ, та розвитком ГРДС. Відзначено факт появи гіперлейкоцитозу ($26,4-39,4 \times 10^9/\text{л}$) у частини пролікованих тоцилізумабом хворих — 6 (60,0%),

який виникав вже на 2-3-й день після введення препарату й утримувався впродовж 13-20 днів. Причому гіперлейкоцитоз не супроводжувався паличкоядерним зрушенням вліво, а формувався за рахунок зрілих форм нейтрофілів, відносний вміст яких був у межах 85,0-94,5%. Така реакція з боку білих клітин крові не спостерігалася у хворих, які тоцилізумаб не отримували.

Виживаність у хворих, де спостерігався гіперлейкоцитоз, становила 2 із 6 (33,3%), а в групі без гіперлейкоцитозу — 1 із 4 (25%). Методом знаків виявлено, що різниця не є статистично достовірною ($p > 0,05$). Перед введенням тоцилізумабу показники СРБ були високими — 96-108 Од та після 5-го дня лікування різко знижувалися і були в межах 9-12 Од. У 4 хворих із гіперлейкоцитозом показники прокальцитоніну вказували на можливу генералізовану бактерійну інфекцію (2,2-4,7 нг/мл), в інших осіб прокальцитонін суттєво не підвищувався та відповідав локальній інфекції (0,8-1,7 нг/мл). Статистичної відмінності між групами виявити не вдалося ($p > 0,05$).

Корекція в антибіотикотерапії була проведена в 4 хворих у I групі та 3 хворих у II групі — всього в 7 осіб. У них був змінений антибіотик із цефепіму із фторхінолоном на меронем з

Таблиця

Лейкоцитарні показники та біомаркери запалення у хворих на COVID-19 (n=20)

Показники	I група (n=10) Межі значень	II група (n=10) Межі значень	Референтні значення	p_1 , p_2	p_3
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	8,9-15,5	9,2-16,7	4,0-9,0	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	0,69-2,1	0,91-1,9	1,2-3,0	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
Еозінофіли, %	0-1	0-1	1-5	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
Н/Л	3,1-14,9	3,5-11,7	$< 3,0$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
ШОЕ, мм/год	24-53	18-72	< 12	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
СРБ, мг/л	58-125	65-101	< 5	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
ІЛ-6, пкг/мл	109-2196	50-1780	0-7	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
D-димери, мкг/мл	1160-8500	1230-12000	$< 0,5$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$
Прокальцитонін, нг/мл	0,6-4,7	0,8-2,7	$< 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$> 0,05$

Примітки: p_1 — статистична значущість між I групою хворих та референтним значенням показника; p_2 — статистична значущість між II групою хворих та референтним значенням показника; p_3 — статистична значущість між групами хворих.

амікацином або тобраміцином. Двом пацієнтам був доданий ще третій препарат — лінезолід. П'ять осіб, у яких були проведені зміни антибіотикотерапії, були в когорті тих, що одужали: 2 — з групи I і 3 — з групи II, проте відмінність з особами, у яких не проводилася корекція антибіотикотерапії, не була статистично достовірною через малу кількість спостережень ($p > 0,05$).

Можливість призначення тоцилізумабу визначено вітчизняним протоколом із лікування хворих на COVID-19 [14]. Численні публікації свідчать про позитивний ефект застосування препарату [12, 13, 17]. Згідно з протоколом, така терапія повинна попередити перевід хворого до реанімаційного відділення у зв'язку з прогресуванням дихальної недостатності. Проте, на нашу думку, для ефективного застосування тоцилізумабу слід дотримуватися кількох умов, які в діючих керівництвах і протоколах чітко не вказані. Насамперед обов'язковим повинно бути попереднє введення протівірусного засобу ремдесивіру, оскільки на тлі індукованої імуносупресії блокуванням рецепторів ІЛ-6 реплікація збудника, імовірно, посилюється. Також позитивним елементом у схемі лікування тяжких і критичних форм COVID-19 є застосування внутрішньовенного імуноглобуліну людини, що визначено протоколом [14]. Застосування такого терапевтичного комплексу, який би включав ремдесивір та людський нормальний імуноглобулін, може бути достатньо ефективним, тож може не виникнути потреби у введенні тоцилізумабу хворому. Якщо і в цьому разі прогресуватимуть інфільтративні зміни легень на УЗД чи X-радіологічному дослідженні, слід розглянути застосування інгібіторів рецепторів ІЛ-6. Однак, на нашу думку, введення тоцилізумабу повинно супроводжуватися корекцією антибіотикотерапії з переходом на застосування меронему або тісnamу в комбінації з амікацином або протистафілококовими антибіотиками типу лінезоліду чи ванкоміцину при підозрі на наявність вірусно-бактерійної пневмонії, викликаної госпітальними штамми мікроорганізмів або метицилінрезистентним стафілококом. Такого підходу у веденні тяжких пацієнтів із наростаючою дихальною недостатністю та розвитком ГРДС не практикувалося в аналізованих випадках. Корекції антибіотикотерапії у ВІТ здебільшого не проводилося, хворі продовжували приймати препарати, призначені при надходженні. У деяких пацієнтів відбулася відміна антибіотиків після 10-денного курсу, що обґрунтовувалося тим, що COVID-19 є вірусною інфекцією, а не бактеріальною. Вважалося, що

антибіотики мають скоріше профілактичне, а не лікувальне значення. Таке розуміння, імовірно, не відповідало реальному патогенезу вірусно-бактерійної пневмонії, особливо в критично тяжких хворих [18, 19]. Причому бактеріологічні дослідження мокротиння пацієнтам у більшості неінфекційних клінік не були доступними.

Водночас призначення тоцилізумабу скоріше можна оцінити як запізнiле, ніж вчасне — уже в реанімаційному відділенні за наявності симптому «білої легені» та II-III ступеня ДН. З іншого боку, протокол у редакції за 2 квітня 2020 року, на підставі якого і здійснювалося призначення тоцилізумабу, рекомендував введення 400 мг із повтором цієї дози через 12 годин двічі або тричі [20]. Така тактика могла призвести до перевищення дозування препарату і, як наслідок, до ятрогенної тяжкої імуносупресії, що апріорно сприяла прогресуванню вірусної і бактерійної інфекцій. Останнє частково підтверджувалося високими показниками прокальцитоніну в деяких пацієнтів. Натомість в останній редакції протоколу [14] та керівництві NICE [15] введення препарату повинно здійснюватися з розрахунку 8 мг/кг, але не більше ніж 800 мг. Призначення 800 мг препарату усім хворим незалежно від маси тіла часом тягло за собою перевищення дозування в деяких із них. З огляду на всі обставини позитивний ефект тоцилізумабу міг бути знівельованим, а покращення прогнозу не відбувалося.

Схема застосування тоцилізумабу із попереднім введенням ремдесивіру та внутрішньовенного нормального імуноглобуліну людини, раціональною корекцією антибіотикотерапії поки що не знайшла свого відображення в протоколах як вітчизняних, так і NICE, проте з огляду на важливість проблеми цей алгоритм повинен ще бути опрацьований.

Висновки

Призначення тоцилізумабу в курсовій дозі 800 мг не дало статистично достовірного ефекту підвищення виживаності хворих на COVID-19 із критично тяжким перебігом та ГРДС у зв'язку з відсутністю попереднього призначення протівірусних засобів, внутрішньовенного імуноглобуліну людини, бактеріологічного моніторингу мокротиння та корекції антибіотикотерапії, довготривалою імуносупресією. Застосування препарату в 60,0% хворих супроводжувалося гіперлейкоцитозом, який особливо прогностичного значення не мав.

Список використаної літератури

- Zhang H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(4):586-90. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.
- Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 May;40(5):905-19. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6.
- Малий ВП, Асоян ІМ, Сай ІВ, Андрусевич ІВ. Патогенез коронавірусної інфекції COVID-19. *Інфекційні хвороби*. 2020;3(101):73-81. DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11555.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-8. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
- Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708. doi:10.3389/fimmu.2020.01708.
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
- Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1708. doi:10.3389/fimmu.2020.01708.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Del Sorbo L, Cubillo Gracian A, De La Zerda DJ, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, Malhotra A. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
- Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Sep 2;13(9):1972-1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909.
- Taibe NS, Kord MA, Badawy MA, Shytaj IL, Elhefnawi MM. Progress, pitfalls, and path forward of drug repurposing for COVID-19 treatment. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:17534666221132736. doi: 10.1177/17534666221132736.
- Rubin EJ, Longo DL, Baden LR. Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 — Cooling the Inflammatory Soup. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1564-5. doi: 10.1056/NEJMe2103108.
- Zhang J, Chen C, Yang Y, et al. Effectiveness of tocilizumab in the treatment of hospitalized adults COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2022;101:e28967-e28967.
- Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02 квітня 2020 року № 762 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України за 11 листопада 2021 року № 2495). https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid19.pdf
- COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 27.6, published on 11.11.2022. 424 с.
- Mahroum N, Watad A, Bridgewood C, Mansour M, Nasr A, Hussein A, Khamisy-Farah R, Farah R, Gendelman O, Lidar M, Shoenfeld Y, Amital H, Kong JD, Wu J, Bragazzi NL, McGonagle D. Systematic Review and Meta-Analysis of Tocilizumab Therapy versus Standard of Care in over 15,000 COVID-19 Pneumonia Patients during the First Eight Months of the Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 30;18(17):9149. doi: 10.3390/ijerph18179149.
- Яковенко ОК, Ханін ОГ, Яковенко ОГ. Клінічна ефективність тоцилізумабу в лікуванні важкого COVID-19 у мешканців Волинського регіону України. *Pain, anesthesia & intensive care*. 2021;2(95):70-75. DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(95\).2021.238322](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(95).2021.238322)
- Хиць АР. Вірусна пневмонія: етіологія, епідеміологія, лікування та профілактика. *Укр мед часопис*. Опубліковано 2020-02-06. <https://www.umj.com.ua/article/170898>
- Хиць АР. Антибіотикотерапія пневмонії в умовах епідемії COVID-19. *Український медичний часопис*. 2020;4(138):3-4.
- Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762.

Для цитування: Грижак ІГ, Пришляк ОЯ, Маринчак ОВ, Мізюк РМ, Копчак ОВ, Кваснюк ВІ, Прокопович МВ, Прокоф'єв МВ, Кучер АВ, Самотовка ЛІЙ. Досвід застосування тоцилізумабу у хворих на COVID-19 в Івано-Франківській області. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022;3(4):28-34. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.28.

Адреса для листування: Грижак Ігор Гнатович, ihgryzhak@ukr.net; Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018.

Відомості про авторів: Грижак Ігор Гнатович, д-р мед. наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5131-0223>; Пришляк Олександра

Ярославівна, д-ка мед. наук, професорка, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-5108>; Маринчак Олександра Василівна, канд. мед. наук, доцентка, доцентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6052-4485>; Мізюк Руслан Михайлович, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7829-9044>; Копчак Оксана Володимирівна, асистентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6352-6638>;

Кваснюк Вікторія Іванівна, асистентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1334-2339>; Прокопович Мар'яна Василівна, асистентка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5743-5481>;

Прокоф'єв Микола Валерійович, асистент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-0528>; Кучер Андрій Васильович, лікар-реаніматолог, завідувач відділення інтенсивної терапії КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня» Івано-Франківської обласної ради. Самотівка Любомир Йосипович, лікар-реаніматолог, завідувач відділення інтенсивної терапії КНП «Калуська центральна районна лікарня».

Особистий внесок: Грижак І.Г. — ідея, дизайн, опрацювання первинних даних, написання статті. Пришляк О.Я. — ідея, обговорення результатів, формулювання висновків. Маринчак О.В. — обробка первинних даних, статистичні розрахунки. Мізюк Р.М., Копчак О.В., Прокопович М.В. — збір та обробка первинних даних. Кваснюк В.І. — збір, обробка первинних даних, підготовка літературних джерел. Прокоф'єв М.В. — участь у зборі і первинній статистичній обробці даних. Кучер А.В., Самотівка Л.Я. — консультування, оцінка тактики лікування та ведення пацієнтів у реанімації й підготовка попередніх даних пацієнтів.

Фінансування: Робота фінансована Міністерством охорони здоров'я України.

Декларація з етики: Немає конфлікту інтересів.

Проходження статті: Надійшла до редакції 9.11.2022 року; перероблена 16.11.2022 року; прийнята до друку 1.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

For citation: Hryzhak IH, Pryshlyak OYa, Marynchak OV, Mazyuk RM, Kopchak OV, Kvasnyuk VI, Prokopovich MV, Kucher AV, Samotivka LY. Experience of tocilizumab using in patients with COVID-19 in the Ivano-Frankivsk region. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnitsky* 2022;3(4):28-34. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.28.

Correspondence address: Hryzhak Ihor Hnatovych, ihryzhak@ukr.net; Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska St. 2, Ivano-Frankivsk, 76018.

Information about the authors: Hryzhak Ihor Hnatovych, Doctor of Medicine, professor, professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5131-0223>; Pryshlyak

Oleksandra Yaroslavivna, Doctor of medicine, professor, head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3256-5108>; Marynchak Oleksandra Vasyilivna, Ph.D., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6052-4485>; Mazyuk Ruslan Mykhailovych, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7829-9044>; Kopchak Oksana Volodymyrivna, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6352-6638>; Kvasniuk Victoria Ivanivna, assistant professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1334-2339>; Prokopovych Mariana Vasyilivna, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5743-5481>; Prokofiev Mykola Valerievich, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9782-0528>; Kucher Andrii Vasylovych, intensivist, head of the Intensive Care Unit of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Infectious Disease Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council; Samotivka Lubomyr Yosypovych, intensivist, head of the intensive care unit of the «Kalush Central District Hospital».

Personal contribution: Hryzhak IH — idea, design, processing of data, writing of the article. Pryshlyak OY — idea, discussion of results, formulation of conclusions. Marynchak OV — processing of primary data, statistical calculations. Mazyuk RM, Kopchak OV, Prokopovych MV — collection and processing of primary data. Kvasniuk VI — collection of processing of primary data, preparation of literary sources. Prokofiev MV — participation in the collection and primary statistical processing of data. Kucher AV, Samotivka LY — counseling, assessment of treatment tactics and management of patients in intensive care, and preliminary data of patients.

Funding: Ministry of Health of Ukraine.

Declaration of Ethics: The authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: Received 9 November 2022; revised on 16 November 2022; accepted 1 December 2022; published 29 December 2022.

АНДРОГЕННИЙ ДЕФІЦИТ ІЗ ТОЧКИ ЗОРУ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПОТИРЕОЗОМ

Н.В. Пасєчко, У.О. Наумова, Т.І. Крицький, Л.В. Наумова

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме. Вступ. Серцево-судинна патологія продовжує бути однією з найпоширеніших медичних проблем в усьому світі. Однією з причин ризику виникнення й прогресування серцево-судинних захворювань є саме віковий андрогенний дефіцит. Наявність гіпотиреозу в чоловіків із віковим гіпогонадізмом може бути пусковим механізмом у виникненні кардіальних проблем. Саме тому пошук факторів ризику виникнення й прогресування даних захворювань залишається і досі актуальним.

Мета. Оцінити клінічні ознаки вікового андрогенного дефіциту та їх зв'язок із факторами ризику серцево-судинних захворювань у чоловіків із гіпотиреозом. **Матеріали та методи.** Обстежено 84 чоловіки, із них 38 осіб із наявністю гіпотиреозу і вікового андрогенного дефіциту, 46 хворих на гіпотиреоз і нормальним рівнем тестостерону. Контрольну групу сформували 20 чоловіків без гіпотиреозу. Вік усіх обстежуваних коливався в межах 42–60 років. Визначали стан ліпідного і вуглеводного обмінів, оцінювали наявність і тип ожиріння, рівень депресії, проводили добовий моніторинг артеріального тиску.

Результати. Зниження рівня тестостерону в чоловіків із гіпотиреозом супроводжується збільшенням частоти абдомінального ожиріння, підвищеним рівнем тригліцеридів і глюкози й асоціюється із субклінічно вираженою депресією. У чоловіків із гіпотиреозом і андрогенним дефіцитом середні величини артеріального тиску в денні години значно перевищують аналогічні показники у хворих із гіпотиреозом і нормальним рівнем тестостерону. **Висновки.** Наявність вікового андрогенного дефіциту негативно впливає на чинники ризику серцево-судинних захворювань у чоловіків із гіпотиреозом.

Ключові слова: віковий андрогенний дефіцит, гіпотиреоз, фактори ризику, серцево-судинні захворювання, ожиріння, депресія.



Androgen deficiency in terms of cardiovascular disease risk in men with hypothyroidism

N.V. Pasyechko, U.A. Naumova, T.I. Kritsky, L.V. Naumova

Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky

Abstract. Introduction. Cardiovascular disease continues to be one of the most common medical problems worldwide. One of the reasons for the risk of occurrence and progression of cardiovascular diseases is age-related androgen deficiency. The presence of hypothyroidism

УДК: 612.616.31:577.175.6+06:616.441-055.1

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.35

© Н.В. Пасєчко, У.О. Наумова,
Т.І. Крицький, Л.В. Наумова

in men with age-related hypogonadism can be a trigger in the occurrence of cardiac problems. That is why the search for risk factors for the occurrence and progression of these diseases is still relevant.

Target. To assess the clinical signs of age-related androgen deficiency and their relationship with risk factors for cardiovascular disease in men with hypothyroidism. **Materials and methods.** 84 people were examined, including 38 people with hypothyroidism and age-related androgen deficiency, 46 patients with hypothyroidism and normal testosterone levels. The control group was formed by 20 people without hypothyroidism. The age of all subjects ranged from 42 to 60 years. The state of lipid and carbohydrate metabolism was determined, the presence and type of obesity, the level of depression were assessed, and daytime monitoring of blood pressure was performed.

Results. A decrease in testosterone levels in men with hypothyroidism is accompanied by an increase in the incidence of abdominal obesity, elevated triglyceride and glucose levels, and is associated with subclinical depression. In men with hypothyroidism and androgen deficiency, the average values of blood pressure during the daytime significantly exceed those in patients with hypothyroidism and normal testosterone levels. **Conclusions.** The presence of age-related androgen deficiency has a negative impact on risk factors for cardiovascular disease in men with hypothyroidism.

Keywords: age-related androgen deficiency, hypothyroidism, risk factors, cardiovascular disease, obesity, depression.

Вступ

Віковий андрогенний дефіцит (ВАД), незважаючи на значне поширення, все ще залишається недостатньо вивченим. Актуальність проблеми пов'язана з тим, що дефіцит андрогенів проявляється не лише порушенням статевої функції, але й асоційований із багатьма віковими захворюваннями, такими як ішемічна хвороба серця, ожиріння, цукровий діабет, гіпотиреоз, остеопороз тощо, погіршуючи їх перебіг і прогноз [1, 2]. Дані літератури, які підтверджені і клінічною практикою, свідчать про те, що проблема ВАД загалом і при гіпотиреозі зокрема є надзвичайно важливою. Слід пам'ятати про те, що пацієнти з ВАД — це, як правило, особи зрілого віку з різноманітними супутніми захворюваннями, основним з яких є ураження серцево-судинної системи. Саме кардіальна патологія залишається головною причиною летальності в цілому світі [3, 17].

Звертає на себе увагу наявність різних точок зору на проблему вікового зниження рівня тестостерону і його впливу на чинники ризику серцево-судинних захворювань у хворих на гіпотиреоз. В одних дослідженнях не виявляються асоціації між досліджуваними параметрами, в інших — відзначається негативний вплив зниженого рівня андрогенів на деякі чинники ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) [4, 5].

Мета дослідження — оцінити клінічні ознаки вікового андрогенного дефіциту та їх зв'язок із чинниками ризику серцево-судинних захворювань у чоловіків із гіпотиреозом.

Матеріали та методи

Обстежено 84 чоловіки віком 42-60 років, середній вік становив 51 ± 5 років. Обстежені пацієнти були розділені на три групи: перша — з наявністю гіпотиреозу і ВАД (38 пацієнтів), друга — з гіпотиреозом і без ВАД (46 хворих), третя — без гіпотиреозу і без ВАД (група контролю, 20 пацієнтів). Усі групи пацієнтів були рівноцінні за віком. Діагноз гіпотиреозу встановлювали на основі сукупності стандартизованих критеріїв діагностики цього захворювання за наявності типової клінічної симптоматики, даних щодо прийому замісної терапії левотироксином та результатів гормонального обстеження, а саме рівнів тиреотропного та вільного T_4 . Пацієнти 1-ї і 2-ї груп були рівноцінними за рівнем компенсації та тривалості гіпотиреозу.

ВАД верифікували за зниженням концентрації загального тестостерону (<12 нмоль/л) і/або вільного тестостерону в сироватці крові (<225 пмоль/л) [6]. Вміст загального тестостерону і глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, у сироватці крові визначали методом радіоімунологічного аналізу. Вміст вільного тестостерону розраховували за номограмою [7]. У

пацієнтів оцінювали антропометричні показники, стан ліпідного і вуглеводного обміну, виконували добовий моніторинг артеріального тиску (АТ).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою пакета програм Statistica 6.0 (Statsoft, США).

Результати та їх обговорення

У літературі трапляються нечисленні відомості про те, що тестостерон має виражену психотропну дію і вікове зниження андрогенів часто супроводжується депресивними розладами [8]. Антропометричні вимірювання показали, що в значній частині хворих на гіпотиреоз і ВАД було абдомінальне ожиріння, яке є одним зі значущих чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Отримані дані представлено в таблиці.

При оцінці кореляційних зв'язків андрогенного статусу в обстежених чоловіків встановлена значуща (достовірна) негативна залежність між віком пацієнтів і рівнями загального ($R = -0,2$; $p = 0,04$) і вільного тестостерону ($R = -0,3$; $p = 0,01$) відповідно. Отримані результати відповідають даним літератури про те, що в чоловіків після 30-40 років відбувається вікове зниження рівня андрогенів [1, 5, 9].

Рівень глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), не асоціювався з віком пацієнтів, що, найімовірніше, є наслідком вузького вікового діапазону обстежених осіб. При дослідженні антропометричних даних виявлена негативна кореляція концентрації загального тестостерону та індексу маси тіла (ІМТ) і ІМТ ($R = -0,4$; $p < 0,001$), об'єму талії ($R = -0,5$; $p < 0,001$), обводу стегон ($R = -0,3$; $p = 0,008$), а також співвідношення об'єму талії до обводу стегон ($R = -0,4$; $p < 0,001$).

Схожі результати були отримані і при порівняльному аналізі хворих на гіпотиреоз із ВАД і без нього. Отримані дані свідчать про те, що гіпотестостеронемія сприяє збільшенню маси тіла пацієнтів і розвитку абдомінального типу ожиріння. Також був виявлений помірний негативний взаємозв'язок між сироватковим рівнем ГЗСС і ІМТ ($R = -0,4$; $p < 0,001$), об'ємом талії ($R = -0,4$; $p < 0,001$), обводом стегон ($R = -0,5$; $p < 0,001$) і співвідношенням об'єму талії до обводу стегон ($R = -0,3$; $p = 0,03$).

Вважається, що гіперінсулінемія при ожирінні сприяє зниженню синтезу ГЗСС у печінці [10]. Таким чином, при оцінці вікових і антропометричних даних вдалося встановити, що зниження рівня андрогенів асоціюється зі збільшенням віку пацієнтів і абдомінальним

ожирінням, а підвищення маси тіла взаємозв'язане зі зниженням ГЗСС.

При дослідженні ліпідного обміну в першій групі, порівняно з другою, виявлено статистично достовірне підвищення рівня тригліцеридів [1,4 (1; 1,7) проти 1,1 (0,8; 1,4) ммоль/л; $p = 0,04$]. Передбачається, що при гіпотестостеронемії знижується активність ліпопротеїнази, яка здійснює гідроліз тригліцеридів, унаслідок чого їх рівень у крові може зростати [11]. За величиною загального холестерину в усіх трьох групах не було виявлено статистично достовірних відмінностей ($p > 0,05$). При оцінці вуглеводного обміну рівень глюкози плазми крові в групі з гіпотиреозом і ВАД виявився достовірно вищим, ніж у групах із гіпотиреозом і нормальним рівнем тестостерону та контролю ($p = 0,03$).

Імовірно також, що вікове зниження рівня андрогенів є незалежним чинником ризику розвитку гіперглікемії, оскільки дефіцит тестостерону, можливо, призводить до розвитку ожиріння та інсулінорезистентності [1]. При аналізі показників, що характеризують ліпідний і вуглеводний обміни в обстежених пацієнтів, були виявлені достовірні негативні зв'язки середнього ступеня лише між загальним тестостероном із сироватковими рівнями глюкози і тригліцедами, що відповідає результатам порівняльного аналізу хворих на гіпотиреоз із ВАД і без андрогенного дефіциту. Рівень ГЗСС крові був негативно пов'язаний із показниками глюкози і тригліцеридів.

При гіперглікемії часто спостерігається гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, що, можливо, сприяє зниженню ГЗСС [12, 15, 17]. Імовірно, зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну сприяє зменшенню активності ліпопротеїнази, яка здійснює гідроліз тригліцеридів і тим самим сприяє їх підвищенню в крові [13].

Таким чином, гіпотестостеронемія й зниження ГЗСС асоціюються з підвищеними рівнями тригліцеридів і глюкози крові. Частота артеріальної

Таблиця

Антропометричні показники в обстежених пацієнтів

Групи обстежуваних	Показники:			
	ІМТ, кг/м ²	Об'єм талії, см	Обвід стегон, см	Об'єм талії/обвід стегон
Гіпотиреоз і ВАД (n=38)	34	105±3	98±2	1,07±0,04
Гіпотиреоз без ВАД (n=46)	31	102±3	94±3	1,02±0,03
Група контролю (n=20)	26	90±2	89±2	1,01±0,01

гіпертензії (АГ) у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп була порівнянна (72,8 і 78,9%, $p > 0,05$). Тривалість АГ у хворих на гіпотиреозом з андрогенним дефіцитом і без нього становила відповідно до 12 (7; 20) років і 9 (2; 14) років ($p < 0,05$).

При аналізі добового індексу систолічного артеріально тиску (АТ) у 1-й і 2-й групах виявлено недостатній ступінь нічного зниження (СНЗ) цифр АТ («non-dipper»), у 3-й групі СНЗ був оптимальним («dipper»), проте статистично значущих відмінностей між групами за цим показником не виявлено. Водночас СНЗ діастолічного АТ у 1-й групі був вищий, ніж у 2-й групі ($12,7 \pm 6,4$ проти $8,4 \pm 7,3$; $p = 0,04$). Величина ранкового підйому систолічного і діастолічного АТ у 1-й групі виявилася значно нижчою, ніж у 3-й ($p < 0,05$), але середні значення цього показника в усіх групах виявилися в межах референсних значень. Таким чином, при добовому моніторингу АТ на тлі антигіпертензивної терапії, що проводиться, у групі з гіпотиреозом і ВАД діагностовано достовірне підвищення середньої величини систолічного і діастолічного АТ у денні години.

Враховуючи адекватне зниження цифр АТ у нічний час, можна припустити, що дози антигіпертензивних препаратів в обох групах були достатніми, проте в групі з андрогенним дефіцитом у денні години існувала невелика резистентність до гіпотензивної терапії.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками гормонального статусу і даними

добового моніторингу АТ встановлено, що варіабельність систолічного АТ вночі позитивно асоціюється з рівнями загального і вільного тестостерону, а добовий індекс діастолічного АТ негативно пов'язаний із загальним тестостероном і ГЗСС.

Отримані дані доповнюють результати порівняльного аналізу, що встановив значуще підвищення середньої величини систолічного і діастолічного АТ і діастолічного АТ у денні години в чоловіків із гіпотиреозом і ВАД. Отримані результати, можливо, зумовлені вегетативним дисбалансом та впливом відносної гіперсимпатикотонії на судинну стінку, раннім атеросклерозом судин в осіб із гіпотестостеронемією, а також недостатнім вазодилататорним впливом андрогенів на судинний тонус [14].

Висновки

1. Наявність вікового андрогенного дефіциту в чоловіків із гіпотиреозом сприяє розвитку гіпертригліцеридемії, гіперглікемії та абдомінального ожиріння, які є пусковими факторами метаболічного синдрому і ведуть до ураження серцево-судинної системи.
2. За даними добового моніторингу АТ у чоловіків із гіпотиреозом і віковим андрогенним дефіцитом, середні величини АТ у денні години значно перевищують аналогічні показники у хворих зі збереженою секрецією тестостерону.

Список використаної літератури

1. Qaseem A, Horwitch CA, Vijan S, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Kansagara D; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Testosterone Treatment in Adult Men with Age-Related Low Testosterone: A Clinical Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2020;172(2):126-33.
2. Sandher RK, Aning J. Diagnosing and managing androgen deficiency in men. *Practitioner.* 2017;261(1803):19-22.
3. Rastrelli G, Fillipi S, Sforza A. Metabolic syndrome in male hypogonadism. *Front Horm Res.* 2018;49:131-55.
4. Komisarenko Yul, Bobryk MI. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:600.
5. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715-44.
6. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:557-67.
7. Corona G, Mannucci E, Ricca V, Lotti F, Boddi V, Bandini E, et al. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. *Int J Androl.* 2009;32(6):720-8.
8. Pugh PJ. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart.* 2004;90(4):446-7.
9. Лучицький БВ, Лучицький ВС, Тронько МД. Чоловічий гіпогонадизм. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13:281-9.
10. Skeldon SC, Cheng L, Morgan SG, Detsky AS, Goldenberg SL, Law MR. Erectile Dysfunction Medications and Treatment for Cardiometabolic Risk Factors: A Pharmacoepidemiologic Study. *J Sex Med.* 2017;14(12):1597-605.
11. Oyelade BO, Jemilohun AC, Aderibigbe SA. Prevalence of erectile dysfunction and possible risk factors among men of South-Western Nigeria: a population based study. *Pan Afr Med J.* 2016;24:124.

12. Quilter M, Hodges L, von Hurst P, Borman B, Coad J. Male Sexual Function in New Zealand: A Population-Based Cross-Sectional Survey of the Prevalence of Erectile Dysfunction in Men Aged 40-70 Years. *J Sex Med.* 2017;14(7):928-36.
13. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, Vlachopoulos C. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014;65(5):968-78.
14. Gabrielson AT, Sartor RA, Hellstrom WJG. The Impact of Thyroid Disease on Sexual Dysfunction in Men and Women. *Sex Med Rev.* 2019;7(1):57-70.
15. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550-62.
16. Razvi S, Korevaar TIM, Taylor P. Trends, determinants, and associations of treated hypothyroidism in the United Kingdom, 2005–2014. *Thyroid.* 2019;29(2):174-82.
17. Duan CW, Xu L. Testosterone and androstanediol glucuronide among men in NHANES III. *BMC Public Health.* 2018;18(1):339.

Для цитування: Пасечко НВ, Наумова УО, Крицький ТІ, Наумова ЛВ. Андрогенний дефіцит із точки зору ризику серцево-судинних захворювань у чоловіків із гіпотиреозом. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького.* 2022;3(4):35-39. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.35.

Адреса для листування: Пасечко Надія Василівна pasyechko@tdmu.edu.ua; Тернопільський національний медичний університет, Майдан Волі, 1, Тернопіль, Україна, 46001б. Наумова Людмила Валеріївна, naumova@tdmu.edu.ua; Тернопільський національний медичний університет, Майдан Волі, 1, Тернопіль, Україна, 46001б.

Відомості про авторів: Пасечко Надія Василівна, д-ка мед. наук, професорка, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету. ORCID: 0000-0002-2081-4269; Крицький Тарас Ігорович, доцент, кафедри внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету, канд. мед. наук. ORCID: 0000-0002-7476-2775; Наумова Людмила Валеріївна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету. ORCID: 0000-0002-3135-3509; Наумова Уляна Олегівна, студентка-гуртківка Тернопільського національного медичного університету. ORCID: 0000-0002-1578-5600.

Особистий внесок: Пасечко Н.В. — генератор ідей та супровід під час написання статті. Крицький Т.І. — підбір і обстеження пацієнтів. Наумова Л.В. — інтерпретація результатів, написання статті. Наумова У.О. — аналіз проблеми, проведення пошуку літератури, переклад англійською мовою, оформлення статті відповідно до вимог.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 29.11.2022 року; перероблена 14.12.2022 року; прийнята до друку 15.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

For citation: Pasyechko NV, Naumova UA, Krytsky TI, Naumova LV. Androgen deficiency in terms of cardiovascular disease risk in men with hypothyroidism. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnysky.* 2022;3(4):35-39. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.35.

Correspondence address: Pasyechko Nadiya Vasylivna, pasyechko@tdmu.edu.ua; Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 1, Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001b. Naumova Lyudmila Valeryivna, naumova@tdmu.edu.ua; Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 1, Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001b.

Information about the authors: Pasyechko Nadiya Vasylivna, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 1 of the Ternopil National Medical University. ORCID: 0000-0002-2081-4269; Krytsky Taras Ihorovych, Associate Professor of Medical Sciences, Department of Internal Medicine No. 1, Ternopil National Medical University. ORCID: 0000-0002-7476-2775; Naumova Lyudmila Valeryivna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 1 of the Ternopil National Medical University. ORCID: 0000-0002-3135-3509; Naumova Olyana Ulyana, student-student of the Ternopil National Medical University. ORCID: 0000-0002-1578-5600.

Personal contribution: Pasyechko NV — an idea generator and support during the writing of the article. Krytsky TI — selection and examination of patients. Naumova LV — interpretation of results, writing of an article. Naumova UO — problem analysis, literature search, translation into English, design of the article according to requirements.

Funding: The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of Ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial bias.

Article: Received 29 November 2022; revised on 14 December 2022; accepted 15 December 2022; published 29 December 2022.

EXOCRINE PANCREATIC FUNCTION IN PATIENTS AFTER MILD OR MODERATE COVID-19 DISEASE

I. Biriuchenko¹, O. Barabanchyk², V. Korendovych³, V. Bulda², N. Korendovych⁴

¹National Medical University, Department of Internal Medicine, Kyiv, Ukraine

²Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv

³Communal non-profit enterprise «Regional Clinical Hospital named after O.F. Herbachevsky» of the Zhytomyr Regional Council, Department of Gastroenterology, Zhytomyr, Ukraine

⁴Communal non-profit enterprise «Regional Clinical Hospital named after O.F. Herbachevsky» of the Zhytomyr Regional Council, Department of Internal Medicine, Zhytomyr, Ukraine

Abstract. Introduction. Due to the expression of receptors of the exocrine cells of pancreas that serve as the entry factors for the SARS-CoV-2 infection the question whether pancreas is involved in cases without clinical presentation arises. **Aim:** to assess exocrine pancreatic function in patients after mild or moderate COVID-19 disease. **Materials and methods.** After the fulfilling the inclusion/exclusion criteria the patients were recruited into the study. Pancreatic exocrine insufficiency was assessed determining the level of faecal elastase 1 and using ¹³C-mixed triglyceride breath (¹³C-MTG) test. **Results.** After testing faecal elastase 1 in 68 patients, that were included into the study, the results in 27.9% corresponded to a moderate pancreatic exocrine insufficiency, in 8.8% — to a severe one. The second faecal elastase 1 test was done in one month after treatment with pancrelipase: in 7.3% cases faecal elastase 1 values corresponded to a mild to moderate pancreatic exocrine insufficiency, which was double checked using ¹³C-MTGT. In 4.4% of patients the levels of the percentage cumulative dose recovered of ¹³C excretion were decreased. **Conclusion.** Our results may indicate on the viral is let damage even in those who present with mild or no SARS-CoV-2 symptoms suggesting the risk of the development of long term post-COVID-19 pancreatic complications.

Keywords: pancreatic exocrine insufficiency, faecal elastase 1, COVID-19.



Екзокринна функція підшлункової залози в пацієнтів після легкого чи помірно важкого захворювання COVID-19

І.В. Бірюченко¹, О.В. Барабанчик², В.С. Корендович³, В.І. Бульда², Н.М. Корендович⁴

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра внутрішньої медицини, м. Київ, Україна

²Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, кафедра внутрішньої медицини, м. Київ, Україна

УДК: 616.37+616.98

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.40

© I. Biriuchenko, O. Barabanchyk,
V. Korendovych, V. Bulda,
N. Korendovych

³Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, гастроентерологічне відділення, м. Житомир, Україна

⁴Комунальне некомерційне підприємство «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради, терапевтичне відділення, м. Житомир, Україна

Резюме. Вступ. Через експресію рецепторів екзокринних клітин підшлункової залози, які є факторами входу для інфекції SARS-CoV-2, виникає питання, чи вражається підшлункова залоза у випадках без клінічних проявів (або з помірними клінічними проявами) COVID-19. **Мета:** оцінити екзокринну функцію підшлункової залози в пацієнтів, які перенесли COVID-19 легкого або середнього ступеня тяжкості. **Матеріали та методи.** Пацієнти були включені в дослідження відповідно до критеріїв включення/виключення. Екзокринну недостатність підшлункової залози оцінювали, визначаючи рівень фекальної еластази 1 і використовуючи дихальний тест зі змішаними тригліцеридами ¹³C (¹³C ДТТ). **Результати.** Після дослідження фекальної еластази 1 у 68 пацієнтів, які були включені в дослідження, результати у 27,9% відповідали помірній зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози, у 8,8% — вираженій. Другий тест на фекальну еластазу 1 проводили через місяць після лікування панкреліпазою: у 7,3% випадків значення фекальної еластази 1 відповідали легкій або помірній екзокринній недостатності підшлункової залози, що було перевірено за допомогою ¹³C ДТТ. У 4,4% пацієнтів були знижені рівні відсоткової кумулятивної дози, отриманої від екскреції ¹³C. **Висновок.** Наші результати можуть свідчити про пошкодження вірусних острівців навіть у тих, у кого є легкі або відсутні симптоми SARS-CoV-2, що свідчить про ризик розвитку довгострокових ускладнень підшлункової залози після COVID-19.

Ключові слова: екзокринна недостатність підшлункової залози, фекальна еластаза 1, COVID-19.

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a serious burden for the healthcare system in every country of the World. Unknown pathogenesis, diverse clinical picture and high mortality — all this forced a huge number of studies to be carried out in a fairly short period of time. Target receptors were identified, which made it clear, that COVID-19 is not only about respiratory system, but may affect the function of multiple organs, including gastro-intestinal tract, heart, kidneys and pancreas [1]. Due to the recent study [2] pancreatic exocrine cells express SARS-CoV-2 entry factors angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and the transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) that confirms the possibility of the exocrine part of the pancreas to be susceptible to SARS-CoV-2 infection. Although COVID-19 may present with acute pancreatic disorder in up to 32.5% cases [3], the question whether pancreas is involved in cases without clinical presentation is still not studied.

Our **aim** was to assess exocrine pancreatic function in patients after mild or moderate COVID-19 disease without any signs of active pancreatic inflammation during (or before) SARS-CoV-2 infection.

Methods

Adult patients after SARS-CoV-2 infection (PCR-confirmed) who were referred for outpatient gastroenterological consultation by a family doctor in the period from December 2020 till December 2021 were included. The exclusion criteria were: 1) severe or critical COVID-19 disease that required intensive care unit hospitalization or oxygen support, 2) active pancreatic inflammation during SARS-CoV-2 infection, 3) previously diagnosed congenital or acquired pancreatic disorder, 4) other chronic conditions that could influence on the level of faecal elastase-1 (eg. Inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, small intestinal bacterial overgrowth, chronic kidney disease etc.), 5) other disorders that could explain GI symptoms.

Pancreatic exocrine insufficiency (PEI) was assessed using two methods: determining the level of faecal elastase-1 (FE1) and using ¹³C-mixed triglyceride breath test (¹³C-MTGT). For the FE1-test a sufficient amount of faeces (more than 5 g or ml if the sample is liquid) and only after an involuntary defecation, without any admixtures of blood, pus or drugs (iron, bismuth, suppositories, castor oil, etc.) were taken. FE1 was analysed by solid-phase enzyme immunoassay (ELISA kit). The results of FE1 test were interpreted as following:

200-500 $\mu\text{g/g}$ — normal values; 100-200 $\mu\text{g/g}$ — mild to moderate insufficiency; <100 $\mu\text{g/g}$ — severe insufficiency.

For ^{13}C -MTGT test, 13 breath samples were analysed: the first, before the test breakfast (100 g of white bread with butter and a mixture of triglycerides labeled with the non-radioactive carbon isotope ^{13}C), and the following 12 samples within 6 hours. The percentage cumulative dose recovered (PCDR) of ^{13}C excretion at 360 min was calculated.

The data were analysed using parametric and non-parametric methods of evaluating the results through Statistica program (StatSoft Inc, USA).

Results

After fulfilling the exclusion criteria, 68 adult patients (18-46 years, average age 33.4 ± 2.8 years males — 31, 45.5%) were included into the analysis. In most cases patients had complaints of upper abdominal pain (50 patients, 73.5%), dyspeptic symptoms (46 patients, 67.6%), bloating (37 patients, 54.4%) and stool changes (24 patients, 35.2%) (type 5-6 due to Bristol scale) that occurred for the first time after COVID-19.

In 19 patients (27.9%) the FE1 levels corresponded to a moderate pancreatic insufficiency, and in 6 patients (8.8%) to a severe one. The second FE1 test was done in 25 patients (36.8%) in one month after the treatment with pancrelipase (the appropriate dose for each patient was calculated based on Cystic Fibrosis Foundation guidelines). Five patients (7.3%) out of 25 still had decreased FE1 values that corresponded to a mild (3 patients) and a moderate (2 patients) pancreatic insufficiency.

The PEI in those five patients was double checked using ^{13}C -MTGT. Three subjects (4.4%) out of five had lower PCDR than normal.

Discussion

PEI is considered to be the state of insufficient digestive capacity due to severe (more than 90%) loss of exocrine function of the pancreas [4]. The vast majority of publications that high light SARS-CoV-2-induced pancreatic involvement are related

to either acute pancreatitis or virus-associated β -cell destruction of pancreas that may lead to type II diabetes. Müller et al. [2] provide a profound study where ACE2 and TMPRSS2 expression patterns in human pancreatic endocrine and exocrine cell types were defined. Due to the study ACE2 and TMPRSS2 receptors expression varies across the population. Strong ACE2 expression was detected in endothelial cells, in a subpopulation of cytokeratin 19 — positive ductal cells, and in C-peptide positive β -cells. TMPRSS2 receptor expression was detected in the endocrine compartment of pancreas and in some ducts. The cells expressing glucagon (α -cells) and somatostatin (δ -cells) revealed a smaller amount of ACE2 or TMPRSS2.

Elevated levels of enzymes like lipase and amylase were reported in some publications about COVID-19 patients without clinical picture of pancreatitis [5]. On the other hand, the elevation of the above mentioned enzymes may be provoked by gastroenteritis (due to increased intestinal permeability as a response to intestinal inflammation) [6], which limits their use in PEI assessment. Pancreatic elastase-1 is a highly stable enzyme throughout the colon [7] thus providing feasibility in assessment of pancreatic function. Recent systematic review [8] has demonstrated that FE-1 may be considered as a potentially useful diagnostic tool, comparing to Secretin Stimulation Test as a gold standard.

Lately the new attitude towards estimation of PEI was proposed by a group of authors [9] from the US. The new classification is based on FE1 measurement together with a coefficient of fat absorption (the proportion of ingested fat that is absorbed) and serum fat-soluble vitamin levels. According to the authors, this will make it possible to differentiate patients with steatorrhea who require enzyme replacement therapy.

Conclusion

Our data possibly indicate on the viral islet damage even in those patients who present with mild or no respiratory-COVID-19 symptoms suggesting the risk of the development of long term post-COVID-19 pancreatic complications and deserve future studies.

References

1. Abdel-Moneim A. COVID-19-associated pancreatic dysfunction. *Hong Kong Med J.* 2021 Apr;27(2):157-159. doi: 10.12809/hkmj209056. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33843611.
2. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, Weil T, Koepke L, Bozzo CP, Read C, Fois G, Eiseler T, Gehrman J, van Vuuren J, Wessbecher IM, Frick M, Costa IG, Breunig M, Grüner B, Peters L, Schuster M, Liebau S, Seufferlein T, Stenger S, Stenzinger A, MacDonald PE, Kirchoff F, Sparrer KMJ,

- Walther P, Lickert H, Barth TFE, Wagner M, Münch J, Heller S, Kleger A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021 Feb;3(2):149-165. doi: 10.1038/s42255-021-00347-1. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33536639.
3. Akarsu C, Karabulut M, Aydin H, Sahbaz NA, Dural AC, Yegul D, Peker KD, Ferahman S, Bulut S, Dönmez T, Asar S, Yasar KK, Adas GT. Association between Acute Pancreatitis and COVID-19: Could Pancreatitis Be the Missing Piece of the Puzzle about Increased Mortality Rates? *J Invest Surg.* 2022 Jan;35(1):119-125. doi: 10.1080/08941939.2020.1833263. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33138658.
 4. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2018 Jan;18(1):39-45. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.012. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29221631; PMCID: PMC5794616.
 5. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS, Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Shen L, Chan WW. Lipase Elevation in Patients With COVID-19. *Am J Gastroenterol.* 2020 Aug;115(8):1286-1288. doi: 10.14309/ajg.0000000000000732. PMID: 32496339; PMCID: PMC7288768.
 6. Pieper-Bigelow C, Stocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am.* 1990 Dec;19(4):793-810. PMID: 1702756.
 7. Szigoleit A, Linder D. Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase 1. *Gastroenterology.* 1991 Mar;100(3):768-74. doi: 10.1016/0016-5085(91)80024-4. PMID: 1993499.
 8. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug;16(8):1220-1228.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.027. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29374614; PMCID: PMC6402774.
 9. Khan A, Vege SS, Dudgeon V, Chari ST. Staging exocrine pancreatic dysfunction. *Pancreatology.* 2022 Jan;22(1):168-172. doi: 10.1016/j.pan.2021.11.005. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34916141.

For citation: Biriuchenko IV, Barabanchyk OV, Korendovych VS, Bulda VI, Korendovych NM. Exocrine pancreatic function in patients after mild or moderate COVID-19 disease. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnysky.* 2022;3(4):40-43. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.40.

Correspondence address: Barabanchyk Olena, alenabarabanchyk@gmail.com; Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska street, 64/13, 01601, Ukraine.

Information about the authors: Biriuchenko Iryna Volodymyrivna, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine, Bogomolets National Medical University; Barabanchyk Olena Volodymyrivna, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv. ORCID: 0000-0003-2670-8448; Korendovych Volodymyr Stepanovych, MD, Head of the Gastroenterological Department, Communal non-profit enterprise «Regional Clinical Hospital named after O.F. Herbachevsky» of the Zhytomyr Regional Council; Bulda Volodymyr Ivanovych, Head of the Department of Internal Medicine, Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv; Korendovych Nataliia Mykolaivna, Head of the Department of Internal Medicine, Communal non-profit enterprise «Regional Clinical Hospital named after O.F. Herbachevsky» of the Zhytomyr Regional Council.

Personal contribution: Biriuchenko IV — writing of the article, analysis of the problem and results; Barabanchyk OV — patients screening and recruitment, preparation of the article for publication; Korendovych VS — patients screening and recruitment, literature review; Bulda VI — literature review, the concept of publication; Korendovych NM — patients screening and recruitment.

Funding: The article was prepared in the framework of self-financing.

Declaration of Ethics: All authors declare that there is no conflict of interest or financial obligations considering the publication of the article.

Article: Received 29 November 2022; revised on 26 November 2022; accepted 1 December 2022; published 29 December 2022.

Для цитування: Бірюченко ІВ, Барабанчик ОВ, Корендович ВС, Бульда ВІ, Корендович НМ. Екзокринна функція підшлункової залози в пацієнтів після легкого чи помірно важкого захворювання COVID-19. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького.* 2022;3(4):40-43. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.40.

Адреса для листування: Барабанчик Олена Володимирівна, alenabarabanchyk@gmail.com; Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка», вул. Володимирська, 64/13, Київ, Україна, 01601.

Відомості про авторів: Бірюченко Ірина Володимирівна, канд. мед. наук, асистентка кафедри внутрішньої медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; Барабанчик Олена Володимирівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. ORCID: 0000-0003-2670-8448; Корендович Володимир Степанович, завідувач гастроентерологічного відділення Коомунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради; Бульда Володимир Іванович, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка; Корендович Наталія Миколаївна, завідувачка терапевтичного відділення Коомунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня ім. О.Ф. Гербачевського» Житомирської обласної ради.

Особистий внесок: Бірюченко І.В. — написання статті, аналіз проблеми та результатів; Барабанчик О.В. — відбір пацієнтів, підготовка статті до друку; Корендович В.С. — відбір пацієнтів, огляд літератури; Бульда В.І. — огляд літератури, концепція публікації; Корендович Н.М. — відбір пацієнтів.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Декларація з етики: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань, пов'язаних із публікацією даної статті.

Проходження статті: Надійшла до редакції 29.11.2022 року; перероблена 26.11.2022 року; прийнята до друку 1.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА (COVID-19) – ПОТЕНЦІЙНИЙ ТРИГЕР ТИРЕОЇДИТУ ДЕ КЕРВЕНА: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

І.О. Костіцька¹, Н.В. Скрипник¹, Н.М. Жердьова², І.В. Чернявська¹, В.Ю. Вишиванюк¹,
Н.Б. Тимочко¹, О.М. Герич¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

²ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна

Резюме. На сьогодні миттєво набуває статусу світової пандемії коронавірусна інфекція, викликана вірусом SARS-CoV-2. Тому науковці почали частіше розглядати різноманітні ендокринологічні прояви коронавірусної хвороби. У зв'язку із виявленням рецепторів до ангіотензинперетворюючого ферменту 2-го типу в щитоподібній залозі, через які SARS-CoV-2 потрапляє до клітини, та дії інтегринів спостерігається висока ймовірність розвитку тиреотоксикозу, підгострого та хронічного тиреоїдитів після перенесеної коронавірусної хвороби. З метою ранньої діагностики дисфункції щитоподібної залози в осіб, хворих на COVID-19, необхідне подальше вивчення етіопатогенетичних механізмів розвитку, прогресування проявів тиреоїдиту де Кервена. У статті представлено огляд результатів сучасних наукових досліджень щодо діагностики, лікування тиреоїдиту де Кервена в осіб із коронавірусною хворобою, який часто пізно діагностували у зв'язку із перебігом його під «масками» інших захворювань. Клінічний випадок описує пацієнтку в анамнезі, у якої попередньо відсутня тиреоїдна патологія, а коронавірусна інфекція стала тригером для розвитку важкого перебігу тиреоїдиту де Кервена.

Ключові слова: щитоподібна залоза, тиреоїдит де Кервена, коронавірусна хвороба, SARS-CoV-2 (тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу — 2), COVID-19.



Coronavirus disease (COVID-19) – a potential trigger for de quervain's thyroiditis: a case report and literature review

I.O. Kostitska¹, N.V. Skrypnyk¹, N.M. Zherdova², I.V. Cherniavska¹, V.Y. Vyshyvanyuk¹,
N.B. Tymochko¹, O.M. Gerych¹

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

²Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Nowadays coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 is becoming an explosive global pandemic. Therefore, various endocrinological manifestations of coronavirus disease

УДК: 616.98+616.441-002

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.44

© І.О. Костіцька, Н.В. Скрипник,
Н.М. Жердьова, І.В. Чернявська,
В.Ю. Вишиванюк, Н.Б. Тимочко,
О.М. Герич

have been considered by scientists increasingly frequently. Due to the identification of the receptors to angiotensin-converting enzyme 2 in the thyroid gland, through which SARS-CoV-2 enters its cells, and the action of integrins, people who have suffered from coronavirus disease are at increased risk for thyrotoxicosis, subacute and chronic thyroiditis. For early diagnosis of thyroid dysfunction in individuals with COVID-19, the etiopathogenetic mechanisms of the development and progression of de Quervain's thyroiditis manifestations require further study. The paper provides a review of modern studies on the diagnosis and treatment of de Quervain's thyroiditis in individuals with coronavirus disease, which was diagnosed late due to consideration as a manifestation of other diseases. The case report presents a female patient with no history of thyroid pathology who developed a severe course of de Quervain's thyroiditis due to coronavirus infection.

Keywords: thyroid gland, de Quervain's thyroiditis, coronavirus disease, SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), COVID-19.

Жодного сумніву не викликає миттєве безпрецедентне поширення світової пандемії, викликаної вірусом SARS-CoV-2, тому медична спільнота повинна знати не тільки ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому, а також менш поширені позалегеневі прояви коронавірусної хвороби (КХ). «Нова» хвороба вразила понад 660 мільярдів людей світової популяції і забрала життя в більш ніж 6,6 мільйона осіб серед 200 країн світу [1, 2].

Тому більшість світових науково-дослідницьких спільнот енергійно докладають безліч зусиль для перемоги в боротьбі з пандемією COVID-19. Без сумніву, результати тетанічної праці усіх вчених світу із вивчення патогенетичних аспектів КХ, на основі яких удосконалюються алгоритми ранньої діагностики й лікування вірусної пандемії, будуть опубліковані найближчим часом.

На сьогодні в медичній спільноті у зв'язку із відсутністю результатів доклінічних і клінічних наукових досліджень детально не вивчені ендокринологічні прояви КХ (COVID-19). Тільки з березня 2020 року більшість наукових шкіл стверджують про безпосередній вплив SARS-CoV-2 на розвиток дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ) [3-6].

Згідно з попереднім досвідом спостереження за особами із вірусним інфікуванням (SARS MERS) ураження ЩЗ розглядали як тригер підгострого тиреоїдиту (ПТ), але безпосередні докази наявності вірусу в тиреоцитах підтверджено тільки для ретровірусу (HTLV-1, HFV, HIV, SV40), епідемічного паротиту, парвовірусу, вірусу Епштейна — Барр [7-9]. Встановлено, що під час попередніх епідемій (атипової пневмонії, свинячого і пташиного грипу) у пацієнтів

було підтверджено дисфункцію ЩЗ у гостру фазу хвороби, а також під час одужання даний симптомокомплекс відомий як синдром нетиреоїдної хвороби (sick-euthyroid), або синдром низького вмісту трийодтироніну (T_3) [10-12].

Отже, під час зростання епідемічного порогу щодо атипової пневмонії (2003) встановлено, що вміст сироваткового T_3 і тироксину (T_4) у гострий період захворювання й реконвалесцентну фазу значно нижчий у хворих унаслідок зменшення розміру фолікулів чи парафолікулярних клітин ЩЗ порівняно з особами контрольної групи. Не виключено, що руйнування парафолікулярних клітин супроводжується зниженням рівня кальцитоніну, який активізує остеонекроз [13, 14].

Виникає низка важливих запитань: «Чи слід вважати COVID-19 потенційним тригером ПТ? Чи є рідкісними випадки тиреоїдиту де Кервена під час пандемії КХ? Як розпізнати клінічні «маски» ПТ в осіб із КХ? Чи розроблено алгоритми лікування, профілактики тиреоїдиту де Кервена на тлі КХ?»

Для відповіді на запитання нами проведено літературний огляд, який не слід вважати повноцінним систематизованим дослідженням не тільки з тієї причини, що на момент написання за ключовими словами «thyroid gland and COVID-19» у базах даних після виключення дублюючих термінів усього знайдено близько 70 робіт, але й через те, що більшість повідомлень містять недостатньо інформації і побудовані на аналогіях з іншими вірусними інфекціями.

Ще в 1904 році вперше французький патологоанатом де Кервен (de Quervain Fritz, 1868-1940) описав негнійне запалення ЩЗ,

яке характеризувалося руйнуванням тиреоцитів і розвитком транзиторного тиреотоксикозу на тлі вірусної інфекції. Зазвичай клінічна маніфестація захворювання починається гостро з підвищення температури тіла (до субфебрильних або фебрильних цифр), прогресуючої загальної слабкості, болю в ділянці шиї з можливою іррадіацією в нижню щелепу, вухо, що посилюється при нахилі голови чи поворотах шиї, можлива дисфагія. Пальпаторно ЩЗ вогнищево або дифузно збільшена, асиметрична, наявне ущільнення ЩЗ із нечіткими контурами чи у вигляді вузлів. Ультразвукове дослідження (УЗД) свідчить про наявність гіпоехогенних або анехогенних структур у вигляді вузлів або ділянок із нечіткими, неоднорідними контурами. Унаслідок безпосередньої дії вірусу на руйнування фолікулів, тільки тоді лабораторно діагностують ознаки тиреотоксикозу, а залежно від кількості зруйнованих тиреоцитів виникає еутиреоїдний або гіпотиреоїдний стан. Залишається актуальним питання ранньої діагностики ПТ із врахуванням перебігу хвороби під «масками» інших нозологій, тому тиреоїдит де Кервена слід вважати діагнозом виключення, а серед усієї тиреоїдної патології частота виявлення сягає від 3 до 6%, тобто 4,9 випадку на 100 тис. населення на рік [15, 16]. Тиреоїдит де Кервена діагностують у всіх вікових групах, але вкрай рідко виявляють у дитячому віці, частіше хворіють жінки середньої вікової категорії, а в осіб похилого віку — спорадичні випадки захворюваності.

На сьогодні тиреоїдит де Кервена — це самообмежена запальна хвороба ЩЗ вірусного або поствірусного генезу, у тому числі інфікування вірусом SARS-CoV-2 [17-20]. Хибно-позитивний діагноз тиреоїдиту де Кервена іноді можна запідозрити в осіб із злоякісними новоутвореннями ЩЗ із метастазуванням, а пізніше виявлення раку знижує якість і тривалість життя пацієнтів. Слід завжди пам'ятати, що діагноз ПТ має бути встановлений тільки після виключення злоякісного процесу в ЩЗ [21-23]. Без сумніву, лікарям слід докладати багато зусиль у командній роботі спеціалістів різних профілів для вчасної діагностики ПТ у хворих на КХ.

Нещодавно в науковому дослідженні Stasiak M., et al. (2021) запропонували оновлені діагностичні критерії ПТ із врахуванням можливих відхилень, пов'язаних із пандемією КХ [24]. Тобто, діагноз тиреоїдиту де Кервена можна запідозрити в пацієнтів з/після інфікування SARS-CoV-2 за умови неочікуваної *de novo* тахікардії

або аритмії, погіршення перебігу попередньо діагностованої тахікардії чи аритмії, прогресування втоми/нездужання. Лабораторними маркерами тиреотоксикозу вважають зниження рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та підвищення вмісту вільного тироксину (T_4 віль). Усім пацієнтам, які госпіталізовані з приводу COVID-19, особливо особам, що отримують інтенсифікований режим терапії, слід проводити визначення функціональної активності ЩЗ [25-27].

За спостереженнями клініцистів [28, 29], у госпіталізованих пацієнтів із приводу COVID-19 клінічні ознаки ПТ можуть перебігати як безбольовою, так і больовою формами.

На думку іранських науковців Khomari F., et al. (2021) [30], при інфікуванні осіб вірусом SARS-CoV-2 значно зростає синтез різних типів автоантитіл, що сприяють розвитку й прогресуванню автоімунних захворювань/синдромів на тлі КХ.

У більшості осіб, хворих на COVID-19, маніфестує каскад вторинних автоімунних хвороб, таких як: антифосфоліпідний синдром, імунна тромбоцитопенічна пурпура, синдром Гіена — Барре, системний червоний вовчак, синдром Міллера Фішера, хвороба Кавасакі, енцефаліт, ПТ, хвороба Грейвса, саркоїдоз, міастенія, гемолітична анемія, оптичний нейромієліт, цукровий діабет 1-го типу, псоріаз [31-33]. Під час КХ зростає титр антитіл до: антифосфатидилсерин IgM/IgG, автоантитіла до анти-SSA, антиглобулінові антитіла, антинуклеарні антитіла (ANA), антикардіоліпінові (aCL) антитіла, анти-MDA5 антитіла, анти- β_2 антитіла до глікопротеїну 1, LAC-люпусний антикоагулянт, антипротромбіновий IgM, антитіла до GD1b, анти-CCP антитіла, антигепаринове комплексне антитіло PF4, антитіла до гепаринового комплексу PF4, pANCA/cANCA [34, 35].

У результаті літературного пошуку знайдено поодинокі повідомлення про генетичну схильність виникнення тиреоїдиту де Кервена, адже захворюваність вища в осіб із HLA-BW35. Не виключено, що високий ризик розвитку рецидивів ПТ є HLA-залежним, а провідним фактором слід вважати одночасне поєднання HLA-B*18:01 і -B*35. На думку науковців, даній групі пацієнтів слід рекомендувати лікування високими дозами глюкокортикоїдів (пульс-терапія) із поступовим зниженням дозування [36-38].

За результатами метааналізу визначення ступеня важкості перебігу COVID-19 у пацієнтів із захворюваннями ЩЗ підтверджено, що в осіб із тиреоїдною дисфункцією виявляють важкий ступінь зараження КХ [39].

Протягом 2020 року опубліковано низку наукових робіт з експертними висновками, рекомендаціями щодо нових стратегій догляду за хворими з дисфункцією ЩЗ за умови підвищеного ризику інфікування COVID-19 і можливості окремих закладів охорони здоров'я [40, 41], але в клінічних настановах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо управління КХ не рекомендовано проводити оцінку функції ЩЗ. Тоді як Британська тиреоїдна асоціація (2020) оновила алгоритм дій осіб із захворюваннями ЩЗ під час КХ [42]. Також рутинна медична практика свідчить, що збільшення тривалості стаціонарного лікування й зростання кількості летальних випадків спостерігається в групі осіб із тиреотоксикозом на тлі КХ порівняно з пацієнтами, що перебувають в еутиреоїдному стані [43-45].

Muller I., et al. (2020) проводили оцінку поширеності тиреотоксикозу, що свідчить про тиреоїдит де Кервена, у пацієнтів із проявами КХ і без них, які були госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії. Виконано порівняння осіб (n=166), госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії з приводу COVID-19 у 2020 році (група HICU-20), з ковід-негативними пацієнтами, які лікувалися в цьому відділенні протягом 2019 року (група HICU-19). Оцінка поширеності ПТ у загальній вибірці серед ковід-негативних осіб (HICU-19) становила 0,5%, тоді як протягом 2020 року серед 5-10% ковід-позитивних осіб (HICU-20) діагностовано тиреоїдит де Кервена [46].

За результатами дослідження італійських вчених Lania, et al. [31] встановлено, що у 20,2% пацієнтів (тобто в 58 осіб серед 287), госпіталізованих із приводу COVID-19, діагностовано тиреотоксикоз на тлі безбольової форми тиреоїдиту внаслідок вираженої деструкції тканини ЩЗ. Лабораторно тиреотоксикоз підтверджено (зниження вмісту ТТГ, зростання рівнів вільних T_3 та/або T_4 вище за контрольні діапазони) у 31 хворого з 58 пацієнтів із тиреотоксикозом (53,4%). Важкість перебігу тиреотоксикозу прямо корелювала із рівнем інтерлейкіну-6, що є одним із маркерів запального процесу і дихальних розладів при коронавірусі. Відсутність болю при пальпації ЩЗ та зростання рівня антитіл до тиреопероксидази (АТ до ТПО) слід вважати основними диференційними критеріями між безбольовою формою тиреоїдиту і тиреоїдитом де Кервена [47].

Не виключено, що найближчим часом висновки поточного огляду літератури можуть бути змінені після отримання результатів світових досліджень із вивчення КХ.

У декількох дослідженнях вивчено гістопатологічну характеристику ЩЗ на тлі вірусного тропізму COVID-19 у пацієнтів, які померли від важкого перебігу КХ [48-50].

За допомогою геномних і негеномних механізмів гормони ЩЗ модулюють вроджені та адаптивні імунні реакції [51, 52]. Фізіологічні рівні T_4 та 3,3',5-трийод-L-тироніну (T_3) стимулюють синтез і вивільнення цитокінів основних компонентів цитокінового шторму, який виявляють унаслідок системної вірусної інфекції. Крім того, гормони ЩЗ здатні посилювати протівірусну дію інтерферону-гамма (IFN- γ). Важливо зазначити, що тироксин активує тромбоцити, що безпосередньо впливають на процеси патологічного згортання крові, які, у свою чергу, сприяють важкому перебігу вірусної інфекції [53].

Доведено, що віруси SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 використовують рецептори до ангіотензинперетворюючого ферменту 2-го типу (ACE-2) у поєднанні з трансмембранною протеазою серин 2 (TMPRSS2) як основний молекулярний комплекс для проникнення та інфікування клітин-господаря [8, 51]. Встановлено, що рівень експресії ACE-2 та TMPRSS2 значно вищий у ЩЗ, яєчках, клітинах тонкого кишечника, нирках і серці, ніж у легенях. Тому можна запідозрити розвиток різноманітних позалегенових проявів КХ. Вважають, що поглинання клітинами-господаря SARS-CoV-2 вдруге відбувається за допомогою інших клітинних молекул структурних білків плазматичної мембрани — інтегринів, які впливають на клітинну інвазію SARS-CoV-2 [40, 54]. Нещодавно з'ясовано роль інтегрину $\alpha v \beta_3$, який відповідає за взаємодію між клітинами та позаклітинними протеїнами, зокрема бере участь у з'єднанні з рецепторами до ACE-2 і безпосередньо у зв'язуванні коронавірусу та його проникненні в клітини-мішені. На поверхні інтегрин $\alpha v \beta_3$ містить рецептори до T_4 [55], які впливають на експресію генів, відповідальних за синтез інтегрину β_3 . Davis P.J. і співавт. (2020) сформулювали гіпотезу, що гормони ЩЗ за рахунок впливу на синтез інтегрину $\alpha v \beta_3$ сприяють потраплянню коронавірусу в органи-мішені [47]. Отже, пацієнти із дисфункцією ЩЗ перебувають у групі ризику з інфікування SARS-CoV-2.

ACE-2 і TMPRSS2 безпосередньо впливають на широкий профіль експресії в ЩЗ, а також на периферичне пригнічення нюхових рецепторів (НР) [24, 36]. Виникнення аносмії в пацієнтів із COVID-19 пов'язано з багатогранними молекулярними механізмами порушення функції НР

носового нейроепітелію чи нюхової цибулини, а ко-експресія НР із ключовими медіаторами проникнення в клітини SARS-CoV-2 (тобто ACE-2, TMPRSS2, катепсином L), не виключено, може спричинити пошкодження інших органів, у тому числі й ЩЗ [40, 56, 57].

У низці робіт встановлено опосередкований вплив SARS-CoV-2 на ЩЗ через «гіперактивність імунних відповідей Th1/Th17» та «цитокіновий шторм», пов'язані з COVID-19, що може впливати на розвиток і прогресування запалення ЩЗ [16, 54].

Науковці вивчають нові патогенетичні механізми впливу цитокінів, гіперактивації імунної відповіді (Th1-клітин-хелперів) на вірусну інфекцію в пацієнтів із розладами ЩЗ, такими як: автоімунний тиреоїдит, інтерферон-альфа-індуковані захворювання ЩЗ, тиреоїдит на тлі опосередкованого інгібування імунної складової, алемтузумаб-індукований тиреоїдит та ін. [58].

За умови тиреотоксикозу спостерігається зростання вмісту мозкового натрійуретичного пептиду, тоді як при еутиреозі він перебуває в межах норми. Підтверджено негативний достовірний кореляційний зв'язок T_4 із зростанням рівня Th1-хелпер-клітин та D-димеру в пацієнтів із дисфункцією ЩЗ [52, 55].

Гормони ЩЗ відіграють важливу роль у розвитку легень та дозріванні легеневого сурфактанту, тому в пацієнтів із гіпотиреозом спостерігалось функціональне порушення роботи легень. В осіб із гіпотиреозом прогресує дисфункція легень: знижується дифузійна здатність легень до окису вуглецю (DLCO), форсованого видиху (FEF) та життєвої ємності легень (FVC) [22, 52].

Крім того, порушення функції діафрагми, зниження функціональної активності зворотного дихального м'яза виявляють при тиреотоксикозі та гіпотиреозі. Відомо, що тиреотоксикоз слід вважати етіологічним чинником гіпертонії, тоді як унаслідок зниження рівня гормонів ЩЗ сприяє прогресуванню атеросклерозу, що, у свою чергу, спричиняє підвищення артеріального тиску. Навіть деякі генетичні мутації можуть провокувати гіпертензію, опосередковану розладами ЩЗ [36, 40, 56].

Отже, враховуючи фізіологічні властивості тиреоїдних гормонів на дихальну систему, можна запідозрити, що у хворих на КХ у поєднанні з дисфункцією ЩЗ буде погіршуватися функціональна активність легеневої системи та прогресувати важкий перебіг легеневої форми COVID-19.

Але клініцисти чітко знають, що будь-яка вірусна інфекція прискорює розвиток підгострого чи хронічного тиреоїдитів, тоді як вірусна респіраторна інфекція у хворих із тиреотоксикозом може спричинити розвиток тиреотоксичного кризу та викликати зростання смертності від серцево-судинних катастроф.

Раніше повідомлялося, що в пацієнтів, які одужали від КХ, спостерігався низький рівень T_3 і T_4 у сироватці крові, що було зумовлено пошкодженням вірусом SARS-CoV-2 фолікулів ЩЗ порівняно із контрольною групою. Вірусна атака викликає пошкодження регуляції гіпофізом функції ЩЗ із подальшою дисфункцією гормонів у пацієнтів із COVID-19. Цікавим є факт, що в деяких осіб після одужання від КХ не спостерігалось значної різниці в рівнях T_3 , T_4 [21, 59].

Отже, враховуючи вплив більшості факторів, слід акцентувати увагу науковців на вивченні сучасних механізмів впливу COVID-19 на функцію ЩЗ, а моніторинг її функціональної активності відіграє важливу роль у пошуку нових патогенетичних механізмів розвитку і прогресування інших позалегенових форм коронавірусної інфекції.

У більшості клінічних випадків, описаних у медичній літературі із 2020 року, виникнення больової симптоматики тиреоїдиту де Кервена спостерігалось через декілька днів чи до 5 тижнів після діагностики КХ (COVID-19). Також описують безсимптомну безбольову дисфункцію ЩЗ, підтверджену в пацієнтів із важким перебігом коронавірусної інфекції (COVID-19), які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії. Крім того, Mattar S.A.M., et al. (2020) повідомили про перший подібний випадок ПТ у пацієнтів із КХ серед азіатського населення [39].

Серед ендокринологів існує думка про зростання кількості випадків ПТ на тлі вірусних інфекцій, тому КХ не повинна бути винятком. Але отримані результати дослідження клініки ендокринології та діабетології обласної лікарні Лугано (Швейцарія, Canton Ticino), виконаного під час двох пандемічних хвиль COVID-19 (березень, жовтень 2020 р.), вносять незначні корективи щодо даного твердження. У період із березня по грудень 2020 року прицільно обстежено усіх осіб із симптомами SARS-CoV-2 (лихоманка, кашель, задишка, головний біль, втома, пневмонія, втрата нюху та смаку), яких класифікували за часом (до, під час або після) підтвердження ознак тиреоїдиту де Кервена. Серед 10 хворих на ПТ тільки один пацієнт підтвердив контакт з інфікованою

SARS-CoV-2 особою до початку розвитку ознак дисфункції ЩЗ. У всіх інших пацієнтів симптоматика не була типовою для SARS-CoV-2, і жодних позитивних тестів на КХ не зафіксовано. Позитивного ефекту терапії досягнуто у всіх досліджуваних осіб, які отримували 20 мг/добу преднізолону з приводу ПТ. Тому, на думку науковців, недоцільно вважати розвиток ПТ під час КХ до того моменту часу, поки не буде доведено протилежне [20, 23].

Пакистанські науковці Aetaz Ur Rehman M., et al. (2021) у літературному огляді висловлюють твердження, що серед 21 обстеженої особи виявлено виражену поширеність (71,4%) у жінок COVID-19-асоційованого ПТ. У 81% пацієнтів спостерігалася лихоманка, біль у ділянці шиї, тоді як найчастіше (94% обстежених) діагностовано клінічні ознаки тиреотоксикозу із лабораторно-інструментальним підтвердженням результатів: низький рівень ТТГ, підвищення вмісту Т₃віль., Т₄віль. і позитивними маркерами запалення (зростання ШОЕ й С-реактивного білка) та характерною УЗД-картиною ПТ. Цікавим є факт, що в 16 пацієнтів діагностовано ПТ тільки після одужання від КХ [14].

Отже, перебіг ПТ модифікується на тлі різноманітних тригерів як вірусної, так і невірусної етіології. Унаслідок частих рецидивів тиреоїдиту де Кервена та стероїдної залежності наявні труднощі лікування осіб із КХ.

З метою підвищення обізнаності лікарів різного профілю презентуємо один із клінічних випадків пізньої діагностики ПТ після перенесеної КХ. Клінічний випадок описує пацієнтку без попередньої тиреоїдної патології, у якій COVID-19 став тригером для розвитку тиреоїдиту де Кервена.

Опис клінічного випадку

Пацієнтка Н., 42 роки, звернулася зі скаргами на біль у ділянці шиї, який при поворотах голови віддає в щелепу та вухо, перебої в роботі серця, тремтіння рук, м'язову слабкість, підвищену тривожність та безсоння. З анамнезу відомо, що в лютому 2020 року пацієнтка перехворіла на КХ (COVID-19), підтверджену ПЛР-тестом. Захворювання тривало впродовж 28 днів та супроводжувалося підвищеною температурою тіла до 38,0 °С, прогресуючою загальною слабкістю, вираженим болем у м'язах, кашлем. Симптоматично для зниження температури тіла пацієнтка приймала ібупрофен у дозуванні до 1200 мг/добу. Через місяць після отримання

негативного результату ПЛР-тесту хвора почала відчувати дискомфорт у ділянці шиї, зубний біль вираженої інтенсивності, невмотивоване пришвидшене серцебиття, тривожність, втрату маси тіла до 8 кілограмів із моменту виявлення COVID-19. З приводу зубного болю консультована стоматологом, на момент огляду: патологічних змін не виявлено. Протягом тижня отримувала парацетамол до 2 г/добу, у динаміці відмітила покращення самопочуття: зменшилася інтенсивність зубного болю, періодично знижувався слух, іноді турбував прострілюючий біль у вуха. Консультована отоларингологом, неврологом, гастроентерологом: відсутні відхилення від вікової норми. Протягом тижня щовечора відмічала періодичне підвищення температури тіла до 37,3-37,6 °С, турбувала невмотивована тривожність, пришвидшення серцебиття, безсоння, при збереженому апетиті не збільшувалася маса тіла, а навіть спостерігалася подальша втрата маси. У зв'язку із відсутністю місячних протягом двох місяців звернулася по консультативну допомогу до гінеколога. Встановлено діагноз — аменорея II внаслідок перенесеної КХ, специфічного курсу лікування не отримувала.

Зі слів хворої, продовжувала турбувати прогресуюча загальна слабкість, швидка втомлюваність, різка зміна настрою, запаморочення, поганий сон, при незначному фізичному навантаженні пришвидшення серцебиття, задишка, іноді при різких поворотах голови виникав дискомфорт у ділянці шиї. Проходила курс психотерапії в психоневролога, отримувала курс антидепресантів, відмічала незначне покращення самопочуття: зменшилась кількість епізодів невмотивованої тривожності, покращився сон, але частіше стали турбувати перебої в роботі серця, запаморочення, задишка при фізичному навантаженні. Через 2 тижні жінка повторно звернулася по медичну допомогу до кардіолога у зв'язку з перебоями в роботі серця, пришвидшення серцебиття, після обстеження була скерована на консультацію до ендокринолога з метою виключення дисфункції ЩЗ.

Фізикальний огляд: зріст — 1,66 м, маса тіла в легкому одязі без взуття — 54 кг, індекс маси тіла (ІМТ) — 19,3 кг/м², пацієнтка тривожна, температура тіла — 37,2 °С. Шия симетрична, ЩЗ асиметрично збільшена до I ступеня, щільна, різко болюча при пальпації, підщелепні лімфатичні вузли збільшені, болючі при пальпації. Позитивні ознаки тиреотоксикозу: симптом Марі слабопозитивний, ознаки тахіпсихізму. Очні симптоми негативні. Пульс — 116 уд/хв,

ритмічний, середньої величини і наповнення. Тони серця гучні, ритмічні, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 108 уд/хв, артеріальний тиск (АТ) — 120/70 мм рт. ст., частота дихання (ЧД) — 19 /хв, дихання везикулярне, жорстке.

При лабораторному дослідженні було виявлено лімфоцитоз (48%) та підвищення швидкості осідання еритроцитів (52 мм/год), які, найімовірніше, пов'язані із перенесеною КХ, а також пізно діагностованим тиреоїдитом де Кервена. Про деструкцію тканини ЩЗ також свідчить зростання вмісту С-реактивного білка до 8,0 мг/л (норма — до 5,0).

Гормональна панель: низький вміст ТТГ — 0,022 МОд/л (норма — 0,27-4,2 МОд/л), підвищення рівнів вільного трийодтироніну (T_3 віль.) — до 7,67 пмоль/л (норма — 3,1-6,8 пмоль/л) та вільного тироксину (T_4 віль.) — до 36,21 пмоль/л (норма — 12-22 пмоль/л), збільшення антитіл до тиреоглобуліну (АТ до ТГ) — 241,3 мКОД/мл (норма — до 115,0 МО/мл).

При проведенні ультразвукового (УЗ) обстеження ЩЗ було виявлено множинні гіпоехогенні ділянки неправильної форми, гіпоехогенність паренхіми із зниженням рівня кровотоку, збільшення загального об'єму залози до 23,6 см³ (вікова норма — 7,88-16,0 см³).

З метою диференційної діагностики пацієнтці проведено тест Крайля: призначено преднізолон по 10 мг 3 рази/добу (добова доза — 30 мг) протягом трьох діб. Результат тесту — позитивний, адже наявна позитивна динаміка: зменшилась інтенсивність болю в ділянці шиї.

Враховуючи скарги пацієнтки Н., анамнез захворювання, результати фізикального огляду та дані лабораторно-інструментальних обстежень, позитивний тест Крайля, встановлено діагноз: тиреоїдит де Кервена, вперше діагностований.

Без сумніву, на сьогодні слід переглянути погляди щодо історично складеного принципу лікування ПТ нестероїдними протизапальними засобами (НПЗ), зокрема препаратами ацетилсаліцилової кислоти, адже наявні повідомлення про її здатність витіснити із фолікула ЩЗ T_4 [60, 61], тому перевагу слід віддавати селективним інгібіторам ферменту циклооксигенази-2 (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб) чи максимальному дозуванню похідних пропіонової кислоти (ібупрофен пролонгованої дії, напроксен, фенпрофен, флурбіпрофен, кетопрофен, тіпрофенова кислота).

Дещо суперечливі дані літератури про потребу застосування комбінації нестероїдних і стероїдних протизапальних препаратів за

умови легкого перебігу тиреоїдиту де Кервена [17, 43]. Рекомендовано використовувати стероїди (преднізолон 20-30 мг/добу) особам із ПТ за відсутності позитивного ефекту протягом 5-7 днів терапії НПЗ або пацієнтам із важким, середнього ступеня важкості перебігом тиреоїдиту де Кервена (скарги на помірну інтенсивність чи сильний біль у ділянці ЩЗ або середньої важкості/важкі симптоми тиреотоксикозу). Діагностичні критерії зниження дози глюкокортикоїдів: позитивна клінічна симптоматика (зменшення інтенсивності болю в ділянці шиї через 24-72 години), нормалізація лабораторних показників (через 14 днів від початку терапії нормалізація ШОЕ). Іноді залежно від клінічної відповіді за умови важкого перебігу тиреоїдиту де Кервена внаслідок КХ можна збільшити дозування преднізолону до 40 мг/добу протягом 1-2 тижнів із подальшим покроковим зниженням дози в період від 2 до 4 тижнів, а деколи навіть триваліше.

Вважають, що за відсутності позитивної динаміки двотижневого лікування ПТ слід провести повторне обстеження пацієнта щодо іншого етіологічного чинника дисфункції ЩЗ.

Kubota S., et al. (2013) висвітлили альтернативний погляд щодо потреби застосування більш низьких добових доз глюкокортикоїдів, зокрема преднізолону 15 мг/добу із поступовим зменшенням дозування на 5 мг кожні 2 тижні. Але у 20% обстежених пацієнтів тривалість терапії становила понад два місяці, тому даний принцип лікування слід рекомендувати тільки в особливих випадках [62].

Використання глюкокортикоїдів сприяє зменшенню об'єму ЩЗ із позитивною ехографічною динамікою, але іноді спостерігається нормалізація клініко-лабораторних даних, тоді як УЗ-картина ЩЗ без позитивних змін.

Не рекомендовано застосовувати тиреостатики пацієнтам із ПТ навіть при виражених проявах тиреотоксикозу, тому що гіперпродукція гормонів викликана деструкцією тканини ЩЗ. З лікувальною метою також не потрібно використовувати антибіотикотерапію особам з ознаками ПТ, адже етіологічним чинником хвороби є вірусна інфекція.

Через 3-6 місяців від моменту діагностики тиреоїдиту де Кервена на момент гіпотиреоїдної стадії захворювання слід призначати левотироксин натрію в індивідуальному дозуванні протягом 3-6 місяців із подальшою відміною препарату під контролем ТТГ.

У літературі описано тільки один клінічний випадок щодо розгляду питання хірургічного

лікування важкого перебігу ПТ при тривалому лікуванні максимальними дозами глюкокортикоїдів (преднізолон — 50 мг/добу) [63].

Враховуючи дані літературного огляду і щоденний клінічний досвід, пацієнтці Н., 42 роки, була призначена медикаментозна терапія: НПЗ (еторикоксиб — 90 мг/добу), кортикостероїд (метилпреднізолон — 16 мг/добу), седативні фітопрепарати, гепатопротектор.

У динаміці через тиждень пацієнтка відмітила позитивний ефект лікування: зменшився біль у ділянці шиї, нормалізувалася температура, зникла тривожність, нормалізувався сон, періодично під час фізичного навантаження наявні перебої в роботі серця. Об'єктивно: температура тіла — 36,5 °С, шия симетрична, ЩЗ асиметрично збільшена до I ступеня, м'яка, чутлива при пальпації, пропальповуються поодинокі підщелепні лімфатичні вузли, безболісні при пальпації. Негативні ознаки тиреотоксикозу (симптом Марі, очні симптоми негативні). Тони серця гучні, ритмічні, ЧСС — 89 уд/хв, АТ — 116/80 мм рт. ст., частота дихання (ЧД) — 16/хв, дихання везикулярне, жорстке. Хворій відмінено еторикоксиб, інші препарати в попередньому дозуванні.

Через тиждень пацієнтці зменшено дозу метилпреднізолону до 14 мг/добу, загальний стан жінки задовільний, симптомів тиреотоксикозу не відмічено.

Під час процедур повторного огляду через 2 тижні підтверджено позитивну динаміку як загального стану обстеженої пацієнтки (пальпаторно ЩЗ симетрична, безболісна, м'яка, симптомів тиреотоксикозу не виявлено), так і результатів лабораторних показників (ШОЕ — 12 мм/год, нормалізувався вміст С-реактивного білка — до 4,7 мг/л (норма — до 5,0), вміст ТТГ — 0,7 мОд/л (норма — 0,27-4,2 мОд/л), Т₃віл. — 6,2 пмоль/л (норма — 3,1-6,8 пмоль/л), Т₄віл. — 21,1 пмоль/л (норма — 12-22 пмоль/л).

Висновок УЗД ЩЗ із незначною позитивною динамікою: поодинокі гіпоехогенні ділянки неправильної форми, гіпоехогенність паренхіми із зниженням рівня кровотоку, загальний об'єм ЩЗ: 20,2 см³ (вікова норма — 7,88-16,0 см³).

Прийнято рішення покроково зменшувати дозування метилпреднізолону на 4 мг/добу кожні 2 тижні (на момент консультації добова доза метилпреднізолону — 10 мг) з подальшою відміною глюкокортикоїду.

Через місяць після початку прийому даної терапії пацієнтка М. відмічає різке покращення загального стану: відсутній біль у ділянці шиї, не турбують перебої в роботі серця, зменшилася загальна слабкість, припинилося безсоння.

Об'єктивно: зріст — 1,66 м, маса тіла в легкому одязі без взуття — 56 кг, ІМТ — 20,3 кг/м², пацієнтка спокійна, температура тіла — 36,2 °С, ЧСС — 82 уд/хв, АТ — 110/70 мм рт. ст., тони серця гучні, ритмічні. ЩЗ м'яка, безболісна, симптомів тиреотоксикозу не виявлено, пропальповуються поодинокі підщелепні лімфатичні вузли. Результати гормонального обстеження: ТТГ — 1,5 мОд/л (норма — 0,27-4,2 мОд/л), Т₃віл. — 5,3 пмоль/л (норма — 3,1-6,8 пмоль/л), Т₄віл. — 20,6 пмоль/л (норма — 12-22 пмоль/л). У межах референтних значень показники загального аналізу крові, глюкози крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові.

При останньому огляді пацієнтка Н. (через 2 місяці після попереднього) не висловлює жодних скарг, нормалізувався оваріально-менструальний цикл, препаратів не отримує. Згідно з результатами гормонального обстеження функцію ЩЗ компенсовано: ТТГ — 1,8 мОд/л (норма — 0,27-4,2 мОд/л), Т₃віл. — 5,1 пмоль/л (норма — 3,1-6,8 пмоль/л), Т₄віл. — 19,9 пмоль/л (норма — 12-22 пмоль/л). Виконано УЗД ЩЗ: поодинокі невеликі гіпоехогенні вогнища неправильної форми, гіпоехогенність паренхіми із збереженням кровотоку, загальний об'єм ЩЗ: 18,4 см³ (вікова норма — 7,88-16,0 см³).

Триває спостереження за пацієнткою Н. із метою ранньої діагностики гіпотиреоїдної стадії тиреоїдиту де Кервена, яка, згідно з науковими джерелами, повинна тривати від 2 місяців до півроку [45, 51, 62]. У низці робіт підтверджено, що даний феномен діагностують у 5-25% пацієнтів, а серед 1-4% випадків спостерігається рецидив захворювання [39-42].

Хвора повідомлена про потребу періодичного контролю 1 раз на 3 місяці УЗД ЩЗ, гормонального профілю, а при розвитку симптомів дисфункції ЩЗ слід звертатися на консультацію до ендокринолога позапланово.

Висновки

Незважаючи на невпинний розвиток медичної науки, і на сьогодні суперечливими залишаються результати, які не дозволяють стверджувати, що захворювання ЩЗ є фактором ризику розвитку COVID-19, а також не виявлено зростання поширеності тиреоїдиту де Кервена в пацієнтів із COVID-19.

Оскільки наявна подібність симптоматики тиреоїдиту де Кервена та легкого перебігу КХ часто під «масками» інших захворювань маніфестує ПТ, як для сімейних лікарів, так і для вузькопрофільних

спеціалістів значно ускладнюється диференційна діагностика цих захворювань.

Без сумніву, інфекційна пандемія COVID-19 потребує емерджентності, тобто системного підходу мультидисциплінарної команди висококваліфікованих спеціалістів, що спільно знаходять ключі до успіху у вчасній діагностиці тиреоїдиту де Кервена в осіб із КХ, а також підвищують якість лікування та профіль безпеки хворих.

Сучасний дизайн майбутніх наукових досліджень повинен включати провідні завдання:

вивчення й впровадження в щоденну клінічну практику патогенетично обґрунтованих гіпотез для вчасної діагностики, лікування та профілактики тиреоїдиту де Кервена в осіб із КХ.

Таким чином, враховуючи результати літературного огляду, високу частоту виявлення випадків позалегенових форм КХ, у тому числі ураження ЩЗ і власний клінічний досвід у щоденній клінічній практиці, у плановому порядку усім ковід-позитивним пацієнтам слід рекомендувати проводити оцінку функції ЩЗ.

Список використаної літератури

1. Van Oosterhout C, Hall N, Ly H, Tyler KM. COVID-19 evolution during the pandemic — Implications of new SARS-CoV-2 variants on disease control and public health policies. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):507-508. doi: 10.1080/21505594.2021.1877066. PMID: 33494661; PMCID: PMC7849743.
2. World Health Organization. (2022). *Therapeutics and COVID-19: living guideline*, 14 January 2022. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351006>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Ashraf S, Imran MA, Ashraf S, Hafsa HT, Khalid S, Akram MK, et al. COVID-19: A Potential Trigger for Thyroid Dysfunction. *Am J Med Sci*. 2021 Sep; 362(3):303-307. doi: 10.1016/j.amjms.2021.05.013. Epub 2021 May 21. PMID: 34023311; PMCID: PMC8137358.
4. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1169-1170. doi: 10.1007/s40618-020-01311-8. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488724; PMCID: PMC7265876.
5. Caron P. Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. *Endocrine*. 2021 May; 72(2): 326-331. doi: 10.1007/s12020-021-02689-y. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33774779; PMCID: PMC8000691.
6. Trimboli P, Camponovo C, Francella S, Bernasconi E, Buetti N. Subacute Thyroiditis during the COVID-19 Pandemic: Searching for a Clinical Association with SARS-CoV-2. *Int J Endocrinol*. 2021 Mar 26; 2021: 5588592. doi: 10.1155/2021/5588592. PMID: 33833797; PMCID: PMC8018864.
7. Campos-Barrera E, Alvarez-Cisneros T, Davalos-Fuentes M. Subacute Thyroiditis Associated with COVID-19. *Case Rep Endocrinol*. 2020 Sep 28;2020:8891539. doi: 10.1155/2020/8891539. PMID: 33005461; PMCID: PMC7522602.
8. Chong WH, Shkolnik B, Saha B, Beegle S. Subacute Thyroiditis in the Setting of Coronavirus Disease 2019. *Am J Med Sci*. 2021 Mar;361(3):400-402. doi: 10.1016/j.amjms.2020.09.011. Epub 2020 Sep 16. PMID: 33097194; PMCID: PMC7493794.
9. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev*. 2020 Apr;34(2):75-80. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32107119; PMCID: PMC7135848.
10. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, Hawke K, Love A, Hajkowicz K, et al. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Intern Med J*. 2022 Apr;52(4):522-529. doi: 10.1111/imj.15432. PMID: 34139048; PMCID: PMC8446980.
11. Trimboli P, Cappelli C, Croce L, Scappaticcio L, Chiovato L, Rotondi M. COVID-19-Associated Subacute Thyroiditis: Evidence-Based Data From a Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 29;12:707726. doi: 10.3389/fendo.2021.707726. PMID: 34659109; PMCID: PMC8511511.
12. Akula SM, McCubrey JA. Where are we with understanding of COVID-19? *Adv Biol Regul*. 2020 Dec;78:100738. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100738. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32992235; PMCID: PMC7305492.
13. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1171-1172. doi: 10.1007/s40618-020-01312-7. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488726; PMCID: PMC7266411.
14. Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaad Ur Rehman M, Dar QA, Hussain A. The Association of Subacute Thyroiditis with COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(7):1515-1527. doi: 10.1007/s42399-021-00912-5. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33942028; PMCID: PMC8082479.
15. San Juan MDJ, Florencio MQV, Joven MH. Subacute thyroiditis in a patient with coronavirus disease 2019. *AACE Clin Case Rep*. 2020 Nov 23;6(6):e361-e364. doi: 10.4158/ACCR-2020-0524. PMID: 33244504; PMCID: PMC7685420.
16. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):1085-1090. doi: 10.1007/s40618-020-01436-w. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025553; PMCID: PMC7538193.
17. Şandru F, Carsote M, Petca RC, Gheorghisan-Galateanu AA, Petca A, Valea A, et al. COVID-19-related thyroid conditions (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Jul;22(1):756. doi: 10.3892/etm.2021.10188. Epub 2021 May 13. PMID: 34035853; PMCID: PMC8135141.
18. Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Sheykhsaran E, Alinezhad F, Mohammadzadeh N, Hemmat N, et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Nov;103(5):1783-1796. doi: 10.4269/ajtmh.20-0986. PMID: 32940201; PMCID: PMC7646754.
19. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec; 22(4):803-815. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33241508; PMCID: PMC7688298.
20. Sohrabpour S, Heidari F, Karimi E, Ansari R, Tajdini A, Heidari F. Subacute Thyroiditis in COVID-19 Patients. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):321-323. doi: 10.1159/000511707. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33708633; PMCID: PMC7705932.
21. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, Viola N, Sgrò D, Santini F, et al. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct 1;105(10):dgaa537. doi: 10.1210/clinem/dgaa537. PMID: 32780854; PMCID: PMC7454668.

22. Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J. Potential Interaction Between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinology*. 2021 Mar 1;162(3):bqab004. doi: 10.1210/endo/bqab004. PMID: 33543236; PMCID: PMC7953946.
23. Güven M, Gültekin H. The prognostic impact of thyroid disorders on the clinical severity of COVID-19: Results of single-centre pandemic hospital. *Int J Clin Pract*. 2021 Jun;75(6):e14129. doi: 10.1111/ijcp.14129. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33655591; PMCID: PMC7995023.
24. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec;22(4):1027-1039. doi: 10.1007/s11154-021-09648-y. Epub 2021 May 5. PMID: 33950404; PMCID: PMC8096888.
25. Álvarez Martín MC, Del Peso Gilsanz C, Hernández López A. Subacute De Quervain thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Dec;68(10):754-755. doi: 10.1016/j.endien.2020.10.010. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34924165; PMCID: PMC8651488.
26. Asfuroglu Kalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1173-1174. doi: 10.1007/s40618-020-01316-3. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32504458; PMCID: PMC7273820.
27. Chakraborty U, Ghosh S, Chandra A, Ray AK. Subacute thyroiditis as a presenting manifestation of COVID-19: a report of an exceedingly rare clinical entity. *BMJ Case Rep*. 2020 Dec 18;13(12):e239953. doi: 10.1136/bcr-2020-239953. PMID: 33370933; PMCID: PMC7750881.
28. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur Z, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):428-455. doi: 10.1111/all.14657. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33185910.
29. Ruggieri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)*. 2021 Mar;20(1):219-221. doi: 10.1007/s42000-020-00230-w. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32676935; PMCID: PMC7365600.
30. Khomari F, Nabi-Ajjadi M, Yarahmadi S, Eskandari H, Bahreini E. Effects of Cell Proteostasis Network on the Survival of SARS-CoV-2. *Biol Proced Online*. 2021 Feb 22;23(1):8. doi: 10.1186/s12575-021-00145-9. PMID: 33618659; PMCID: PMC7899210.
31. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):381-387. doi: 10.1530/EJE-20-0335. PMID: 32698147; PMCID: PMC9494315.
32. Lin TT, Zhang C, Zhang HQ, Wang Y, Chen L, Dennis CL, et al. Thyroid Hormone Changes in Early Pregnancy Along With the COVID-19 Pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Dec 7;11:606723. doi: 10.3389/fendo.2020.606723. PMID: 33365014; PMCID: PMC7750518.
33. Piticchio T, Le Moli R, Tumino D, Frasca F. Relationship between betacoronaviruses and the endocrine system: a new key to understand the COVID-19 pandemic-A comprehensive review. *J Endocrinol Invest*. 2021 Aug;44(8):1553-1570. doi: 10.1007/s40618-020-01486-0. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33583003; PMCID: PMC7882054.
34. Ruano R, Zorzano-Martinez M, Campos A, Rius F, Hernández M. Subacute thyroiditis might be a complication triggered by SARS-CoV-2. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Dec;68(10):755-756. doi: 10.1016/j.endien.2021.11.025. PMID: 34924166; PMCID: PMC8674977.
35. Gorini F, Bianchi F, Iervasi G. COVID-19 and Thyroid: Progress and Prospects. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 11;17(18):6630. doi: 10.3390/ijerph17186630. PMID: 32932954; PMCID: PMC7559547.
36. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;18(9):2128-2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32334082; PMCID: PMC7194639.
37. Stasiak M, Tymoniuk B, Stasiak B, Lewiński A. The Risk of Recurrence of Subacute Thyroiditis Is HLA-Dependent. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 3;20(5):1089. doi: 10.3390/ijms20051089. PMID: 30832406; PMCID: PMC6429176.
38. Viola N, Brancatella A, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Clinical, biochemical features and functional outcome of patients with SARS-CoV-2-related subacute thyroiditis: a review. *Endocrine*. 2022 Nov 17:1-7. doi: 10.1007/s12020-022-03247-w. Epub ahead of print. PMID: 36394704; PMCID: PMC9670060.
39. Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020 Aug 25;13(8):e237336. doi: 10.1136/bcr-2020-237336. PMID: 32843467; PMCID: PMC7449350.
40. Trimboli P, Camponovo C, Scappaticcio L, Bellastella G, Piccardo A, Rotondi M. Thyroid sequelae of COVID-19: a systematic review of reviews. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Jun;22(2):485-491. doi: 10.1007/s11154-021-09653-1. Epub 2021 Apr 11. PMID: 33843008; PMCID: PMC8038866.
41. Hariyanto TI, Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep-Oct;14(5):1429-1430. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.044. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32755846; PMCID: PMC7387272.
42. Mehmood MA, Bapna M, Arshad M. A Case of Post-COVID-19 Subacute Thyroiditis. *Cureus*. 2020 Dec 26;12(12):e12301. doi: 10.7759/cureus.12301. PMID: 33510992; PMCID: PMC7832738.
43. World Health Organization. (2020). Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
44. Pastor S, Molina Á Sr, De Celis E. Thyrotoxic Crisis and COVID-19 Infection: An Extraordinary Case and Literature Review. *Cureus*. 2020 Nov 2;12(11):e11305. doi: 10.7759/cureus.11305. PMID: 33282582; PMCID: PMC7714732.
45. Khatri A, Charlap E, Kim A. Subacute Thyroiditis from COVID-19 Infection: A Case Report and Review of Literature. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):324-328. doi: 10.1159/000511872. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33708634; PMCID: PMC7705942.
46. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Sep;8(9):739-741. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738929; PMCID: PMC7392564.
47. Davis PJ, Lin HY, Hercbergs A, Keating KA, Mousa SA. Coronaviruses and Integrin $\alpha v \beta 3$: Does Thyroid Hormone Modify the Relationship? *Endocr Res*. 2020 Aug;45(3):210-215. doi: 10.1080/07435800.2020.1767127. PMID: 32628899.
48. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol*. 2021 Aug; 34(8):1456-1467. doi: 10.1038/s41379-021-00793-y. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33795830; PMCID: PMC8015313.
49. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020 Oct;1(6):e245-e253. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32844161; PMCID: PMC7440861.
50. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1225-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32178769; PMCID: PMC7102589.
51. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020 Oct;81(5):507-510. doi: 10.1016/j.ando.2020.09.001. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32950466; PMCID: PMC7498405.
52. Croce L, Gangemi D, Ancona G, Liboà F, Bendotti G, Minelli L, et al. The cytokine storm and thyroid hormone changes in COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):891-904. doi: 10.1007/s40618-021-01506-7. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33559848; PMCID: PMC7871522.
53. Sözen M, Topaloğlu Ö, Çetinarslan B, Selek A, Cantürk Z, Gezer E, et al. COVID-19 mRNA vaccine may trigger subacute thyroiditis. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Dec 2;17(12):5120-5125. doi: 10.1080/21645515.2021.2013083. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34893014; PMCID: PMC8904015.
54. Урбанович АМ, Ланюш ФВ, Ліщук ОЗ, Козловська ХЮ. COVID-19: новий етіологічний фактор хвороби Грейвса? Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;16(7):593-597. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219014>

55. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid*. 2011 Aug;21(8):879-90. doi: 10.1089/thy.2010.0429. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21745103.
56. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020 Sep 1;161(9):bqaa108. doi: 10.1210/endo/bqaa108. PMID: 32652001; PMCID: PMC7454499.
57. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x. PMID: 32345362; PMCID: PMC7186534.
58. Liu B, Liu S, Zhang S, Bai L, Liu E. Bioinformatic evaluation of the potential animal models for studying SARS-Cov-2. *Heliyon*. 2020 Dec 14;6(12):e05725. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05725. PMID: 33364494; PMCID: PMC7750375.
59. Coperchini F, Chiovato L, Rotondi M. Interleukin-6, CXCL10 and Infiltrating Macrophages in COVID-19-Related Cytokine Storm: Not One for All But All for One! *Front Immunol*. 2021 Apr 26;12:668507. doi: 10.3389/fimmu.2021.668507. PMID: 33981314; PMCID: PMC8107352.
60. Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, Giagulli VA, De Pergola G, Guastamacchia E, et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest*. 2021 Sep;44(9):1801-1814. doi: 10.1007/s40618-021-01554-z. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33765288; PMCID: PMC7992516.
61. Moroti R, Badiu C. Endocrine effects of COVID 19: difficulties in the management of endocrine disorders from individual to societies. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020 Jan-Mar;16(1):74-77. doi: 10.4183/aeb.2020.74. PMID: 32685042; PMCID: PMC7364014.
62. Kubota S, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Amino N, Miyauchi A. Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan. *Thyroid*. 2013 Mar;23(3):269-72. doi: 10.1089/thy.2012.0459. PMID: 23227861.
63. Mazza E, Quaglini F, Suriani A, Palestini N, Gottero C, Leli R, et al. Thyroidectomy for Painful Thyroiditis Resistant to Steroid Treatment: Three New Cases with Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol*. 2015;2015:138327. doi: 10.1155/2015/138327. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26137327; PMCID: PMC4468277.

Для цитування: Костицька ІО, Скрипник НВ, Жердьова НМ, Чернявська ІВ, Вишиванюк ВЮ, Тимочко НБ, Герич ОМ. Коронавірусна хвороба (COVID-19) — потенційний тригер тиреоїдиту де Кервена: клінічний випадок та огляд літератури. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022;3(4):44-55. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.44.

Адреса для листування: Костицька Ірина Олександрівна, ikosticka@ifnmu.edu.ua; Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018.

Відомості про авторів: Костицька Ірина Олександрівна, д-ка мед. наук, професорка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0003-4319-0986; Скрипник Надія Василівна, д-ка мед. наук, професорка, заслужена лікарка України, завідувачка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0003-1294-7042; Жердьова Надія Миколаївна, д-ка мед. наук, професорка кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, завідувачка відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України». ORCID: 0000-0003-2716-8447; Чернявська Ірина Василівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0001-5494-3627; Вишиванюк Віра Юріївна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0001-7651-1251; Тимочко Наталія Богданівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0002-5319-5468; Герич Олеся Михайлівна, канд. мед. наук, асистентка кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного

університету. ORCID: 0000-0001-6224-2345.

Особистий внесок: Костицька І.О. — концепція та дизайн роботи, остаточне затвердження статті. Скрипник Н.В. — аналіз проблеми, концепція роботи. Жердьова Н.М. — огляд літератури, концепція роботи. Чернявська І.В. — аналіз результатів обстежень, написання статті. Вишиванюк В.Ю. — огляд літератури, проведення досліджень, консультативний висновок. Тимочко Н.Б. — огляд літератури, проведення дослідження, консультативний висновок. Герич О.М. — огляд літератури, проведення дослідження, консультативний висновок.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Декларація з етики: Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 28.11.2022 року; перероблена 12.12.2022 року; прийнята до друку 15.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

For citation: Kostitska IO, Skrypnyk NV, Zherdova NM, Cherniavska IV, Vyshyvanyuk VY, Tymochko NB, Gerych OM. Coronavirus disease (COVID-19) — a potential trigger for de Quervain's thyroiditis: a case report and literature review. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnitsky* 2022;3(4):44-55. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.44.

Correspondence address: Kostitska Iryna Oleksandrivna, ikosticka@ifnmu.edu.ua; Endocrinology department of Ivano-Frankivsk National Medical University, Galytska, 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018.

Information about the authors: Kostitska Iryna Oleksandrivna, Dr. habil. (Med), Professor of the Department of endocrinology Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0003-4319-0986; Skrypnyk Nadiya Vasyilivna, Dr. habil. (Med), Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of endocrinology Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0003-1294-7042; Zherdova Nadiia Mykolaivna, Dr. habil. (Med), Professor of the Department of

diabetology Shupyk National Healthcare University of Ukraine is a higher education institute in Kyiv, Head of the Department Diagnostic and Treatment Metabolic Disease Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine. ORCID: 0000-0003-2716-8447; Cherniavska Iryna Vasylivna, PhD (Med), Associate Professor of the Department of endocrinology Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0001-5494-3627; Vyshyvanyuk Vyra Yurivna, PhD (Med), Associate Professor of the Department of of Internal Medicine no. 1, Clinical Immunology and Allergology named after Yevhen Neiko Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0001-7651-1251; Tymochko Nataliia Bogdanivna, PhD (Med), Associate Professor of the Department of Internal Medicine no. 2 and nursing Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0002-5319-5468; Gerych Olesya Mykhailivna, PhD (Med), Assistant of the Department of Otorhinaryngology, Head and Neck

Surgery Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0001-6224-2345.

Personal contribution: Kostitska IO — work concept and desig work, final approval of the article. Skrypnyk NV — problem analysis, work concept. Zherdova NM — literature review, work concept. Cherniavska IV — analysis of the results, writing an article. Vyshyvanyuk VY — literature review, conducting research, advisory opinion. Tymochko NB — literature review, conducting research, advisory opinion. Gerych OM — literature review, conducting research, advisory opinion.

Funding: The article was prepared in the framework of self-financing.

Declaration of Ethics: The author declare that there is no conflict of interest or financial obligations.

Article: Received 28 November 2022; revised on 12 December 2022; accepted 15 December 2022; published 29 December 2022.

СОЦІАЛЬНО-ДЕМОГРАФІЧНА ТА ЕМОЦІЙНО-ПСИХОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА УКРАЇНЦІВ, ЯКІ ПОКИНУЛИ УКРАЇНУ ВНАСЛІДОК РОСІЙСЬКОЇ ВІЙСЬКОВОЇ АГРЕСІЇ

О.П. Брацюнь

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

Резюме. Актуальність. Війна, яку 24 лютого 2022 р. Російська Федерація розв'язала проти України, спричинила раптові зміни в житті українського суспільства. Люди втратили дім, близьких, виявилися відірваними від сім'ї і звичного оточення або стали свідками насильства, руйнувань і масових вбивств. Екстремальні події в житті людей зазвичай спричиняють такі психоемоційні реакції, як страх, заціпеніння, сум, пригнічення настрою, тривога чи апатія. Частина населення України була змушена покинути місце свого проживання, шукаючи притулку від загроз війни за межами країни. На новому місці біженці зіштовхувалися з незвичними умовами проживання й оточення, незнанням мови, відсутністю найближчим часом перспектив працевлаштування та навчання, що викликало чергові стресові психоемоційні стани. І хоча українським біженцям фахова психотерапевтична допомога надавалася постійно після 24 лютого 2022 р., однак кількісні заміри психологічного стану біженців та їх аналіз є ще недостатніми. Нашим доробком і є намагання заповнити цю прогалину й зробити перші кроки для аналітичного висвітлення психологічних станів українських біженців на прикладі одного міста Європи. **Мета публікації.** Проаналізувати агреговані показники тривоги та депресії українських біженців з урахуванням базових соціально-демографічних показників.

Матеріали та методи. Це дослідження базується на відомостях про 127 українців, біженців унаслідок війни в Україні, які отримали тимчасовий притулок у невеликому (населення менше ніж 20 тис. осіб) європейському місті і яким упродовж 6 місяців (із квітня по жовтень 2022 р.) надавалися психологічні консультації та психотерапевтична допомога. За їхньої згоди фіксовано стать, вік, соціальний стан, втрати, суб'єктивне відчуття тривоги та депресії; застосовано аналітично-порівняльний метод.

Результати. Встановлено, що серед усіх біженців, які взяли участь у дослідженні, більшість осіб були з південних (38,6%) і північних (26,0%) областей України та меншість — із центральних (13,4%), східних (14,1%), західних областей (7,9%). Серед них було 75,6% осіб жіночої статі та 24,4% осіб чоловічої статі. Середній вік у вибірці становив $40,92 \pm 18,96$ року. Переважна більшість (86,0%) респондентів акцентували на втратах соціального характеру: втраті роботи, навчання, оточення, соціальних зв'язків та значно меншою мірою (14,0%) вказували першочерговими втрати матеріального характеру: дім чи майно. У відносних показниках частка тривожного стану серед усіх чоловіків у



УДК: 616.89-008.19-054.73-058-085.851:355.01(477)

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.56

© О.П. Брацюнь

вибірці становить 48,4%, тоді як серед жінок — 37,5%. Зовсім іншу ситуацію бачимо щодо депресії. Кількісне співвідношення жінок до чоловіків у вибірці становить $\approx 3:1$, тоді як переважання депресії в жінок порівняно з чоловіками становить $\approx 6:1$. Серед чоловіків сумарна частота станів тривоги та депресії траплялася в 64,5% випадків, серед жінок — у 69,8% випадків. У чоловіків прояви тривоги і депресії перебували у співвідношенні: 75 і 25% відповідно, у жінок їх розподіл є іншим: 53,7% — тривоги, 46,3% — депресії. У структурному розрізі переважають тривоги (58,6%) над депресіями (41,4%). Середній вік для депресій є вищим порівняно з тривогами (45,0 проти 41,8) при загальному середньому віці у вибірці (40,9). **Висновки.** Узагальнений портрет пересічного українського біженця в нашому дослідженні — це працююча жінка з дітьми шкільного віку з південних або північних областей України, для якої втрати соціального характеру були найважливішими. Встановлено, що серед жінок однаковою мірою траплялися прояви тривоги і депресії, з незначним переважанням тривоги. Чоловіки натомість набагато частіше вказували на тривожні переживання — лише чверть усіх психічних розладів у чоловіків мали депресивні прояви. Деадаптивна поведінка депресивних переживань серед усіх респондентів проявлялася у вигляді порушення режиму дня, харчування, зловживання алкоголем. Встановлено, що середній вік психічних станів тривоги та депресії є вищим, ніж загальний середній вік у вибірці.

Ключові слова: війна в Україні, українські біженці, тривога, депресія, психотерапевтична допомога.

Social-demographic and psychological characteristics of ukrainians who left the country as a result of russian military aggression

O.P. Bratsiun

National University of Health Care of Ukraine named after P. L. Shupyka, Kyiv, Ukraine

Abstract. Topicality. The war that the Russian Federation launched against Ukraine on February 24, 2022 caused sudden changes in the life of Ukrainian society. People lost their homes, loved ones, were separated from their families and permanent surroundings, or witnessed violence, destruction and mass murders. Such extreme traumatic events usually affect people by causing psycho-emotional reactions such as fear, numbness, sadness, depression, anxiety or apathy. Part of the population of Ukraine was forced to leave their place of residence, seeking refuge from the threats of war outside the country. In the new place, the refugees were faced with unusual living conditions and surroundings, lack of knowledge of the language, lack of prospects for employment and education in the near future, which caused another stressful psycho-emotional state. And although professional psychotherapeutic help is continuously provided to Ukrainian refugees after February 24, 2022, quantitative measurements of the psychological state of refugees and analysis of these data are insufficient. Our work is an attempt to fill in this gap and take the first steps to analytically highlight the psychological conditions of Ukrainian refugees using the example of one city in Europe. The purpose of the publication: to analyze the aggregated indicators of anxiety and depression of Ukrainian refugees, taking into account basic socio-demographic indicators. **Methods and materials.** This study is based on information about 127 Ukrainians, refugees as a result of the war in Ukraine, who received temporary asylum in a small (population less than 20 thousand) European city and who were provided with psychological counseling and psychotherapeutic help for 6 months (from April to October 2022). With their consent, gender, age, social status, losses, subjective feeling of anxiety and depression were recorded; statistical and comparative methods were applied. **Results.** It was established that among all the refugees who took part in the study, the majority of people were from the southern (38.6%) and northern (26.0%) regions of Ukraine, and the minority — from the central (13.4%), eastern (14.1%) and western regions (7.9%). Among them, 75.6% were female and 24.4% were male. The average age in the sample was 40.92 ± 18.96 . The vast majority (86.0%) of respondents focused on losses of a social nature: loss of work, possibility to continue studies, social environment and connections, and to a much lesser extent (14.0%) pointed out losses of a material nature: losses of homes or property. In relative terms the share of anxiety among all men in the sample is 48.4%,

while among women it is 37.5%. A completely different situation with depression. The quantitative ratio of women to men in the sample is $\approx 3:1$, while the prevalence of depression in women compared to men is $\approx 6:1$. Among men, the total frequency of states of anxiety and depression occurred in 64.5% of cases, among women — in 69.8% of cases. In men manifestations of anxiety and depression had the ratio: 75% and 25% respectively; in women their distribution is different: 53.7% — anxiety, 46.3% — depression. In the overall structural division anxiety (58.6%) prevails over depression (41.4%). The mean age for depressions is higher compared to anxieties (45.0 vs 41.8) and both higher than the overall mean age in the sample (40.9). **Conclusions.** The generalized portrait of the average Ukrainian refugee in our study is a working woman with school-aged children from the southern or northern regions of Ukraine, for whom social losses were the most important. It was established that anxiety and depression were equally common among women with a slight predominance of anxiety. Men, on the other hand, indicated anxiety much more often — only a quarter of all mental disorders in men was depression. The overall maladaptive behavior of depression was manifested in the form of a disruption to the daily routine, eating disorders, alcohol abuse. It was found that the average age of mental states of anxiety and depression is higher than the overall average age in the sample.

Keywords: war in Ukraine, Ukrainian refugees, anxiety, depression, psychotherapeutic help.

Вступ

24 лютого 2022 року Україна зазнала широкомасштабного військового вторгнення з боку Російської Федерації. За реєстраційними даними The UN Refugee Agency, станом на 18 листопада 2022 р. близько 6,54 млн людей стали внутрішньо переміщеними особами, а 7,84 млн осіб були змушені покинути країну і стали біженцями в Європі [1]. Загальною тенденцією останнього часу у світі є зміна у веденні воєн від традиційних воєнних дій із залученням військових до воєн, зосереджених на місцевих громадах і цивільному населенні [2]. Українське суспільство переживає на теперішньому власному досвіді, що ціль бойових дій російських військ не обмежується учасниками бойових дій, а й масово включає цивільних осіб, що призводить до руйнівного впливу на їхнє психічне здоров'я. Психотравматичний вплив війни спричиняє ризик виникнення таких психічних розладів, як гострий стрес, тривога, депресія, зловживання психоактивними речовинами та посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) [3]. Дані досліджень також вказують на імовірність того, що рівень розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин, також може зрости [4].

Дослідження, що було проведено під час війни та в повоєнний період у Хорватії (1993–2004), засвідчило, що в солдатів в основному

переважали психосоматичні скарги, які значно збільшувалися з часом, натомість у біженців загалом було зафіксовано високі рівні депресивних симптомів, однак соматизація психічних проявів із часом мала тенденцію до зниження [5]. Дослідження дорослих боснійських біженців, які проживали в таборі в Хорватії, показало, що 39% із них мали симптоми важкої депресії, а 26% відповідали критеріям посттравматичного стресового розладу [6]. У результаті нещодавньої воєнної агресії в Сирії близько 60% цивільного населення повідомили про симптоми середнього та тяжкого психічного розладу, із них близько 86,6% осіб зазначили, що війна була основною причиною їхніх психічних розладів, 46% вважали, що потребують психічної підтримки [7]. Дослідження також вказують на те, що цивільні жінки страждають від воєнної травми більшою мірою, ніж чоловіки. Іншими особливо вразливими групами є діти, люди похилого віку та інваліди [8].

Зі слів міністра охорони здоров'я України, в умовах повномасштабної війни в Україні психологічної підтримки на сьогодні можуть потребувати вже 15 млн осіб. Якщо вони вчасно не отримають допомогу, то в подальшому близько 3–4 млн осіб будуть потребувати медикаментозного лікування [9]. Українські науковці наголошують на важливості вивчення факторів впливу подій війни вже з першого місяця від її початку на розвиток психоемоційних розладів

населення. На їхню думку, це може сприяти наданню кваліфікованої психологічної допомоги й ефективного лікування розладів, пов'язаних зі стресом у перші дні [10].

Мета публікації. Проаналізувати агреговані показники тривоги та депресії українських біженців з урахуванням базових соціально-демографічних показників.

Матеріал і методи

Це дослідження базується на відомостях про 127 українців, біженців унаслідок війни в Україні, які отримали тимчасовий притулок у невеликому (населення менше ніж 20 тис. осіб) європейському місті і яким упродовж 6 місяців (із квітня по жовтень 2022 р.) надавалися психологічні консультації та психотерапевтична допомога. За їхньої згоди фіксовано стать, вік, соціальний стан, втрати, суб'єктивне відчуття тривоги та депресії; застосовано аналітично-порівняльний метод.

Результати та їх обговорення

У нашому дослідженні ми вивчали психоемоційний портрет біженців з України, які переїхали в невелике (до 20 тис. населення) європейське місто протягом першого місяця війни. Біженці отримали тимчасовий захист, можливість безоплатного проживання, харчування, медичного обслуговування, а також доступ до навчальних закладів та можливість працевлаштування. Ми досліджували психоемоційний стан біженців, поширені психологічні прояви й поведінкові реакції з урахуванням їхнього віку, статі, соціального статусу та втрат, яких вони зазнали. Насамперед слід зазначити, що серед біженців, які покинули країну після 24 лютого 2022 року, переважали жінки. Розподіл опитаних за статтю представлено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, кількість жінок у дослідженні, які покинули країну, була в 4 рази більшою за кількість чоловіків. При цьому деякі жінки були з однією або кількома дітьми, інші переїхали з батьками, серед жінок були також самотні жінки середнього і похилого віку. Розподіл за віком з урахуванням статі наведено в табл. 2.

Згідно з табл. 2, середній спільний вік оглянутих становив $40,92 \pm 18,96$ року. Також слід зазначити, що опитана група мала таку вікову структуру: від 18 до 65 років — 96 осіб,

до 18 років — 26 осіб, ті, хто були старші за 65 років — 5 осіб. З урахуванням статі, цей розподіл був таким: до 18 років було 11 осіб чоловічої статі та 15 — жіночої статі, від 18 до 65 років було 8 чоловіків та 72 жінки. Серед осіб, які мали вік старший за 65 років, було 12 чоловіків та 9 жінок.

Географічна приналежність осіб, які покинули країну, охоплювала всі регіони України. Однак спостерігалася певна закономірність щодо областей, з яких мешканці України виїжджали найбільше. Значну частину з них становили особи, що проживали до війни в м. Дніпро та Дніпропетровській області.

Регіони України, які представляють вимушені біженці, наведено в табл. 3.

Як бачимо з табл. 3, найбільше вимушених біженців за межі України було з Південної України (Дніпропетровська область та м. Дніпро, Запорізька, Херсонська, Одеська області). Другим регіоном щодо кількості осіб, з якого українці виїжджали, залишаючи свої домівки

Таблиця 1

Розподіл опитаних за статтю

Стать	Чоловіки	Жінки
%	24,4%	75,6%

Таблиця 2

Розподіл оглянутих осіб за віком та статтю

	Чоловіки	Жінки	Середній спільний
Вік ($M \pm m$)	41,29 \pm	40,80 \pm	40,92 \pm
M — середній вік	23,48	17,39	18,96
m — стандартне відхилення			

Таблиця 3

Розподіл осіб, яким надано допомогу за їх географічною приналежністю

Регіон	Чоловіків (n/%) n — кількість осіб, % — відсоткова частка серед усіх опитаних	Жінок (n/%) n — кількість осіб, % — відсоткова частка серед усіх опитаних
Центр	3 2,4%	35 11,0%
Північ	11 8,7%	22 17,3%
Південь	11 8,7%	17 29,9%
Схід	5 3,9%	13 10,2%
Захід	1 0,8%	9 7,1%

через загрозу військових дій, були північні області України (Чернігівська, Сумська, у менш значній кількості Волинська, Київська області та м. Київ). Соціальний статус оглянутих осіб на момент початку війни також з урахуванням статі відображено в табл. 3.

Як видно з табл. 4, серед осіб, які вимушено покинули країну, переважають жінки, які до початку військового вторгнення мали працю (n — 50), у меншій кількості — безробітні (n — 10), а також жінки пенсійного віку (n — 19). Серед тих, хто опинився за межами країни, були також діти шкільного віку (n — 23) та студенти (n — 4). Значна частина біженців через переїзд втратила працю на Батьківщині, учні та студенти втратили можливість продовжувати навчання в українських навчальних закладах. При опитуванні деякі особи акцентували на втраті матеріального характеру (домівка чи майно), інші — соціального характеру (втрата роботи, навчання, оточення та соціальних зв'язків), їх розподіл зображено в табл. 5.

Як бачимо з табл. 5, більшість осіб акцентували на втратах соціального характеру, серед яких респонденти називали втрату роботи, навчання, звичайного середовища, оточення, друзів, соціальних ролей. Спектр реакцій і емоцій, які переживали біженці у зв'язку із цим, був дуже широким. Серед поширених скарг переважали скарги на безсилля, апатію, невідомість та відсутність перспективи майбутнього. Натомість в інших осіб було відчуття тривоги щодо загроз, пов'язаних із пережитими травматичними подіями, повторюваність страшних снів або нав'язливих спогадів про події, що супроводжувалися сильним страхом, проблеми зі сном та концентрацією уваги і злість. Скарги на підвищену тривожність та депресивний настрій з урахуванням віку й статі наведено в табл. 6.

Як видно з табл. 6, кількість випадків тривоги серед жінок у три рази вища за чоловіків. Однак у відносних показниках частка тривожного стану серед усіх чоловіків у вибірці становить 48,4%, тоді як серед жінок — 37,5%. Діаметрально протилежна ситуація спостерігається щодо наявності депресивних проявів. Більшу кількість жінок порівняно з чоловіками, у яких спостерігалися депресивні прояви, можна лише частково пояснити більшим числом жінок у вибірці. Кількісне співвідношення жінок до чоловіків у вибірці становить $\approx 3:1$, тоді як переважання зазначених станів у жінок порівняно з чоловіками становить $\approx 6:1$. Подібні результати щодо розподілу тривоги та депресії

Таблиця 4

Соціальний статус оглянутих осіб з урахуванням статі

Соціальний статус	Чоловіки (n)	Жінки (n)
Працюючий	1	39
Безробітний	-	10
Студент	2	2
Учень	10	13
Пенсіонер	10	19
Підприємець	8	12
Інше	-	1
Усього	31	96

Таблиця 5

Розподіл першочерговості втрат матеріального та соціального характеру серед оглянутих осіб

Втрати	%
Матеріальні	14,0%
Соціальні	86,0%

Таблиця 6

Розподіл скарг оглянутих осіб на тривожність і депресивний настрій з урахуванням віку та статі

Афект	Чоловіки (n)	Жінки (n)	Середній вік (M \pm m)
Тривоги	15	36	41,8 \pm 16,5
Депресії	5	31	45,0 \pm 15,6

серед чоловіків і жінок виявило інше українське дослідження аналізу феноменів тривоги та депресії в перші тижні війни [10].

Якщо подивитися на сумарну частоту психоемоційних станів (тривоги й депресії), то серед чоловіків такі стани трапляються в 64,5% випадків, серед жінок — у 69,8% випадків. Тобто серед жінок є незначне переважання проявів тривоги та депресії (на 5,3 відсоткові пункти). Тепер якщо розглянути структуру психічних розладів серед чоловіків, то тривога і депресія перебувають у такому співвідношенні: 75 і 25% відповідно. Серед жінок їх розподіл є іншим: 53,7% — тривоги, 46,3% — депресії. Ця структура показує, що серед жінок майже однаковою мірою трапляється тривога і депресія, з незначним переважанням тривоги. Серед чоловіків натомість набагато частіше

спостерігаються тривожні стани, ніж депресивні, — лише чверть усіх психопатологій у чоловіків мали депресивні прояви. Таким чином, стать із великою ймовірністю може вказувати на наявність депресивних чи тривожних станів.

Однією з гіпотез для пояснення такої відмінності в частоті психічних станів серед жінок і чоловіків може бути те, що чоловіки схильні применшувати потребу в психологічній допомозі від сторонніх. Водночас у жінок така схильність проявляється меншою мірою. Або інша гіпотеза — чоловіки є більш резистентними до депресивних проявів за жінок.

Якщо розглянути психічні стани в структурному розрізі, то переважають тривоги (58,6%) над депресіями (41,4%). Такий розподіл серед психічних проявів значною мірою визначається їх розподілом серед жінок, які становлять більшість у цій вибірці, і наближається у своїх значеннях до їх розподілу серед жінок. Та з іншого боку, структура психоемоційних проявів серед чоловіків, зі значним переважанням тривожності над депресіями, змістила в бік зростання частки тривоги і в бік зменшення частки депресій.

Ще однією особливістю психічних станів є їх віковий розподіл. Середній вік для депресій є вищим порівняно з тривогами (45,0 проти 41,8), і водночас можна помітити, що загальний середній вік по вибірці є нижчим (40,9) за обидва показники. Відмінності в середньому віці серед психічних станів, а також загалом по вибірці вказують на те, що вік може бути фактором, який певною мірою впливає на виявлення симптомів депресії чи тривоги.

Основними дезадаптивними думками в тривожній групі були почуття страху, втоми, напруги, тривоги, розгубленості, провини та сорому. Депресивний афект, у свою чергу, супроводжувався

стійким безсонням, почуттями роздратованості, злості, приреченості, безнадії, пригнічення і такими поведінковими особливостями, як паніка, розлади режиму дня, харчування, поведінки та зловживання алкоголем. Проведене дослідження може вказувати на важливість діагностики психопатологічних змін у біженців унаслідок війни для визначення осіб, які потребують медико-психологічного супроводу.

Висновки

1. З'ясовано, що узагальнений портрет пересічного українського біженця в нашому дослідженні — це працююча жінка з дітьми шкільного віку з південних або північних областей України, для якої втрати соціального характеру були найважливішими.
2. В емоційній сфері респондентів виявлено як тривожність, так і депресивні переживання, які додатково проявлялися у вигляді порушення режиму дня, харчування, поведінки, зловживання алкоголем та потребували психотерапевтичної допомоги.
3. Встановлено, що серед жінок однаковою мірою траплялися прояви тривоги і депресії, з незначним переважанням тривоги. Чоловіки натомість набагато частіше вказували на тривожні переживання — лише чверть усіх психічних розладів у чоловіків мали депресивні прояви.
4. З метою вчасного надання психологічної/психотерапевтичної допомоги вважаємо доцільним при найменшій можливості виявляти рівень психоемоційного стану в цивільних осіб, що постраждали через війну, зокрема біженців, на предмет наявності психопатологій.

Список використаної літератури

1. UNHCR. Ukraine situation Flash Update #35 [Internet]. 2022 Nov 18 [cited 2022 Nov 25]. Available from: <https://data.unhcr.org/en/documents/download/96923>
2. Burkle FM. Revisiting the battle of Solferino: the worsening plight of civilian casualties in war and conflict. *Disaster Med Public Health Prep.* 2019 Dec;13(5-6):837-41. doi: 10.1017/dmp.2019.77.
3. Murthy RS, Lakshminarayana R. Mental health consequences of war: a brief review of research findings. *World Psychiatry.* 2006 Feb;5(1):25-30.
4. Clay JM, Parker MO. Alcohol use and misuse during the COVID-19 pandemic: a potential public health crisis? *Lancet Public Health.* 2020 May;5(5):e259. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30088-8.
5. Prorokovic A, Cavka M, Cubela Adoric V. Psychosomatic and depressive symptoms in civilians, refugees, and soldiers: 1993-2004 longitudinal study in Croatia. *Croat Med J.* 2005 Apr;46(2):275-81.
6. Mollica RF, Sarajlic N, Chernoff M, Lavelle J, Vukovic IS, Massagli MP. Longitudinal study of psychiatric symptoms, disability, mortality, and emigration among Bosnian refugees. *JAMA.* 2001 Aug 1;286(5):546-54. doi: 10.1001/jama.286.5.546.

7. Kakaje A, Al Zohbi R, Hosam Aldeen O, Makki L, Alyousbashi A, Alhaffar MBA. Mental disorder and PTSD in Syria during wartime: a nationwide crisis. *BMC Psychiatry*. 2021 Jan 2;21(1):2. doi: 10.1186/s12888-020-03002-3.
8. Levy BS, Sidel VW, editors. *War and public health*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2008. xxiv, 486 p.
9. МОЗ України. Вплив війни на психічне здоров'я — колосальний. Віктор Ляшко [Інтернет]. 2022 Черв 07 [цитовано 2022 Листопад 25]. Доступно: <https://www.kmu.gov.ua/news/vpliv-vijni-na-psihichne-zdorovya-kolosalnij-viktor-lyashko>
10. Юр'єва Л, Вишніченко С, Шорніков А. Аналіз феноменів тривоги та депресії у перші тижні війни: гендерно-вікові аспекти. *Психосомат. медицина та загал. практика*. 2022;7(1):e0701351. doi: 10.26766/pmgp.v7i1.35.

Для цитування: Брацюнь ОП. Соціально-демографічна та емоційно-психологічна характеристика українців, які покинули Україну внаслідок російської військової агресії. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022;3(4):56-62. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.56.

Адреса для листування: Брацюнь О.П., lesyabratsyun@gmail.com; Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, просп. Голосіївський, 59Б, м. Київ, Україна, 03039.

Відомості про автора: Брацюнь Олександра Петрівна, асистентка кафедри паліативної та хоспісної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. ORCID: 0000-0001-9420-145X.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Декларація з етики: Авторка декларує відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 19.11.2022 року; перероблена 26.11.2022 року; прийнята до друку 1.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

For citation: Bratsyun OP. Social-demographic and emotional and psychological characteristics of Ukrainians who left Ukraine as a result of Russian military aggression. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnytsky* 2022;3(4):56-62. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.56.

Correspondence address: Bratsyun OP, lesyabratsyun@gmail.com; National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyka, 59B, Holosievsky ave, Kyiv, Ukraine, 03039.

Information about the author: Bratsiun Oleksandra Petrivna, Assistant of the Department of palliative and hospice medicine of the National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyka. ORCID: 0000-0001-9420-145X.

Funding: The article was prepared as part of self-financing.

Declaration of Ethics: The author declares no conflict of interests and financial obligations.

Article: Received 19 November 2022; revised on 26 November 2022; accepted 1 December 2022; published 29 December 2022.

АНАЛІЗ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ НА ПРИКЛАДІ ПАЦІЄНТА З ЛІМФОМОЮ

Т.І. Чабан

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

Резюме. У даному клінічному випадку розглядається, як прихильність до лікування пацієнта з лімфомою впливає на якість життя та результати лікування. Клінічний випадок показує, як психологічні особливості пацієнтів ускладнюють можливість швидкого встановлення діагнозу та призначення відповідного лікування. Випадок представляє цікавість для сімейних лікарів та інших спеціалістів, яким щодня доводиться переконувати пацієнтів виконувати лікарські призначення.

Ключові слова: прихильність до лікування, комплаєнс, лімфома, хіміотерапія, освіта пацієнтів.

Analysis of adherence to treatment on the example of a patient with lymphoma

T.I. Chaban

Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras
Shevchenko National University of Kyiv

Abstract. This clinical case examines how adherence to treatment of a patient with lymphoma affects quality of life and treatment outcomes. The clinical case shows how the psychological characteristics of patients complicate the possibility to make a quick diagnosis and prescribing appropriate treatment. The history case is can be useful to family doctors and other specialists who have to convince patients to comply with their appointments every day.

Keywords: adherence to treatment, compliance, lymphoma, chemotherapy, patient education.



УДК: 616-08+616-006.44

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.63

© Т.І. Чабан

Вступ

Експертами ВООЗ (2003) було надано найбільш чітке визначення поняття прихильності до лікування. Прихильність — це умови, за яких поведінка пацієнта відповідає призначеним медичним рекомендаціям. Під поведінкою пацієнта малося на увазі прийом медикаментів, дієту та виконання певних змін способу життя. У цьому документі термін compliance був замінений на adherence, оскільки він більш точно описує виконання пацієнтом призначень лікаря. Таким чином, цей термін рекомендований для застосування експертами ВООЗ із 2003 року. В українському перекладі він залишається без змін — «прихильність до лікування» [2]. Прихильність (або податливість) до медикаментозного лікування зазвичай визначають як рівень прийому пацієнтами призначених їм препаратів [10]. За визначенням Європейського товариства з лікування артеріальної терапії (ESH, 2007), прихильність пацієнта до терапії — це ступінь дотримання рекомендацій фахівця щодо змін способу життя та прийому медикаментозних препаратів, а також регулярне відвідування лікаря. Якщо пацієнт часто контактує з медичним персоналом із консультуванням та переглядом терапії, то це підвищує прихильність до лікування.

Рак — це хвороба, яка вражає переважно літніх людей. Прихильність до лікування має вирішальне значення для отримання оптимальних результатів, таких як лікування або покращення якості життя. Літні люди мають численні супутні захворювання, а також когнітивні та сенсорні порушення, які можуть вплинути на прихильність [5]. За результатами дослідження [3] виявлено, що якість життя пацієнтів, що неприхильні до призначеної терапії, була вірогідно гіршою порівняно з якістю життя в пацієнтів, що є більш прихильними до лікування. Ця різниця спостерігалася як під час госпіталізації, так і повторних амбулаторних спостережень.

Мета — проаналізувати на прикладі конкретного пацієнта, як може змінюватися прихильність до лікування в процесі розвитку захворювання і як вона може впливати на якість життя.

Результати та їх обговорення

Пацієнт Б., 67 р., 6 років тому звернувся амбулаторно із скаргами на біль у ділянці

серця ниючого характеру, не пов'язаний із фізичним навантаженням, серцебиття, коливання артеріального тиску. Біль виникав кілька разів на тиждень, тривав іноді кілька годин і минав самостійно. Пацієнта на прийом привела дружина. При фізикальному обстеженні з боку дихальної системи патологічних змін не виявлено, з боку серцево-судинної системи було виявлено АТ 110/70, прискорений пульс до 92 ударів на хвилину. З боку органів травлення спостерігався виступ нижнього краю печінки на 2 см із під краю реберної дуги. Лімфатичні вузли при пальпації не збільшені.

Призначено розгорнутий аналіз крові, ШОЕ, аналіз сечі, білірубін, АСТ, АЛТ, протромбін, тимолова проба, цукор крові та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Незначні відхилення були виявлені в розгорнутому аналізі крові, а саме: знижений гемоглобін — до 121 г/л, еритроцити — 3,95 Т/л, кольоровий показник — 0,91. Решта показників не мали ніяких відхилень. Із біохімічних показників тільки відмічалось підвищення аланінамінотрансферази до 74 U/L. На електрокардіограмі не було виявлено ніякої патології, крім прискореної частоти серцевих скорочень. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини була виявлена гепатоспленомегалія.

Додатково було призначено дослідження на альфа-фетопротейн із метою виключення пухлини печінки, HBe-антиген (HBeAg) із метою виключення вірусного гепатиту В та антитіла до вірусу гепатиту С (анти-HCV) і HCV-RНК, сировоткове залізо, кольоровий показник, обстеження на вірус Епштейна — Барра, цитомегаловірус (ПЛР, антитіла), рентгенограма легень, органів грудної клітки, фіброгастроуденоскопія. Результати досліджень не виявили змін.

Повторне ультразвукове дослідження печінки, селезінки, комп'ютерна томографія печінки не виявили додаткової інформації. Враховуючи наявність анемії та гепатоспленомегалії, було запідозрено гематологічне або онкологічне захворювання. Встановлено попередній діагноз — мієлофіброз, пацієнту рекомендовано звернутися до гематолога з метою трепан-біопсії, для встановлення діагнозу також були призначені препарати заліза та рекомендовано повторити розгорнутий аналіз крові через місяць.

Слід відмітити, що пацієнт не виявляв особливого інтересу до своєї хвороби, він завжди був разом із дружиною, яка фактично допомагала йому формулювати скарги, організувала обстеження. Але в житті він був досить активною людиною, колишній військовий, водив

машину, і вони разом із дружиною влітку проводили час у селі і займалися фізичною працею. Цей пацієнт проживав в іншому регіоні, не мав можливості отримувати часті амбулаторні консультації. До свого сімейного лікаря та і взагалі до лікарів не мав бажання звертатися. Робив це тільки з ініціативи своєї дружини і не завжди.

Під час активного телефонного дзвінка через 2 місяці з метою з'ясування подальшої долі пацієнта його дружина повідомила, що в нього нормалізувався гемоглобін та еритроцити, немає болів у серці, почувається задовільно, але він категорично відмовляється від відвідування гематолога та онколога через страх, що в нього виявлять рак.

Пацієнт зник із поля зору на кілька років, потім знову з ініціативи дружини прийшов на прийом зі скаргами на підвищення артеріального тиску та серцебиття. Повторний розгорнутий аналіз крові, біохімічний аналіз крові нічого не виявили, але гепатоспленомегалія зберігалася, що було підтверджено повторним ультразвуковим обстеженням органів черевної порожнини. Повторні спроби скерувати пацієнта до гематолога чи онколога знову не вдалися.

Після успішної корекції артеріального тиску за допомогою бета-адреноблокаторів пацієнт почувався задовільно, вів досить активний спосіб життя, працював на дачі та їздив на санаторно-курортне лікування в Трускавець, Миргород. Наприкінці 2020 року дружина пацієнта звернулася по телефону за консультацією з приводу свого чоловіка, повідомивши, що вони перебувають на санаторно-курортному лікуванні в Миргороді, і в чоловіка виникли інтенсивні болі в поперековому відділі хребта з іррадіацією в обидві ноги по задньобочкових поверхнях. Болі посилювалися при вертикалізації і ходьбі та погано піддавалися усуненню за допомогою нестероїдних протизапальних засобів. Пацієнт був скерований на магнітно-резонансну томографію. Отримано такий висновок: МР-картина дифузно-вогнищевого ураження кісткового мозку хребців Th_{12,14}, S₂, S₃ вторинним неопластичним процесом (mts), наявність епідурального м'якотканинного компонента на рівні хребців S₂, S₃, остеохондроз поперекового відділу хребта, наявність протрузій міжхребцевих дисків L₁-S₁, деформуючий спондилоз, деформуючий спондилоартроз. Пацієнту призначені: консультація онколога, рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукове дослідження нирок, простати, фіброгастроуденоскопія. Результати дослідження не виявили первинного джерела пухлини.

Пацієнт змінив свій підхід до своєї хвороби, можна сказати, прихильність до лікування в нього покращилася. Але стимулом цього був постійний сильний біль у попереку. Через 3 місяці була проведена операція ламінектомія L₄. Транспедикулярна фіксація L₃-L₅. Результати гістологічного висновку вказували на морфологічну картину, що не виключала наявності меланоми. Для встановлення гістогенезу пухлини рекомендована імуногістохімія. Після оперативного втручання пацієнт був виписаний під нагляд сімейного лікаря. Після проведення трепан-біопсії крила клубової кістки за допомогою імуногістохімії й молекулярного дослідження, консультації гематологів та онкологів встановили такий діагноз — екстранодальна В-клітинна великоклітинна лімфома (ABC-підтип) з ураженням тіла L₄, бічних мас S₂ справа. У подальшому пацієнт почав лікуватися в гематологічному відділенні, де отримував курси імунохіміотерапії. Загалом отримав 6 курсів R-CHOP після паліативної променевої терапії.

Вакцинації від COVID-19 не отримував через упередженість. І через 2 місяці захворів на коронавірусну хворобу (COVID-19), виявлену при ПЛР, РНК вірусу SARS-CoV-2 з розвитком негоспітальної вірусно-бактеріальної двобічної полісегментарної пневмонії, асоційованої з коронавірусною хворобою. Перебіг хвороби був важкий, лікувався в блоці інтенсивної терапії, отримував неінвазивну штучну вентиляцію легень.

Після інтенсивної терапії турбувала значна слабкість, задишка, яку оцінювали як дихальна, ходити практично не міг. Після того, як задишка оцінилася як результат серцевої недостатності, були призначені сечогінні, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та титрувалися бета-адреноблокатори, стан пацієнта став покращуватися, значно зменшилася слабкість, задишка, збільшилася толерантність до фізичного навантаження, міг ходити кілька кілометрів та підніматися на 4-й поверх. У жовтні 2022 року стан пацієнта став погіршуватися, прогресувала слабкість, звернувся до гематолога, був скерований до радіолога, після чого була виконана комп'ютерна томографія головного мозку з внутрішньовенним контрастним підсиленням. Виявлено вторинне ураження головного мозку в стовбурі та в ділянці хіазми об'ємні утвори до 19x14 та 26x22 мм із перифокальною зоною набряку. Картина зовнішньовнутрішньої тривентрикулярної гідроцефалії без ознак оклюзії. Проведена паліативна променева терапія на уражений L₄, отримував лікування в гематолога.

Стан пацієнта зберігається стабільно тяжкий із значною слабкістю, високою температурою.

Дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома (DLBCL) — це рак В-клітин, типу лімфоцитів, які відповідають за вироблення антитіл. Ця форма неходжкінської лімфоми є найпоширенішою серед дорослих із щорічною захворюваністю 7-8 випадків на 100 000 осіб на рік у США та Великій Британії. Хвороба трапляється в основному в людей похилого віку, середній вік діагностики становить 70 років [11], хоча може виникнути в молодих людей і в рідкісних випадках у дітей. DLBCL може вражати практично будь-яку частину тіла і, залежно від різних факторів, часто є дуже агресивною злоякісною пухлиною [5]. Першою ознакою цього захворювання, як правило, є спостереження швидко зростаючої маси або інфільтрації тканини, що іноді асоціюється із системними симптомами В, наприклад лихоманка, втрата ваги та нічна пітливість [6].

Причини дифузної великоклітинної В-лімфоми недостатньо вивчені. Зазвичай DLBCL виникає з нормальних В-клітин, але він також може являти собою злоякісну трансформацію інших типів лімфом (зокрема, лімфом маргінальної зони) або в рідкісних випадках, що називають трансформацією Ріхтера, хронічного лімфолейкозу. Імунодефіцит, що лежить в основі, є значним фактором ризику розвитку захворювання. Інфекції, викликані вірусом Епштейна — Барра (EBV), герпесвірусом, асоційованим із саркомою Капоші, вірусом імунодефіциту людини (тобто ВІЛ) та бактерією *Helicobacter pylori*, пов'язані з розвитком певних підтипів дифузної великоклітинної В-лімфоми. Однак більшість випадків цього захворювання пов'язані з незрозумілим поступовим отриманням все більшої кількості генних мутацій і змін в експресії генів, які відбуваються в певних типах В-клітин і прогресивно сприяють злоякісній поведінці [9]. Діагностика DLBCL проводиться шляхом видалення частини пухлини за допомогою біопсії, а потім дослідження цієї тканини за допомогою мікроскопа. Зазвичай такий діагноз встановлює гематопатолог. Дифузні великоклітинні В-лімфоми відносяться до лімфом з агресивним перебігом [8], при яких виживаність хворих без лікування становить від кількох до кільканадцяти місяців. Незважаючи на агресивний клінічний перебіг, хвороба відрізняється високою чутливістю до імунохіміотерапії та променевої терапії, тому лікування хворих слід розпочинати якомога раніше, і для переважної більшості пацієнтів

метою лікування має бути досягнення клінічної ремісії й одужання. Відсоток досягнутих клінічних ремісій перевищує 70%, а частота одужань становить >50% [4].

На сьогодні в пацієнта прогресуюча стадія хвороби з ураженням центральної нервової системи. Незважаючи на те, що пухлина мала рідкісну локалізацію, гематологічне захворювання було запідозрено на досить ранній стадії 6 років тому, і пацієнт активно скеровувався до гематолога. Але через низьку прихильність до лікування, страх виявлення ракового захворювання призвів до того, що активне лікування пацієнт став отримувати вже в прогресуючій стадії. Зазвичай якщо в I-II стадії дифузної великоклітинної В-лімфоми призначається 1-2 курси R-CHOP, то в прогресуючій стадії — вже 6 курсів, що і було призначено нашому пацієнтові.

Не була також вчасно проведена вакцинація проти COVID-19, що викликало ускладнений перебіг хвороби, неможливість проведення під час лікування коронавірусної хвороби та реабілітації протиракової терапії. Коли пацієнтові вдалося покращити стан, він вже виконував рекомендації щодо вакцинації від грипу та пневмокока й COVID-19. Зараз активно проводяться консультації стосовно можливого оперативного, консервативного або променевого лікування ускладнень.

На сучасному етапі розвитку онкології підхід до лікування хворих здійснюється на основі загальноприйнятих міжнародних стандартів, що базуються на принципах доказової медицини (Evidence-Based Medicine) та мають на меті покращення якості надання онкологічної допомоги. У зв'язку із цим МОЗ України затверджено «Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих», згідно з наказом № 554 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія» від 17.09.2003 р. Прийняті стандарти регламентують вибір методу та схем лікування хворих онкологічного профілю залежно від стадії захворювання. Тому ключове завдання лікарів первинної та спеціалізованої неонкологічної медичної допомоги — забезпечити якнайшвидше скерування пацієнтів із підозрою на онкологічну патологію до закладів спеціалізованої допомоги для підтвердження або виключення остаточного діагнозу.

Завжди складно як лікарю, так і родичам пацієнта, коли той відмовляється від подальшого обстеження й лікування. Смертність серед пацієнтів, які отримували лікування, знизилася приблизно на 10% протягом 14-річного періоду

дослідження [8]. Показники поганої прихильності є корисним джерелом інформації для лікарів, що допомагає виявити пацієнтів, які найбільше потребують втручання для покращення прихильності. Основні причини низької прихильності до лікування: психологічні проблеми, особливо депресія, когнітивні розлади, безсимптомний перебіг захворювання, неадекватне спостереження або планування виписки, побічні ефекти препаратів, невіра пацієнта в успіх лікування, нерозуміння пацієнтом суті характеру захворювання, погана комунікація між хворим та особою, що надає допомогу, наявність перешкод у наданні допомоги чи отриманні ліків, пропуски візитів до лікаря, складність лікування, вартість медикаментів та інших видів лікування. Зазначено, що раса, стать та соціально-економічний статус не були пов'язані з рівнем прихильності до лікування. За наявності таких факторів лікарі повинні передбачати можливість низької прихильності до лікування. Проте навіть хворі без зазначених показників пропускають прийом призначених препаратів. Тому завжди слід враховувати можливість поганої прихильності до лікування за відсутності відповіді на терапію. Найпростіша і найпрактичніша порада для лікарів — прямо запитати пацієнтів, як часто вони пропускають прийом наступної дози. Відповіді на

ці питання свідчать про низьку прихильність до лікування [1]. Враховуючи, що факторів, від яких залежить прихильність до лікування, є багато, слід застосовувати комплексний підхід впливу. Потрібен багатофакторний підхід, зважаючи на обмеження окремих методів впливу, а саме освіта, зменшення часу очікування, покращення взаємодії пацієнта й лікаря, збільшення тривалості роботи клініки [2].

Висновки

1. Прихильність до лікування є суттєвим фактором, який впливає на можливість встановлення своєчасного діагнозу та призначення лікування.
2. Прихильність до лікування впливає на якість життя пацієнта, збільшує ризик ускладнень та економічні витрати.
3. Для покращення прихильності пацієнтів потрібна наполеглива співпраця лікаря з пацієнтом та його рідними і близькими родичами.
4. У медичних закладах є доцільним консультування пацієнтів психологами, які би допомагали вивчати та покращувати прихильність до лікування.

Список використаної літератури

1. Качан ІС. Прихильність до лікування та якість життя хворих на гіпертонічну хворобу / ІС Качан. *Запорожський медичний журнал*. 2012;3:65-68.
2. Кривенко ВІ, Качан ІС, Пахомова СП, Федорова ОП, Колесник МЮ, Непрядкіна ІВ та ін. Якість життя та прихильність до лікування в клініці внутрішніх хвороб. *Навч. Посібник. Запоріжжя*, 2015:40-47.
3. Ханюков ОО, Смолянова ОВ. Якість життя та прихильність до лікування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2021;43:40-48. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-05.
4. Akyurek N, Uner A, Benekli M, Barista I. Prognostic significance of MYC, BCL2, and BCL6 rearrangements in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone plus rituximab. *Cancer*. 2012;118(17):4173-4183. DOI: 10.1002/cncr.27396. PMID 22213394. S2CID 19134744.
5. Banning M. Older people and adherence with medication: a review of the literature. *Int J Nurs Stud*. 2008;45:1550-1561.
6. Freeman AS, Aster JS. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. In Basow DS (ed.). *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, 2012.
7. Huchcroft SA, Snodgrass T. Cancer patients who refuse treatment. 1993 May;4(3):179-85. DOI: 10.1007/BF00051311.
8. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Elsevier Health Sciences. 2009:607. ISBN 978-1-4377-2015-0.
9. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology*. 2019;94(5):604-616. DOI: 10.1002/ajh.25460. PMID 30859597.
10. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
11. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British Journal of Cancer*. 2011;105(11):1684-1692. DOI: 10.1038/bjc.2011.450. PMC 3242607. PMID 22045184.

Для цитування: Чабан Т.І. Аналіз прихильності до лікування на прикладі пацієнта з лімфомою. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022;3(4):63-68. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.63.

Адреса для листування: Чабан Тарас Іванович, gipertoniya@meta.ua; Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, Київ, Україна, 01601.

Відомості про автора: Чабан Тарас Іванович, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. ORCID: 0000-0002-4310-5465.

Особистий внесок: Чабан Т.І. — збір інформації, підготовка статті до друку, написання статті

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Декларація з етики: Автор задекларував відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань

Проходження статті: Надійшла до редакції 29.11.2022 року; перероблена 30.11.2022 року; прийнята до друку 4.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

For citation: Chaban TI. Analysis of adherence to treatment on the example of a patient with lymphoma. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnytsky* 2022;3(4):63-68. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.63.

Correspondence address: Chaban T.I., gipertoniya@meta.ua, Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska street, 64/13, Ukraine, 01601.

Information about the author: Chaban Taras Ivanovich, MD, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine of the Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv. ORCID: 0000-0002-4310-5465.

Personal contribution: Chaban T.I. — preparation of the article for publication, analytical review of the information, writing an article.

Funding: The article was prepared in the framework of self-financing.

Declaration of Ethics: The author declares that there is no conflict of interest or financial obligations.

Article: Received 29 November 2022; revised on 30 November 2022; accepted 4 December 2022; published 29 December 2022.

30-Й ОБ'ЄДНАНИЙ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ТИЖДЕНЬ — UEG WEEK 2022: ЩО НОВОГО ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ГАЛУЗІ

О. Барабанчик¹, І. Бірюченко²

¹Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра внутрішніх хвороб, м. Київ, Україна

Резюме. У статті наведено основні матеріали 30-го Об'єданого гастроентерологічного тижня — United European Gastroenterology (UEG) Week. Приділено увагу результатам широкомасштабних досліджень, новим методам діагностики та лікуванню захворювань шлунково-кишкового тракту. Зокрема, у статті наведено основні відмінності положення Маастрихтського консенсусу VI. Відзначено дослідження із вивчення мікробіому кишківника, що на сьогодні становить інтерес для багатьох науковців з усього світу.

Ключові слова: гастроентерологічний тиждень, Маастрихт VI, мікробіом, шлунково-кишковий тракт.

30th United Gastroenterology Week — UEG Week 2022: what's new and prospects for further research in the field

O. Barabanchyk¹, I. Biriuchenko²

¹Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Department of Internal Medicine, Kyiv, Ukraine

Abstract. The article contains the main materials of the 30th United Gastroenterology Week. Attention is paid to the results of large-scale research, new methods of diagnosis and treatment of diseases of the gastrointestinal tract. In particular, the article presents the main differences of the provisions of the Maastricht Consensus VI. Attention is paid to research on the study of the intestinal microbiome, which today captures the attention and interest of many scientists from all over the world.

Keywords: gastroenterology week, Maastricht VI, microbiome, gastrointestinal tract.



УДК: 616-071+616.33

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.69

© О. Барабанчик, І. Бірюченко

Фото 1

Українська делегація на ювілейному 30-му Об'єднаному гастроентерологічному тижні, 8-11 жовтня 2022 р. у місті Відні

**Фото 2**

Професор Christian Schulz із доповіддю про основні зміни положення Маастрихтського консенсусу VI



Щороку увага гастроентерологів світу прикута до наймасштабнішої події в науці гастроентерології — United European Gastroenterology (UEG) Week. Цьогоріч UEG Week став ювілейним 30-м Об'єднаним гастроентерологічним тижнем, що проходив із 8 по 11 жовтня в місті Відень (Австрія) у змішаному форматі. На UEG Week 2022 було зареєстровано понад 10 800 осіб із понад 115 країн світу, 537 спікерів світового масштабу, проведено 18 фармакологічних симпозіумів, опубліковано 2939 тез, з яких 1500 були відібрані для портерних доповідей, 4067 осіб зареєструвались на курс післядипломного навчання (PGT), з яких 80% відвідали конгрес особисто у Відні, що, беззаперечно, забезпечило успіх першому конгресу в гібридному форматі. Конгрес поєднав дослідників із різних куточків світу, зокрема найбільше представників було з Італії, Німеччини, США, Іспанії, Австрії, Нідерландів, Великої Британії та інших країн.

У свою чергу Україну представляла українська делегація із 64 осіб, 50 з яких отримали тревел-гранти на відвідування конгресу завдяки

підтримці Української гастроентерологічної асоціації та комітету UEG Week. Усі учасники, які були зареєстровані й брали участь в UEG Week 2022, отримали міжнародні сертифікати, CME Accreditation.

Під час першого дня UEG Week 2022 комітетом національних асоціацій була представлена White Book 2, у якій приділено увагу актуальним питанням гастроентерології та майбутнім пріоритетам досліджень у галузі гастроентерології. На UEG Week 2022 порушувалися питання новітніх методів візуалізації, діагностики захворювань органів травлення, було оновлено дані лікування захворювань печінки, представлено новітні методи лікування целиакії, особливу увагу приділено біологічній терапії запальних захворювань кишківника, проводився огляд помилок, аналіз клінічних випадків і можливостей корекції лікування, а також обговорювалися питання харчування та мікробіому людини.

Зокрема, згідно з даними нового дослідження, що було проведено керівництвом R.K. Weersma (Університетський медичний центр Гронінгена, Нідерланди), Laura A. Volte доповіла на UEG Week 2022, що середземноморська дієта корелює з поліпшенням показників відповіді на імунотерапію і виживанням без прогресування в пацієнтів із меланою на пізніх стадіях [1]. Експерти вважають, що дієта відіграватиме важливу роль в успіху імунотерапії, також розширюються клінічні дослідження для вивчення результатів при різних типах пухлин, включаючи онкологічні захворювання травного тракту. Дослідження також показало, що вживання цільнозернових і бобових знижує ймовірність розвитку побічних ефектів, пов'язаних з імунною відповіддю, наприклад, таких як коліт. А червоне та перероблене м'ясо, навпаки, асоціюється з більш високою ймовірністю побічних ефектів, пов'язаних з імунною системою.

Професор Christian Schulz (Університет Людвіга Максиміліана, Мюнхен, Німеччина) у своїй доповіді представив відмінності та основні нові положення Маастрихтського консенсусу VI [2].

На сьогодні вже чітко встановлено та має найвищий рівень доказовості положення про те, що Хелікобактер (HP) — гастрит, є інфекційним захворюванням, а HP-асоційована диспепсія не є тотожним поняттям до поняття ФД. Найвищий рівень доказовості отримали також положення про те, що HP-інфекція завжди викликає гастрит, незалежно від симптомів або

ускладнень, та перед встановленням діагнозу ФД слід виключити наявність НР-гастриту. У розділі діагностики з найвищим рівнем доказовості наголошується, що молодим пацієнтам із диспепсією (віком до 50 років) без специфічного ризику й симптомів тривоги має бути рекомендовано неінвазивне тестування на інфекцію НР, а пацієнтам із симптомами диспепсії старшим за 50 років необхідне обов'язкове проведення ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Новітні молекулярні методи дослідження НР (ПЛР у реальному часі, повногеномне секвенування) дозволяють виявити мутації НР, пов'язані з резистентністю до антибіотиків, таких як кларитроміцин, левофлоксацин, тетрациклін та рифампіцин. У розділі лікування експертами надані положення з найвищим та високим рівнем доказовості, що засвідчують вплив пандемії COVID-19. Коронавірусна інфекція негативно вплинула на лікування захворювань, пов'язаних із НР. Порівняно з Маастрихт V у новій редакції документа вищий ступінь доказовості отримало положення щодо необхідності проведення ерадикації НР у пацієнтів із залізодефіцитною анемією, тромбоцитопенічною пурпурою та дефіцитом вітаміну B₁₂ нез'ясованої етіології. Також наголошується, що інфекція НР є основним етіологічним фактором аденокарциноми шлунка, включаючи проксимальний рак шлунка, а проведення ерадикації НР знижує ризик розвитку раку.

Премію UEG Week 2022 за кращу статтю отримала команда на чолі з Christopher John Hawkey за дослідження, у якому було доведено, що ерадикація НР зменшує кровотечу з виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту внаслідок терапії аспірином [3]. Під час UEG Week 2022 були представлені результати дослідження HEAT (рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване): «Ерадикація НР для первинної профілактики кровотечі із пептичної виразки у літніх пацієнтів, яким призначають аспірин з метою профілактики» [4]. Дослідження HEAT оцінювало, чи впливає ерадикація НР на зменшення випадків кровотеч із виразки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в результаті терапії аспірином. У дослідження були включені пацієнти старші за 60 років, які отримували аспірин у дозі ≤ 325 мг на добу протягом щонайменше 4 місяців; ті пацієнти, хто отримував інгібітори протонної помпи (ІПП), антагоністи H₂-рецепторів або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), були виключені із дослідження. Первинною кінцевою точкою

цього випробування була госпіталізація через певну або ймовірну виразкову кровотечу. Було зазначено, що ерадикація НР захищає від аспірин-асоційованої виразкової кровотечі, але це може не підтримуватися в довгостроковій перспективі.

Щороку UEG нагороджує премією в науці за дослідження, щоб відзначити досягнення у фундаментальних, клінічних дослідженнях, які мали або матимуть вирішальний вплив на стан органів травлення. Цього року на UEG Week 2022 професор Neil Henderson був нагороджений за його винятковий проект «Використання інтегрованих підходів одноклітинної геноміки та просторової транскриптоміки для визначення ключових терапевтичних мішеней, що сприяють прогресуванню неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у людини».

Захоплююче й нове бачення професора Neil Henderson зосереджено на розкритті складності того, як численні лінії клітин, що населяють фіброзну нішу НАСГ, взаємодіють, регулюючи та стимулюючи прогресування фіброзу печінки людини. Професор Neil Henderson має на меті дослідити динамічний клітинний склад фіброзної ніші печінки людини під час прогресування індукованого НАСГ фіброзу та визначити, чи змінюються відповідні терапевтичні цілі залежно від стадії фіброзу.

Премію за кращі тези було вручено Severine Vermeire (Університетська лікарня Левена) за роботу «Підтримуюча терапія упадацитинібом більш ефективна, ніж плацебо, у пацієнтів з виразковим колітом (ВК)» [3]. Дослідження U-ACHIEVE Maintenance — багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване для оцінки ефективності та безпеки підтримувальної терапії упадацитинібом у пацієнтів

Фото 3

Професор Neil Henderson отримує нагороду та € 100,000 у номінації Наукова премія UEG 2022



Фото 4

Johannes R. Björk представляє результати дослідження вивчення мікробіому кишечника у відповідь на інгібітори імунної контрольної точки

**Фото 5**

Авторки дослідження Олена Барабанчик та Ірина Бірюченко представляють роботу «Екзокринна недостатність підшлункової залози у пацієнтів з легким та середньої важкості COVID-19 інфекції» на UEG Week 2022



із ВК [5]. Остаточні результати 52-тижневого дослідження 3-ї фази U-ACHIEVE Maintenance показують, що упадацитиніб, пероральний селективний і оборотний інгібітор Янус-кінази, у дозах 15 і 30 мг був більш ефективним, ніж плацебо, з точки зору клінічної ремісії на 52-му тижні для пацієнтів із помірним або важким активним ВК. У пацієнтів із ВК, які відповіли на індукційну терапію, обидві дози упадацитинібу були значно ефективнішими, ніж плацебо, як підтримувальна терапія як для первинної кінцевої точки клінічної ремісії, так і для вторинних кінцевих точок, включаючи ендоскопічне покращення та ремісію.

Ще одна робота, яка була удостоєна відзнаки дослідження Johannes R. Björk (Університетський

медичний центр Гронінгена), присвячена тривалим змінам мікробіому кишечника у відповідь на інгібітори імунної контрольної точки (ІКТ) [3].

Дослідження Predicting Response to Immunotherapy for Melanoma with gut Microbiome and Metabolomics (PRIMM) вивчало зміни мікробіому кишечника під час лікування ІКТ. Тривалі зміни мікробіому кишечника пацієнтів із прогресуючим раком можуть дати уявлення про фармакомікробіомічні взаємодії, пов'язані з підвищенням успіху використання ІКТ. Наприклад, найбільш вагому діагностичну цінність мають такі види бактерій, як *Ruminococcus lactaris* і *Klebsiella pneumonia*, що продемонстрували значну різницю між наявною відповіддю на терапію ІКТ та за її відсутності. У рамках дослідження PRIMM дослідники проаналізували мікробіом кишківника 175 пацієнтів із прогресуючою формою меланоми, яким проводили ІКТ в онкологічних центрах Великої Британії та Нідерландів. Метагеномне секвенування мікробіому проводилося на зразках калу до та під час лікування, вивчалась кореляція з успіхом лікування протягом 12-місячної виживаності без прогресування. Дослідники використовували регресійну модель із взаємодіями вищого порядку, щоб оцінити зміни видів бактерій і метаболічних шляхів, а також розмежувати тривалий вплив цих факторів. Також було проаналізовано пацієнтів із попереднім прийомом антибіотиків або ІПП і пацієнтів, у яких спостерігалися побічні реакції, пов'язані з імунітетом, наприклад коліт. Результати підтвердили, що мікробні біомаркери, виявлені на початковому рівні (наприклад, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium longum*), збільшувалися під час лікування, причому ці результати часто спотворювалися характеристиками лікування, такими як використання ІПП або схем ІКТ. Порівняно з пацієнтами, які не відповіли на ІКТ, дослідники виявили вищу та зростаючу кількість *Lachnospiraceae* (*Lachnospira pectinoschiza*, *Butyrivibrio crossotus*, *Roseburia* sp. CAG 309) та *Actinomycetaceae* (*Actinomyces massiliensis*, *A. odontolyticus* і *A. sp. ICM47*), у тих, хто відповів на монотерапію ІКТ, спостерігалася більша та зростаюча кількість *B. dorei*, *B. Finegoldii*, *B. ovatus*. Як підкреслив у презентації Johannes R. Björk, ці результати вказують на те, що для підвищення ефективності лікування розробка таких втручань на основі мікробіому не повинна покладатися виключно на базові прогностичні біомаркери. Цей аналіз також визначив види біомаркерів, які клініцисти можуть використовувати для моніторингу пацієнтів під час курсу

імунотерапії та для оцінки розвитку коліту після початку лікування [6].

Співробітниками кафедри внутрішньої медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету під керівництвом професора В.І. Бульди була представлена робота «Екзокринна недостатність підшлункової залози у пацієнтів з легким та середньої важкості COVID-19 інфекції» [7].

Метою дослідження було оцінити екзокринну функцію підшлункової залози в пацієнтів, які перенесли COVID-19 легкого або середнього ступеня тяжкості. В аналіз було включено 68 дорослих пацієнтів (18-46 років, чоловіки — 31). У більшості випадків пацієнти скаржилися на біль у верхній частині живота, диспепсичні явища, здуття та зміни стільця (5-6-й тип за Бристольською шкалою), які виникли вперше після COVID-19. Отримані результати вказують

на те, що в пацієнтів, які мали легкі симптоми COVID-19 або в яких були відсутні симптоми інфекції, виявлено екзокринну недостатність підшлункової залози різного ступеня важкості від помірної до тяжкої, що свідчить про ризик розвитку довгострокових ускладнень підшлункової залози після перенесеної інфекції COVID-19.

Наступний конгрес планується до проведення 14-17 жовтня 2023 р. у місті Копенгаген. Маємо надію, що знову зможемо представляти нашу Україну на гастроентерологічній світовій арені. А в наступних оглядах світових конгресів та конференцій ми торкнемось питань гепатології. Що нового було досягнуто в галузі та які нові тенденції на нас чекають за матеріалами конгресів UEG Week 2022 і міжнародного конгресу European Association of Study of the Liver (EASL) 2022.

Список використаної літератури

1. Bolte L, et al. *Dietary Intake Influences the Response to Cancer Immunotherapy. Presented at UEG Week 2022: 9 October 2022; Vienna, Austria.*
2. Malfertheiner, P. et al. *Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut, gutjnl-2022-327745. 8 Aug. 2022, doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.*
3. *UEG Week 2022 Oral Presentations. United European Gastroenterol J. 10:9-184. https://doi.org/10.1002/ueg2.12293*
4. Hawkey, Chris et al. *Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2022;400:1597-1606. doi:10.1016/S0140-6736(22)01843-8.*
5. Ghosh, Subrata et al. *Upadacitinib Treatment Improves Symptoms of Bowel Urgency and Abdominal Pain, and Correlates With Quality of Life Improvements in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's & colitis. 2021;15(12):2022-2030. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab099.*
6. Björk JR et al. *Longitudinal changes in the gut microbiome in response to immune checkpoint blockade. UEG Week 2022 Oral Presentations. United European Gastroenterol J. 10:38.*
7. Biriuchenko I, Barabanchyk O, Korendovych V, Bulda V, Korendovych N. *Exocrine pancreatic function in patients after mild or moderate COVID-19 disease. United European Gastroenterology Journal. 2022;10(8):979.*

Для цитування: Барабанчик О, Бірюченко І. 30-й Об'єднаний гастроентерологічний тиждень — UEG Week 2022: що нового та перспективи подальших досліджень у галузі. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького.* 2022;3(4):69-74. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.69.

Адреса для листування: Барабанчик Олена Володимирівна, alenabarabanchyk@gmail.com; Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, Київ, Україна, 01601.

Відомості про авторів: Барабанчик Олена Володимирівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. ORCID: 0000-0003-2670-8448; Бірюченко Ірина Володимирівна, канд. мед. наук, асистентка кафедри внутрішньої медицини Національного

медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Особистий внесок: Барабанчик О.В. — написання статті, збір інформації; Бірюченко І.В. — збір матеріалів, підготовка статті до друку.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках самофінансування.
Декларація з етики: Автор задекларувала відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Проходження статті: Надійшла до редакції 29.11.2022 року; перероблена 14.12.2022 року; прийнята до друку 15.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

For citation: Barabanchyk O, Biriuchenko I. 30th United Gastroenterology Week — UEG Week 2022: what's new and prospects for further research in the field. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnitsky* 2022;3(4):69-74. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.69.

Correspondence address: Barabanchyk Olena, alenabarabanchyk@gmail.com; Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska street, 64/13, Ukraine, 01601.

Information about the authors: Barabanchyk Olena Volodymyrivna, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv. ORCID: 0000-0003-2670-8448; Biryuchenko Iryna Volodymyrivna, MD, PhD, Assistant of Professor Department of Internal Medicine, Bogomolets

National Medical University.

Personal contribution: Barabanchyk OV — writing an article, analytical review of the information; Biryuchenko IV — analysis of information, preparation of the article for publication.

Funding: The article was prepared in the framework of self-financing.

Declaration of Ethics: The author declare that there is no conflict of interest or financial obligations.

Article: Received 29 November 2022; revised on 14 December 2022; accepted 15 December 2022; published 29 December 2022.

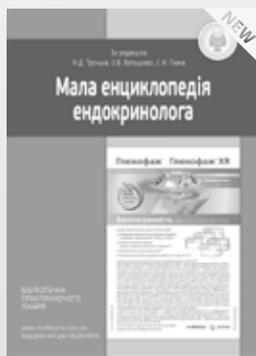
<https://medknyha.com.ua>

GO

За ред. М.Д. Тронька, О.В. Большовой, С.М. Ткача

**Мала енциклопедія ендокринолога.
Основні нозології та синдроми****Навчальний посібник**

У виданні представлені сучасні відомості, переважно прикладного характеру, щодо ендокринних захворювань як найбільш поширених (цукровий діабет, ожиріння, патологія щитоподібної залози), так і орфанних з урахуванням особливостей клінічного перебігу та лікування у віковому аспекті. Матеріал містить новітні наукові дані, актуальні міжнародні рекомендації з діагностики та лікування захворювань залоз внутрішньої секреції з останніми досягненнями фармакології. Для швидкої орієнтації читачів у книзі використано енциклопедичну форму викладу. Для зручності сприйняття окремо виділені численні ендокринні синдроми. Практична направленість та стислість енциклопедичного видання обмежували поглиблене висвітлення теоретичних проблем ендокринних патологій.



І.П. Катеренчук

**Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень.
Частина 4. Пульмонологія.****Навчальний посібник**

У навчальному посібнику наведено діагностичні значення й клінічне тлумачення лабораторних показників у пульмонологічній практиці, у т. ч. при діагностиці грипу, ГРВІ, коронавірусної інфекції (COVID-19), у сучасних умовах клініки та лікарями первинної медико-санітарної допомоги.



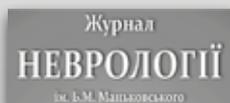
Посібник-довідник буде корисним не лише для студентів старших курсів і лікарів-інтернів, він також стане в пригоді сімейним лікарям, лікарям-інтерністам, практикуючим лікарям інших спеціальностей, а також усім тим, хто цікавиться питаннями визначення лабораторних показників на практиці.

Гематологічні захворювання в клінічній практиці. Бульда В.І., Родіонова І.О., Дземан Н.А.	NEW
Практична психосоматика: тривога. Навчальний посібник. За заг. ред. О.О. Чабана, О.О. Хаустової.	NEW
Мала енциклопедія ендокринолога. Основні нозології та синдроми. За редакцією М.Д. Тронька, О.В. Большовой, С.М. Ткача	NEW
Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Частина 4. Пульмонологія. Катеренчук І.П.	NEW
Нейростоматологія. Навчальний посібник для студентів стома-тологічних факультетів. За редакцією Гриб В.А.	NEW
Лабораторна діагностика, діагностичні тести в ендокринології. Власенко М.В., Біляєва К.С., Паламарчук А.В. та ін.	NEW
Практична психосоматика: депресія. За заг. ред. О.С. Чабана, О.О. Хаустової.	NEW
Довідник з клінічної ендокринології. За ред. Тронька М.Д., Большовой О.В.	
Основи діагностики та лікування захворювань суглобів. Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О.	

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!**

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Ендокринологія»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
 - «ТЕРАПЕВТИКА» імені професора М.М. Бережницького
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.





Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.Л. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2023:

– 21-24 лютого	м. Київ
– 18-22 квітня	м. Ужгород
– 14-16 червня	м. Вінниця
– 07-10 вересня	м. Львів
– 01-04 листопада	м. Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endschool@ukr.net



* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані

Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід. та військової ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів