

# ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛОКАР



ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 89839

## АНКСІОМЕДІН®

НАТУРАЛЬНИЙ ПРОТИТРИВОЖНИЙ ЗАСІБ



- МАЄ ВИРАЖЕНУ АНКсіОЛІТИЧНУ ДІЮ
- ЗМЕНШУЄ ТРИВОГУ ЗГІДНО МІЖНАРОДНИМ ШКАЛАМ ОПИТУВАННЯ
- ПОЛЕГШУЄ ПРОЯВИ СОМАТИЗАЦІЇ

**Склад:** 1 капсула містить: активні інгредієнти: екстракт ашвагандхи (*Withania somnifera*) – 125 мг, L-тіанін (L-theanine) – 100 мг, екстракт пасіфлори (*Passiflora incarnata*) – 50 мг.

**АНКСІОМЕДІН®** рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження та амінокислот для зменшення проявів тривоги, неспокою, внутрішнього напруження, роздратованості. Має нейропротекторні, адаптогенні та м'які протитривожні властивості.

ВИГОТОВЛЕНО З ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (EUSA, Франція) відповідно до міжнародних стандартів ISO/НАССР



ТОВ Нутрїмед ▪ вул. Предславинська, 43/2 ▪ 03150 Київ ▪ Україна  
Тел. (044) 454-01-01 ▪ [info@nutrimed.ua](mailto:info@nutrimed.ua) ▪ [www.nutrimed.ua](http://www.nutrimed.ua)

Додаток дієтичний. Не є лікарським засобом.

Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

Висновок Державної санітарної епідеміологічної експертизи № 602-123-20-2/34973 від 08.08.2018 р.



ФІТОФАРМАЦЕВТИЧНА  
КОМПАНІЯ

## ВІЙНА: ТРИВОЖНІСТЬ

Розуміння тривожного стану  
в ситуації гуманітарної  
катастрофи

## ПАНДЕМІЯ COVID-19

Міждисциплінарний  
дискурс  
пандемії COVID-19

## КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

Образцов В.П.  
Про ентероптоз



№1, 2022

# ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

**THE PRACTITIONER**

Спеціалізоване видання для медичних  
та фармацевтичних працівників

# ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

ТОМ 11, № 1 (39), 2022

Заснований у 2012 році

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Реєстраційне свідоцтво  
серія КВ № 18599-7399 Р  
від 18.01.2012 р.

Усі права стосовно опублікованих статей залишаються за редакцією. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори. Передрук можливий із посиланням на джерело. 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. До друкування приймаються рецензовані наукові матеріали, які відповідають вимогам до публікації у виданні.

Підписано до друку 20.04.2022 р.  
Формат 60x84 1/8. Друк офсетний.  
Папір крейдяний. Наклад 13100 прим.

Видається за наукового сприяння  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

Рекомендовано до друку Вченою радою  
факультету післядипломної освіти  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,  
протокол № 06-07/04 від 19.04.2022 р.

## Адреса редакції:

Кафедра сімейної медицини факультету  
післядипломної освіти, Львів,  
вул. Миколайчука, 9, тел: +380632314833  
E-mail: Kaf\_familymed\_FPGE@meduniv.lviv.ua

## Видавець:

ТОВ «Видавничий дім Медкнига»  
вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124

Адреса для листування:  
а/с-18, м. Київ-108, 04108  
zdovado@ukr.net

Тел.: (044) 587-81-07

Керівник проекту

О.П. Влас  
(066) 785-11-56

Керівник відділу маркетингу

П.А. Сивківський  
(066) 173-75-79

Випусковий редактор

Є.О. Скіндер  
(093) 701-22-93

Відділ передплати

Т.О. Деркач  
(093) 827-54-57

Верстка та дизайн

В.В. Макарович

[www.plr.com.ua](http://www.plr.com.ua)

[www.medknyha.com.ua](http://www.medknyha.com.ua)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

професор Соломенчук Т.М.

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

професор Катеренчук І.П.

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Більченко О.В.

Волошина О.Б.

Дземан М.І.

Долженко М.М.

Жарінов О.Й.

Жебель В.М.

Журавльова Л.В.

Зіменковський А.Б.

Іванов В.П.

Кісельова М.М.

Кузик Ю.І.

Максимюк Г.В.

Паєнок А.В.

Пирогова В.І.

Радченко О.М.

Рахман Л.В.

Сиволап В.В.

Січкорізі О.Є.

Скибчик В.А.

Склярів Є.Я.

Сторожук Б.Г.

Відповідальні секретарі — Заремба О.В.,  
Копчак Л.М.

## РЕДАКЦІЙНА РАДА

Дегенгардт Фрідріх  
(Friedrich Degenhardt),  
Федеративна

Республіка Німеччина

Кухаж Еугеніуш

Йозеф (Eugeniusz Józef  
Kucharz), Катовіце,

Республіка Польща

Марек Григер (Marek

Grygier), Познань,

Республіка Польща

Мацей Лесяк (Maciej

Lesiak), Познань,

Республіка Польща

Мусял Яцек (Jacek  
Musiał), Краків,  
Республіка Польща

Хоростовська-

Винімка Йоанна

(Joanna Chorostowska-  
Wynimko), Варшава,

Республіка Польща

Шигула-Юркевіч

Божена (Szyguła-

Jurkiewicz Bożena),

Катовіце, Республіка

Польща

Журнал індексується  
в наукометричних базах

INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL

Google  
Scholar

## ВІЙНА: ТРИВОЖНІСТЬ

*Рахман Л.В., Плевачук О.Ю., Шпильовий Я.В., Дзись М.О.*

Розуміння тривожного стану в ситуації гуманітарної катастрофи ..... 5

## ПАНДЕМІЯ COVID-19

*Дзедман М.І.*

Міждисциплінарний дискурс пандемії COVID-19 ..... 11

*Катеренчук І.П.*

Огляд основних положень рекомендацій Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 (2021). Частина 2: Лікування та подальші спостереження..... 17

## АКЦЕНТОВАНА ТЕМА: КАРДІОЛОГІЯ

*Скибчик В.А., Соломенчук Т.М.*

Огляд оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів із кардіоваскулярної профілактики (2021) ..... 26

*Мельник Ю.П., Ігнацевич М.П., Скибчик В.А.*

Особливості стенокардії в пацієнтів без обструктивного ураження коронарних артерій.... 46

*Соломенчук Т.М., Рак Н.О., Заремба-Федчишин О.В., Заремба О.В.*

Оцінка ризику виникнення артеріальної гіпертензії в осіб із дисплазією сполучної тканини ..... 53

*Соломенчук Т.М., Луцька В.Л.*

Динаміка фізичної активності в кардіореабілітаційних пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому залежно від статусу курця..... 60

*Скибчик О.В.*

Етіологічні й патогенетичні аспекти взаємозв'язку генералізованого пародонтиту та ішемічної хвороби серця (огляд літератури та власні дані) ..... 65

## АКУШЕРСТВО

*Микитенко Д.О., Микитенко Н.М., Садовська М.С., Томяк М.В., Фесай О.А.*

Плацентарний мозаїцизм: повна дискордантність плаценти і плода (клінічний випадок) . 70

## КЛАСИКА МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ

*Образцов В.П.*

Про ентероптоз ..... 74

**МЕДИЧНІ ПОДІЇ**..... 79

# TABLE OF CONTENTS

## WAR: ANXIETY

*Rakhman L.V., Plevachuk O.Yu., Shpylovyi I.V., Dzis M.O.*

Understanding of anxiety states in the situation of a humanitarian catastrophe ..... 5

## COVID-19 PANDEMIC

*Dzeman M.I.*

Interdisciplinary discourse on COVID-19 ..... 11

*Katerenchuk I.P.*

Recommendations of the European Society of Cardiologists for diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic. Part 2: Ways of treatment, treatment and follow-up ..... 17

## ACCENTED TOPIC: CARDIOLOGY

*Skybchuk V.A., Solomenchuk T.M.*

Overview of the updated recommendations of the European Society of Cardiology on cardiovascular prevention (2021) ..... 26

*Melen Y.P., Ihnatsevych M.P., Skybchuk V.A.*

Features of angina pectoris in patients without obstructive coronary artery disease ..... 46

*Solomenchuk T.M., Rak N.O., Zarembo-Fedchyshyn O.V., Zarembo O.V.*

Risk assessment of hypertension in persons with connective tissue dysplasia ..... 53

*Solomenchuk T.M., Lutska V.L.*

Physical activity dynamics in cardiac rehabilitation patients with a history of acute coronary syndrome depending on smoking factor ..... 60

*Skybchuk O.V.*

Etiological and pathogenetic aspects of the relationship between generalized periodontitis and coronary artery disease (literature review and own data) ..... 65

## OBSTETRICS

*Mykytenko D.O., Mykytenko N.M., Sadovska M.S., Tomiak M.V., Fesai O.A.*

Placental mosaicism: complete discordance between the placenta and the fetus (clinical case record) ..... 70

## CLASSICAL METHODS FOR THE DISEASE DIAGNOSIS

*Obraztsov V.P.*

About enteroptosis ..... 74

**MEDICAL EVENTS** ..... 79

Л.В. Рахман, О.Ю. Плевачук,  
Я.В. Шпильовий, М.О. Дзісь

Львівський національний медичний  
університет імені Данила  
Галицького

## РОЗУМІННЯ ТРИВОЖНОГО СТАНУ В СИТУАЦІЇ ГУМАНІТАРНОЇ КАТАСТРОФИ

**Резюме.** Ситуація розгортання російської агресії на території України набула масштабів надзвичайної гуманітарної катастрофи з масивним травматичним впливом на широкі верстви населення, включаючи військових, їхні родини та цивільне населення. Стресові чинники є множинними, реакції на стресову ситуацію можуть бути різноманітними як за змістовним наповненням, так і за траєкторією розвитку. У роботі розглянуто стан тривоги як нормальну емоційну реакцію на травматичний досвід, проаналізовано структуру й динаміку проявів тривоги, наведено дані щодо способів та технік опанування тривоги. Також тривога може трансформуватися в патологічний стан у структурі власне тривожних розладів або спостерігатися як симптом іншої психіатричної патології. Наведено дані щодо критеріїв патологічної тривоги, сучасні методи терапії тривожних станів.

**Ключові слова:** гуманітарна катастрофа, стрес, тривога, техніки опанування, методи лікування.

Ситуація російсько-української війни та гаряча її фаза має багатовимірне значення й екзистенційну сутність за означенням багатьох аналітиків. Так, у доповіді Українського інституту майбутнього «Україна 2022. Як не втратити свій шанс стати сильною державою» від 22.04.2022 року визначені складові надзвичайної гуманітарної катастрофи. Масові вбивства, нелюдські безчинства, мародерства, зруйновані міста, села, історичні пам'ятки та національні символи, скалічені долі тисяч людей російськими окупантами — це трагедія кожного українця. Безсумнівно, ця війна залишить відбиток не лише в нашій колективній національній пам'яті, а й вплине на розвиток усього цивілізованого світу [1]. Світоглядно даний період буде опрацьовуватися багатьма поколіннями як українських, так і світових експертів на різних рівнях, включаючи медичний аспект, і передусім психічний. Факторами, які значною мірою змінюють психічне функціонування людей у ситуаціях гуманітарних катастроф, є зміни або ж руйнування суспільної свідомості, відсутність можливостей (ресурсів) подолати зовнішній стресовий стимул, зміна життєвих орієнтирів і стереотипів із формуванням макро- та мікросоціальних кризових ситуацій. До груп ризику соціально-стресових впливів належать як безпосередньо військові, так і їхні родичі й широкі верстви цивільного населення, незалежно від перебування в зоні бойових дій [2]. Війна, що, по суті, є надзвичайною гуманітарною катастрофою, викликає в психічному функціонуванні різноманітні реакції. Спектр їх доволі широкий: від соціального напруження та

порушень психосоціальної адаптації до розвитку клінічно окреслених форм патології. Серед усіх цих проявів домінуючою є тривога, яка виникає в переважній кількості випадків в осіб, що перебувають у ситуації надзвичайної гуманітарної катастрофи [3].

Визначення поняття травми й травматичного досвіду є не завжди однозначними. Переживання травматичного спектра охоплюють континуум від легкої та помірної тривожності, яка може незначно впливати на щоденне функціонування, до важких психотичних станів, які потребують тривалого лікування. Серед основних видів травм, які спричиняють порушення у сфері психічного здоров'я, фахівці виокремлюють сексуальне й фізичне скривдження дітей, масове міжособистісне насильство, пожежі та опіки, масштабні транспортні аварії й дорожньо-транспортні пригоди, згвалтування та сексуальне насильство, катування, участь у бойових діях, переживання загрозливих для життя подій медичного характеру, катувань, ситуації, у яких люди стають свідками вбивств і самогубств тощо [4]. Аналогічно, як лікарі стикаються з поняттям політравми у хірургічній практиці, так і психологічна травма може бути множинною. Упродовж воєнного періоду ми маємо окремі статистичні дані, які стосуються вимушеного переселення всередині країни, а також дані щодо людей, які виїхали за межі України. Однак слід зауважити, що ці дані щодо внутрішнього переміщення дуже приблизні, оскільки деякі люди мігрують досі з одного регіону в інший, шукаючи краще житло та роботу. Проте статистичних даних, які вказували

© Л.В. Рахман, О.Ю. Плевачук, Я.В. Шпильовий, М.О. Дзісь

б на поширеність травматичного досвіду чи типи конкретних травматичних реакцій, наразі ми не маємо, оскільки період воєнних дій триває недовго з перспективи проведення досліджень. Саме тому спроби передбачити та визначити напрямки розвитку посттравматичних станів, з якими доведеться працювати фахівцям медичної сфери, можливі лише на підставі попереднього досвіду досліджень, які проводилися серед внутрішньо переміщених осіб унаслідок початку воєнних дій на території України з 2014 року. Результати одного з досліджень показали, що поширеність посттравматичного стресового розладу серед таких осіб становила 32%, депресії — 22%, порушень тривожного спектра — 17%. Також було визначено, що 74% респондентів, які потребували психіатричної допомоги, не отримували її впродовж 12 місяців [5]. Інше масштабне дослідження показало, що у 20,2% внутрішньо переміщених осіб фіксувався помірний чи важкий рівень тривоги, у 25% виявлялася депресія, а в 16% поєднувалися тривожні та депресивні прояви [6]. Враховуючи ці дані, ми можемо говорити про потенційну травму, яка може розвинути ще щонайменше у 25% внутрішньо переміщених осіб. Проте потенційні наслідки травми в суспільстві, очевидно, будуть набагато більшими.

Тривога, яка розвивається внаслідок травматичних чинників, які діють в умовах військового стану, є природною й закономірною реакцією. Вона допомагає вчасно реагувати на небезпеку та захистити себе і своїх близьких. Види реакції на загрозову ситуацію, які визначаються поведінковими патернами — «втікати», «завмирати» чи «нападати», є фізіологічно зумовленими та допомагають вижити в ситуації небезпеки. Власне, реальність небезпечного чинника, його інтенсивність і тривалість дії, а також особистісні детермінанти особи, яка його переживає, може визначати також тип та пролонгованість цих реакцій. Науково доведено, що ризик виникнення посттравматичних розладів розвиватиметься далеко не в усіх людей, що пережили психотравмуючу подію. Ризик розвитку таких станів, за різними науковими даними, не перевищуватиме 20-25% [7]. Проте ризик розвитку інших психічних порушень, а саме депресивних та тривожних розладів, залежностей, розладів адаптації, зростатиме, якщо дія небезпечних чинників триватиме довгий час.

Відмінності в способі переживання травми внаслідок війни в Україні можуть визначатися кількома важливими, на нашу думку, факторами, одним з яких є характер бойових дій на різних територіях країни. В одних регіонах це активні бойові дії, які вписуються в певною мірою «лінійне» розуміння війни як лінії фронту, яка пере-сувається з одного місця до іншого. Це «видима»

загроза, яка існує тут і зараз. Однак в інших регіонах відбуваються ракетні обстріли міст, де немає бойових дій. Це створює відчуття постійно існуючої «невидимої» загрози, яку неможливо передбачити та від якої неможливо захиститися. Тривала дія такого тригера формує ґрунт для виникнення розладів тривожного спектра, а саме панічних атак і станів, що супроводжуються генералізованою тривогою, постійним «очікуванням на катастрофу», а також тривалими порушеннями сну та циркадних ритмів загалом, оскільки повітряні тривоги часто оголошуються саме вночі.

Також слід виділити окремі вразливі групи населення, серед яких діти й підлітки, що стали свідками бомбардувань, загибелі рідних, зокрема батьків, а також опинилися зовсім самотні, без опіки, і у зв'язку із цим також спостерігаються тривожні стани та розлади адаптації. Серед вразливих груп населення також люди старшого віку, які через стан соматичного здоров'я не можуть покинути території воєнних дій. Зі свідчень лікарів, які працюють у цих зонах, у людей старшого віку спостерігаються депресивні реакції на стресову ситуацію. Слід виокремити також групи волонтерів, які численні й активно працюють по всій Україні. Зараз спостерігається «синдром емоційного вигорання» серед волонтерів. Також не слід забувати за пацієнтів, які хворіють на важкі психічні захворювання багато років. Це пацієнти із шизофренією, біполярним афективним розладом тощо. На тлі стресової ситуації спостерігаються епізоди загострення та необхідність у госпіталізації. Будинки підтриманого проживання (інтернати), у яких проживають люди з важкими психічними захворюваннями, також евакуйовані в західні регіони України. Така ситуація посилює навантаження на стаціонарні установи профільного й непрофільного характеру та знову ж таки потребує від спеціалістів-медиків уважного ставлення до проблем психіки в даній категорії пацієнтів [8].

Тривога є до певної міри нормальною та психологічно адекватною емоцією в небезпечній ситуації. Людина при цьому відчуває внутрішній неспокій, переповнення думками про наближення чогось неприємного, поєднання із страхом, на тілесному рівні — пришвидшене дихання та серцебиття, дискомфортні відчуття в тілі (за грудниною, у спині, животі, кінцівках). Тривога є комбінуванням таких емоцій, як страх, сум, сором, провина [9]. Водночас тривога не є стабільним станом, а розвивається за певними закономірностями. Цей феномен логічно розглядати як послідовність когнітивних, афективних і поведінкових реакцій, що актуалізуються в результаті впливу на людину стресових чинників. При цьому стресові подразники можуть мати як зовнішній характер, так і бути зумовленими

деякими внутрішніми чинниками, що інтерпретується суб'єктом як небезпечні або загрозливі. Когнітивна оцінка небезпеки, таким чином, актуалізує стан тривоги або зростання рівня інтенсивності цього стану. Отже, стан тривоги можна включити в структуру загального процесу тривоги, який складається з таких компонентів, що розгортаються в певному часовому проміжку: стрес — сприйняття загрози — стан тривоги [10]. Якщо ж ресурсність у подоланні або уникненні стресу є недостатньою, включаються механізми психологічного захисту, функція яких полягає в зменшенні переживання тривоги. Основне завдання цих механізмів — трансформація сприйняття стимулу, який викликає тривогу. Таким чином, у такому разі стан тривоги передбачає таку послідовність етапів: стан тривоги — когнітивна переоцінка — використання наявних ресурсів або психологічного захисту [11, 12].

Роль тривоги як індикатора небезпеки є відповідною та в кінцевому результаті визначальною щодо пошуку загрози й стимуляції захисних механізмів в організмі. Слід також відмітити, що сигнальна функція тривоги поширюється далеко за межі реальної ситуації та враховує досвід минулого індивіда, а також працює відповідно до його уявлень про майбутнє [13]. Напруження механізмів психологічної адаптації як результат тривожної реакції відіграє також мотиваційну роль, що спонукає до ефективного пристосування. Усі вищезазначені твердження відповідають основним постулатам теорії Ганса Сельє щодо регування організму на стресову ситуацію. Вчений зазначав, що під дією стресового фактора в організмі відбуваються зміни у вигляді трьох послідовних стадій: тривоги, опору й виснаження [14]. Саме від запуску та динаміки першої стадії, стадії тривоги, залежить можливість адекватної психологічної адаптації й проходження реакції психіки людини по траєкторії збереження нормального психічного функціонування та ефективного вирішення актуальних життєвих проблем [15, 16]. При цьому змінюються психічні функції: активуються психічні процеси, уся увага концентрується на подразнику, виявляється підвищений особистісний контроль ситуації, запускаються системи психологічного захисту та допінг-стратегії. Поняття копінгу (від англійського слова «соре» — «перебороти», «впоратися», «подолати») розуміється як когнітивні, емоційні та поведінкові зусилля, спрямовані на подолання труднощів у стресовій ситуації. При цьому слід зазначити, що кожна зі складових має своє певне «навантаження». Так, когнітивні зусилля особи скеровано на аналіз проблеми, складання можливого плану дій, пошук альтернативних варіантів виходу із ситуації тощо. За допомогою емоційних зусиль людина контролює свої переживання, шукатиме емоційну

підтримку в оточення. Поведінкові зусилля дають змогу особі досягти бажаного результату [17]. При розгляді ролі копінг-стратегій у забезпеченні психологічного здоров'я суттєвим є їх порівняння з механізмами психологічного захисту. У літературі зазначається, що основна відмінність між цими феноменами полягає в тому, що стратегії копінг-поведінки використовуються особистістю свідомо і можуть змінюватися залежно від обставин, а механізми психологічного захисту не усвідомлюються і в разі їх закріплення стають дезадаптивними [18]. Маркерами ефективного копінгу є стабільне виконання завдань, контроль емоційного стану, реалістичне уявлення про себе та інших, здатність зберігати позитивну самооцінку, здатність підтримувати «винагороджуючі» міжособистісні контакти, перемикатися та відволікатися [19, 20].

У разі дії на людину значного травмуючого чинника необхідним є застосування превентивних методів щодо розвитку патологічних станів у коротко- та довгостроковий період. Із цією метою добре зарекомендували себе техніки самопомоги, які повинен опанувати кожен. Серед загальних рекомендацій слід відмітити: встановлення й дотримання режиму дня, підтримка розумової та фізичної активності, практика вдячності, помічати й обмежувати тригери тривоги, спиратися на достовірні джерела новин [21]. Фахівці Міжнародного інституту зцілення травм, Ізраїль, розробили 5-крокову модель допомоги в критичних ситуаціях:

Крок 1. Обійми метелика: схрестити руки на грудях і покласти долоні на плечі. Поплескати 25-30 разів долонями по плечах. Подихати спокійно. Повторити 2-3 рази вправу.

Крок 2. Основне заземлення. Міцно поставити ноги на землі, аби відчуті її опору. Озирнутися навколо та назвати по 10 різних предметів одного кольору, потім однієї форми, після цього однакової фактури. Мета: відновити орієнтацію в просторі та когнітивні функції.

Крок 3. Заспокоєння й регуляція. Покласти одну руку на груди, а другу — на живіт. Стежити за своїм диханням. Мета: стабілізація дихання і заспокоєння.

Крок 4. Заспокоєння. Сконцентруватися поступово на кожному своєму відчутті в тілі. Не поспішати, повністю усвідомити одне відчуття і потім переходити на інше. Поступово стабілізується дихання. З'явиться полегшення у вигляді глибокого дихання, позіхання, поколювання, тепло, відчуття «мурашок», сміх, плач.

Крок 5. Ресурси. Подумати про когось або щось приємне, що заспокоює та розслабляє чи зміцнює [22]. Часто люди після перенесеного травматичного досвіду можуть впоратися самотійно та не будуть потребувати спеціалізованої

допомоги, при цьому важливими моментами є підтримка рідних, можливість обговорити з близькими хвилюючі моменти, якомога швидше повернення до рутини, виділення часу для себе, наявність хобі, суспільне визнання жертви гуманітарної катастрофи. Випадки тривалості тривожного стану більше ніж 1 місяць або менше ніж 1 місяць із негативним впливом на якість життя людини потребують уваги фахівців.

Від моменту коли тривога як психологічний феномен починає впливати на якість життя людини, перешкоджаючи реалізації її як особистості на персональному та соціальному рівнях, вона переходить у ранг патологічної (дезадаптивної). Патологічна тривога не пов'язана з реальною загрозою і не адекватна значущості ситуації, характеризується сильною вираженістю та спричиняє важкі суб'єктивні переживання, призводить до зниження продуктивної діяльності і, як правило, залучає всі сфери життя людини. Водночас вона є одним із найпоширеніших психопатологічних симптомів у клініці різного рівня психічних захворювань: від м'яких підпорогових невротичних розладів до тяжкої психотичної патології [23]. У випадку військових дій на території незалежно від перебування особи в зоні бойових дій чи поза нею існують предриспонує чинники, які впливають на розвиток патологічної тривоги. Насамперед йдеться про характеристики травматичної події: інтенсивність, експозиція, поширеність, особистісна значущість, рівень жорстокості, ймовірність загрози життю, непередбачуваність, супутні життєві проблеми. Істотним предриспонує механізмом виступають особистісні характеристики: наявність травматичного досвіду в минулому, структура особистості та її психологічні особливості, властиві копінг-стратегії, психічні розлади в анамнезі, а також біологічні фактори. Безсумнівно, значущим є соціальне середовище — відсутність соціальної підтримки, дисфункціональна родинна взаємодія, соціальні умови загалом до виникнення травматичної події, доступність превентивних і терапевтичних програм [24].

При переживанні масивного травмуючого досвіду патологічна тривога або повністю вичерпує клінічну картину захворювання, або входить у структуру більш складних психопатологічних синдромів, надаючи їм своєрідного забарвлення, або виступає як підґрунтя, на якому формуються психопатологічні чи психосоматичні прояви [25]. Тривога — один із найпоширеніших проявів психічної патології і частий симптом при депресії, гострих галюцинаторно-маячних, органічних розладах, алкоголізмі та інших залежних розладах. Коли тривога й депресія супроводжують одна одну, йдеться про змішаний тривожно-депресивний розлад, проте якщо симптоми тривоги

та депресії стають однаково важкими — про коморбідний розлад [26].

Відповідно до МКХ-10 до власне тривожних розладів відносять такі нозології: генералізований тривожний розлад, панічний розлад, специфічні фобії, соціальний тривожний розлад, агорафобію, обсессивно-компульсивний розлад, посттравматичний стресовий розлад. Слід чітко зазначити, що відповідно до Закону України «Про психіатричну допомогу» встановлення діагнозу психічного розладу (рубрики F00–99 за МКХ-10) є виключною компетенцією лікаря-психіатра чи комісії лікарів-психіатрів [27]. Лікарі інших спеціальностей, які працюють із пацієнтами, що виявляють ознаки патологічної тривоги, повинні означити тривогу як симптом, встановити синдромальний діагноз (тривожний синдром або ж поєднаний з іншими проявами при рівнозначній інтенсивності та впливі на стан особи), скерувати на огляд до лікаря-психіатра, проводити заходи терапії відповідно до клінічних настанов та уніфікованих протоколів у випадку легкого або середньої важкості тривожного стану (встановлення синдромального діагнозу передбачає можливість призначення протитривожних засобів за синдромальним принципом), проводити лікування відповідно до рекомендацій та сумісно із лікарем-психіатром [28].

Досвід війни, масові порушення прав людини й вимушене або ж примусове переміщення осіб можуть мати глибокий вплив на те, як люди, які вижили, бачать світ. Цей вплив виходить далеко за межі конструкта безпосередньо посттравматичного стресового стану. Терапевтичні програми повинні включати комплекс когнітивних, поведінкових, міжособистісних і соціальних втручань, а в разі потреби залучати психофармакотерапевтичний метод [29]. Вибір інтервенції насамперед залежить від часу, що минув від моменту травматичної події. У перші дні фахівці радять надавати першу психологічну допомогу, метою якої є забезпечити невідкладні базові й конкретні потреби людини, налагодити контакт із рідними та слухати. Надалі, згідно з даними сучасних досліджень, можуть застосовуватися методи когнітивно-поведінкової терапії (КПТ та її різновид — травмофокусована КПТ), EMDR-терапія (Eye Movement Desensibilization and Reprocessing) — десенсибілізація та репроцесуалізація (опрацювання травми) рухом очей [30]. Беручи до уваги широкий спектр розладів, пов'язаних із психотравмою, можливість коморбідних розладів і високої ймовірності соціальні проблеми, напрацювання алгоритму терапії передбачає індивідуальний підхід із можливим залученням членів родини та соціальними інтервенціями. У довгостроковій перспективі можливе застосування інших методів психотерапії: раціональна психотерапія,

гештальт-терапія, психоосвітня робота з пацієнтом та його сім'єю, сімейна терапія, автотренінг, методи особистісного зростання, тренінг соціальних і комунікаційних навичок, терапія зайняттю [31-33].

З медикаментозних засобів при тривожному розладі призначають селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗСН); рівень відповіді на терапію даними препаратами коливається від 43 до 71% з оцінкою через 12 тижнів. Лікування СІЗЗС та СІЗЗСН має тривати щонайменше від 6 до 12 місяців. Фармакологічною альтернативою щодо СІЗЗС і СІЗЗСН можуть бути фенелзин, інгібітори моноаміноксидази або протиепілептичні препарати (габапентин та прегабалін). Сучасні дослідження й потужні інновації майбутнього включають персоналізовану терапію, засновану на клінічних характеристиках тривожного розладу, і фармакологічно доповнену психотерапію

з використанням ефективних ліків та інтерактивних пристроїв [34-37].

Повномасштабна війна, яку розпочала РФ проти України, є подією, яку прирівнюють до акту геноциду українського народу. Наслідком цієї війни є не лише комбінована та множинна травма, яку переживають і переживатимуть сотні тисяч людей, але й, можливо, поява нових видів та способів переживання травматичного досвіду, які стануть предметом досліджень фахівців у сфері психічного здоров'я впродовж наступних років і десятиліть. Масштабність впливу травми на населення нашої країни приводить до розуміння того, що кожен із фахівців сфери охорони здоров'я в певний момент своєї професійної діяльності змушений буде взаємодіяти з людьми, що пережили травматичний досвід, та надавати допомогу. Робота з травмою стане частиною професійного досвіду лікарів різних спеціальностей, соціальних і педагогічних працівників, що спонукає нас поглибити вже існуючі знання про травму та її наслідки для різних груп населення.

### Список використаної літератури

1. Довповідь Українського інституту майбутнього «Україна 2022. Як не втратити свій шанс стати сильною державою» від 22.04.2022 року. Режим доступу: <https://uifuture.org/publications/ukrayina-2022-yak-ne-vtratyty-svij-shans-staty-sylnoyu-derzhavoyu/>
2. Волошин, ПВ. Соціальний стрес та його медико-психологічні наслідки / ПВ Волошин, НО Марута. — С. 5-22. В моногр.: Соціально-стресові розлади (клініка, діагностика, профілактика) / ПВ Волошин [та ін.]; за ред. ПВ Волошина, НО Марути. Харків: Строчков Д.В., 2016:335.
3. Hassan, G, Ventevogel, P, Jefe-Bahloul, H, Barkil-Oteo, A, Kirmayer, L. Mental health and psychosocial wellbeing of Syrians affected by armed conflict. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2016;25(2):129-141.
4. Брієр Д, Скот К. Основи травмафокусованої терапії. Львів: Свічадо, 2015:448.
5. Roberts, B, Makhshvili, N, & Javakhishvili, J. Hidden burdens of conflict: Issues of mental health and access to services among internally displaced persons in Ukraine. 2017.
6. Kuznetsova, Irina, Mikheieva, Oksana, Catling, Jon, Round, John, & Babenko, Svitlana. The Mental Health of IDPs and the general population in Ukraine. Zenodo. 2019. Режим доступу: <https://doi.org/10.5281/zenodo.2585564>
7. Підкоритов, ВС. Особливості клініки, формування та комплексного лікування віддалених проявів посттравматичного стресового розладу / ВС Підкоритов, ЛФ Шестопалова, ЮС Бучок. — С. 209-229. В моногр.: Соціально-стресові розлади (клініка, діагностика, профілактика) / ПВ Волошин [та ін.]; за ред. ПВ Волошина, НО Марути. Харків: Строчков Д.В., 2016:335.
8. Плевачук ОЮ. Допомога у сфері психічного здоров'я для населення у період гуманітарної надзвичайної ситуації / ОЮ Плевачук, ОБ Сувало, ЛВ Рахман // Матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції «Філософсько-психологічні аспекти духовності сталого розвитку людства». Львів, 2022:170-172.
9. Галієва, ОМ. Диференціація понять «тривога» та «тривожність». *Психологія та соціальна робота*. 2019;24, 1(49):32-48.
10. Іванова, Т. Тривога як психологічний феномен. *Вісник Львівського університету. Серія психологічні науки*. 2020;6:72-78.
11. Spielberger, CD. Anxiety: Current Trends in Theory and Research. Elsevier. 2013:485.
12. Коць ЄМ. Феномен соціальної тривожності як наукова проблема / ЄМ Коць. *Психологічні перспективи*. 2017;29:27-35.
13. Schneiderman N, Ironson G, & Siegel SD. Stress and Health: Psychological, Behavioral, and Biological Determinants. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:607-628
14. Selye H. *Stress without distress*. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Co, 1974.
15. Pitman R, Rasmussen A, Koenen K, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, Milad MR, Liberzon I. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012 Nov 1;13(11):769-87.
16. Silove, D. The ADAPT model: a conceptual framework for mental health and psychosocial programming in post conflict settings. *Intervention*. 2013;11(3):237-248.
17. Олефір ВО. Взаємозв'язок життєстійкості, допінг-стратегій та психологічного благополуччя. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: Психологія*. 2011;981(47):168-172.
18. Карамушка, ЛМ, & Снігур, ЮС. Копінг-стратегії: сутність, підходи до класифікації, значення для психологічного здоров'я особистості та організації. *Актуальні проблеми психології: зб. наук. праць Інституту психології імені ГС Костюка НАПН України*. 2020;55(1):23-30.
19. Шабанова, ВІ. Копінг-поведінка і механізми подолання стресу. *Наукові студії із соціальної та політичної психології*. 2011;26:289-296.
20. Stanislawski, K. The coping circumplex model: an integrative model of the structure of coping with stress. *Frontiers in psychology*. 2019;10:694.
21. Whalley, M, & Kaur, H. *Living with worry and anxiety amidst global uncertainty*. Psychology Tools Limited. 2020. Режим доступу: <https://www.psychologytools.com>
22. 5 кроків, які допоможуть Вам впоратися з критичними ситуаціями, впоратися зі своїми почуттями та реакціями. *Повна версія*. Режим доступу: [https://emotionaid.com/wp-content/uploads/2022/04/EmotionAid\\_A4\\_Ukrainian.pdf](https://emotionaid.com/wp-content/uploads/2022/04/EmotionAid_A4_Ukrainian.pdf)

23. Марута НО. Стан психічного здоров'я населення та перспективи розвитку психіатричної допомоги в Україні / НО Марута. *Здоров'я України*. 2012;3(22):6-8.
24. Романчук, ОІ. Психотравма та спричинені нею розлади: прояви, наслідки й сучасні підходи до терапії. 2012. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://neuronews.com.ua/page/psihotravma>
25. Марута, НО, Панько, ТВ, Каленська, ГЮ, Федченко, ВЮ, & Денисенко, ММ. Патопсихологічні особливості тривоги у структурі невротичних розладів. *Медична психологія*. 2015;10(3):43-47.
26. Хаустова ОО. Психосоматичні маски тривоги / ОО Хаустова. *Український медичний часопис*. 2019;4(1):53-60.
27. Про психіатричну допомогу. Закон України від 22.02.2000 № 1489-III Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1489-14#Text>
28. Чабан ОС, Хаустова ОО. Психосоматична медицина (аспекти діагностики та лікування). К.: ДСГ Лтд, 2004:96.
29. NICE. National institute for health and clinical excellence (nice). *Anxiety: Management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists*. 2011. Режим доступу: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
30. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder*. 2009. Режим доступу: [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd-guide.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd-guide.pdf)
31. Barkowski, S, Schwartz, D, Strauss, B, Burlingame, GM, & Rosendahl, J. *Efficacy of group psychotherapy for anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis*. *Psychotherapy Research*. 2020;30(8):965-982.
32. Kim, HS, & Kim, EJ. *Effects of relaxation therapy on anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis*. *Archives of psychiatric nursing*. 2018;32(2):278-284.
33. Sonne, C, Carlsson, J, Bech, P, Mortensen, EL. *Pharmacological treatment of refugees with trauma-related disorders: What do we know today?* *Transcultural Psychiatry*. 2017;54(2):260-280.
34. Slee, A, Nazareth, I, Bondaronek, P, Liu, Y, Cheng, Z, & Freemantle, N. *Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis*. *The Lancet*. 2019;393(10173):768-777.
35. Pelissolo, A, Abou Kassm, S, & Delhay, L. *Therapeutic strategies for social anxiety disorder: where are we now? Expert review of neurotherapeutics*. 2019;19(12):1179-1189.
36. Karpfhammer Hans-Peter. *Patient-reported outcomes in post-traumatic stress disorder. Part II: Focus on pharmacological treatment*, *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014;16(2):227-23.
37. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, Christmas DM, Davies S, Fineberg N, Lidbetter N, Malizia A, McCrone P, Nabarro D, O'Neill C, Scott J, van der Wee N, Wittchen HU. *Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the british association for psychopharmacology*. *J psychopharmacol*. 2014;28:403-439.

Надійшла до редакції 18.04.2022

#### UNDERSTANDING OF ANXIETY STATES IN THE SITUATION OF A HUMANITARIAN CATASTROPHE

L.V. Rakhman, O.Yu. Plevachuk, I.V. Shpylovyi, M.O. Dzis

**Abstract.** The situation of Russian aggression on the territory of Ukraine has reached the level of an extraordinary humanitarian catastrophe with a massive traumatic impact on broad segment of the population, including the combatants, their families and civilians. Stress factors are multiple, reactions to a stressful situation can be different both in content and in the trajectory of development. The paper considers the state of anxiety as a normal emotional reaction to traumatic experience, analyzes the structure and dynamics of manifestations of anxiety, provides data on methods and techniques of coping with anxiety. Anxiety can also be transformed into a pathological condition in the structure of the anxiety disorders or can be observed as a symptom of another psychiatric pathology. Data on the criteria of pathological anxiety, modern methods of treatment of anxiety are presented.

**Keywords:** humanitarian catastrophe, stress, anxiety, management techniques, methods of treatment.

М.І. Дземан

Науково-виробничий центр  
ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія ЕРБІС»,  
м. Київ

# МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ДИСКУРС ПАНДЕМІЇ COVID-19

**Резюме.** У статті обґрунтовано важливість використання міждисциплінарної інтеграції в розробці підходів до подолання глобальних еволюційно-екологічних викликів, зумовлених пандемією COVID-19.

**Ключові слова:** пандемія COVID-19, міждисциплінарна інтеграція.

Не зробивши належних і дієвих висновків з епідемічних спалахів SARS-інфекції у двох попередніх десятиріччях, людство на межі XXI сторіччя постало перед непротим, але цілком прогнозованим викликом глобальних загроз пандемії коронавірусної хвороби COVID-19. Події розгортались динамічно, але не стрімко. У 2002-2003 роках у Китаї в провінції Гуандун був зафіксований спалах атипової пневмонії, спричинений вірусом SARS-CoV. Виходячи із клінічного перебігу захворювання, йому було дано назву «Тяжкого гострого респіраторного синдрому» (ТГРС, англ. — Severe acute respiratory syndrome — SARS). Вважається, що джерелом SARS-CoV були цивети (рід хижих ссавців сімейства віверрових), які заразилися від інфікованих кажанів. На жаль, тоді китайські урядові посадові особи вчасно не поінформували Всесвітню організацію охорони здоров'я про різке зростання кількості інфікованих жителів. У результаті хвороба поширилася на інші країни, всього захворіло 8273 людини, із них 775 померло. Згодом уряд КНР все ж офіційно вибачився за повільність, блокування інформації та невжиття заходів із боротьби з епідемією ТГРС. Зазначимо, що із 2004 року не зареєстровано жодного нового випадку захворювання ТГРС, у зв'язку з чим це захворювання (а не вірус SARS-CoV, що його викликає) вважається ліквідованим. Але у 2015 році вже коронавірус MERS-CoV призвів до епідемії Близькосхідного респіраторного синдрому в Південній Кореї (БРС — англ. Middle East respiratory syndrome — MERS). Відомо, що поодинокі випадки інфікування MERS-CoV реєструвались починаючи із 2012 року на території Аравійського півострова (Саудівська Аравія, Катар, Ємен, Об'єднані Арабські Емірати, Туніс, Єгипет). Згодом ураження MERS-CoV поширилось на 26 країн світу (включаючи, зокрема, й Велику Британію, Францію, Німеччину, Італію, Грецію та Малайзію). На відміну від ТГРС, і натепер продовжують щороку реєструвати (від поодиноких до десятків) випадки цього, викликаного MERS-CoV

© М.І. Дземан

грізного захворювання. Те, що всі подальші випадки Близькосхідного респіраторного синдрому маємо на Аравійському півострові, залишає підозру на ендемічний характер цієї хвороби. Тож на кінець 2019 – початок 2020 року у світі було зареєстровано від 2494 до 2506 випадків БРС, від якого померло від 862 до 912 осіб (летальність понад 35%). І ось, нарешті, у грудні 2019 року в Китаї почався спалах атипової пневмонії, що спричинений вже нововиявленим вірусом 2019-nCoV. До того часу новоідентифікований різновид коронавірусу як патоген, здатний викликати захворювання в людей, був невідомим. Інфікування ним дуже швидко поширилося на інші країни і призвело до пандемії COVID-19. Повідомлення про спалах неконтрольованої коронавірусної інфекції COVID-19 у далекому китайському місті Вухань з'явилися 31 грудня 2019 року. Проте натепер встановлено, що все почалося ще в середині грудня 2019 року [1, 2]. Саме тоді в місцевих жителів цього міста, що знаходиться в центральному Китаї, у провінції Хубей, було виявлено перші випадки атипової пневмонії невідомого походження. Симптоми хвороби в них з'явилися в період між 8 грудня 2019 та 2 січня 2020 року. Усі, хто захворів, так чи інакше були пов'язані з місцевим ринком Хуанань тварин і морепродуктів. Важкохворими були 7 заражених. 11 січня помер 61-річний пацієнт, а ще через 4 дні від наслідків інфекційного ураження помер вже другий 69-річний хворий. Помер і 34-річний китайський лікар Лі Веньлянь, який 30 грудня минулого року першим попередив світову громадськість про потенційну хворобу, «схожу на коронавірус SARS». Він не злякався звинувачень адміністрації у «поширенні чуток» і «серйозному порушенні громадського порядку», залишився вірним лікарському обов'язку до кінця. Лі Веньлянь помер у реанімації в п'ятницю, 7 лютого, о 2:58 за місцевим часом (6 лютого о 20:58 за Києвом). Причиною смерті стала пневмонія, спричинена коронавірусом 2019-nCoV [3]. Самовідданість та звитяга 34-річного

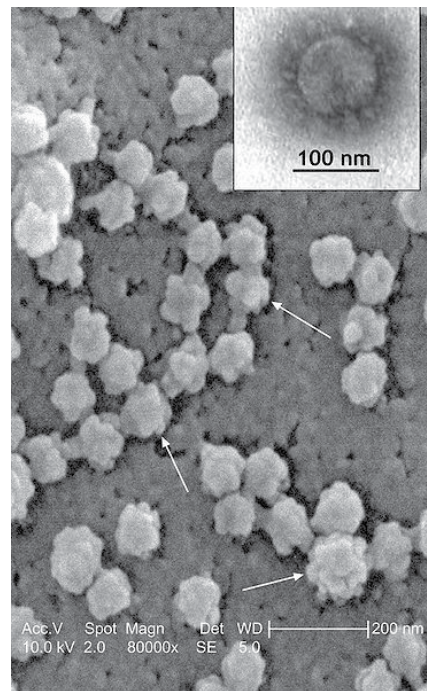
китайського лікаря Лі Веньлянь залишиться в нашій вдячній пам'яті назавжди. Від хворих (у тому числі й тих, що померли) і був виділений вірус-збудник, що став причиною нової важкої недуги. Китайські фахівці оперативно розшифрували його геном. Аналіз генетичного коду нового вірусу показав його тісний зв'язок із високopatогенним коронавірусом SARS-CoV [4, 5], який у листопаді 2002 – липні 2003 року викликав епідемію Тяжкого гострого респіраторного синдрому — небезпечного інфекційного захворювання із летальністю 9,6% [6-9].

Отже, можемо констатувати таке. Протягом усього останнього сторіччя гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВЗ) є найпоширенішими інфекційними захворюваннями, що вражають усі вікові групи населення. В останні два десятиріччя відомі з 1960-х років бетакоронавірусні збудники ГРВЗ [10, 11] не тільки почали домінувати серед більше ніж 200 здатних викликати такі респіраторні ураження можливих патогенів, але й стали етіологічними чинниками нових нозологічних патологій із високою летальністю:

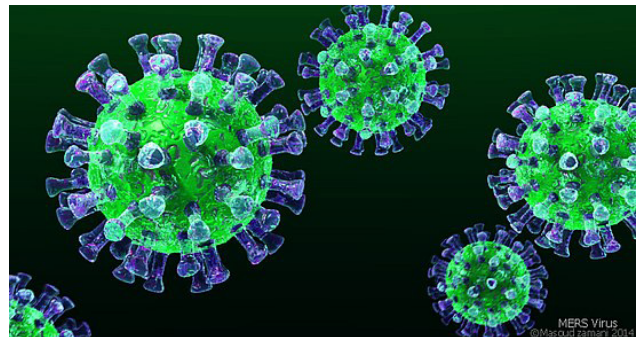
- Тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС — англ. Severe acute respiratory syndrome, SARS — «атипової пневмонії, що призводить до пурпурової смерті») [12-14];
- Близькосхідного респіраторного синдрому (БРС — англ. Middle East respiratory syndrome, MERS) [15-17];
- коронавірусної хвороби COVID-19 [18-21].

Створена в Центрах контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) ілюстрація розкриває ультраструктурну морфологію коронавірусу 2019 року (SARS-CoV-2, 2019-nCoV). На електронограмі звертають на себе увагу шипи, які прикрашають зовнішню поверхню вірусу і мають вигляд корони, що оточує віріон. Цей вірус був визначений причиною спалаху респіраторних захворювань, вперше виявлених у Вухані, Китай. (CDC/ Alissa Eckert, MS; Dan Higgins, MAM — This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), with identification number #23312).

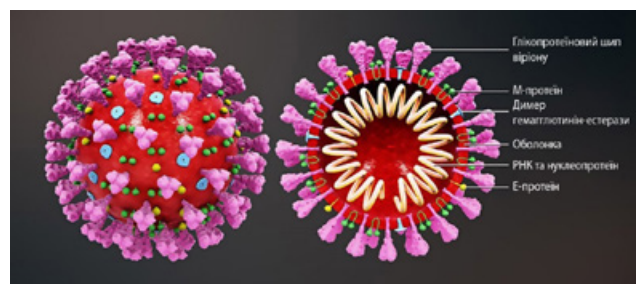
Отже, під час внутрішньовидової конкуренції серед ортокоронавірусів у бетакоронавірусів відбулись певні мутаційні процеси. Останні суттєво підвищили їх патогенність, і це призвело до появи на межі третього тисячоліття коронавірусних емерджентних (від англ. emergency — раптовість, непередбаченість) інфекцій [22-24], що вже створили надзвичайні епідемічні ситуації локального та міжнародного характеру. Академік В.П. Широбоков щодо цього зазначає: «За певних умов може відбуватися подолання збудником міжвидових бар'єрів, і така трансформація призводить до появи нових небезпечних емерджентних інфекцій. За останні півстоліття людство зіткнулося із 70 нозологічними формами



**Рис. 1. Скануюча електронна мікрографія: стрілками відмічено «розеткоподібне» розміщення дозрілих частинок SARS-CoV. На поверхні вірусу видно короткі і тупі шипи. (Фото: CDC / Mary Ng Mah Lee, Національний університет Сінгапуру, Сінгапур, 20.11.2005) — <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030043.g002>**



**Рис. 2. 3D-модель коронавірусу Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) — <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mers-virus-3D-image.jpg>**



**Рис. 3. 3D-формат модель поперечного перерізу SARS-CoV-2 (створена 30 січня 2020 року) — <https://www.scientificanimations.com/coronavirus-symptoms-and-prevention-explained-through-medical-animation/>**

емерджентних захворювань, що спричинено негативним впливом на біосферу та її біоценози діяльності людей (вирубка лісів, глобальне потепління, інтенсивні трансконтинентальні транспортні зв'язки, техногенні викиди з мутагенною активністю тощо). У 75% випадків походження емерджентних інфекцій людини пов'язано із тваринним світом. Подібна ситуація спостерігалася на початку ХХ століття під час наймасовішої пандемії грипу в 1918-1919 рр. гірковісної «іспанки», що викликала незнану за всю історію людства масову смертність...» [23]. І далі щодо роду бетакоронавірусів застерігає: «...цей процес буде перманентно підтримуватися рівно стільки, скільки існують природні резервуари для вірусів». На сьогодні бачимо, що бетакоронавірусні інфекції почали суттєво тіснити віруси грипу та інші ГРВЗ. І в останні два роки в структурі госпіталізованих хворих на ГРВЗ спостерігається повне домінування пацієнтів із коронавірусною інфекцією.



Цивети азіатські  
(SARS-CoV)



Верблюди одногорбі  
(MERS-CoV)



Панголіни  
(SARS-CoV-2)

**Рис. 4. Проміжні господарі бетакоронавірусів [23]**

Як засвідчили події 2020-2021 років, до ситуації із стрімким ростом патогенності в представників роду бетакоронавірусів людська спільнота виявилась цілком не готовою. Пандемія COVID-19, беззаперечно, засвідчила, що відсутність належної опіки про довкілля неминуче призведе до надважких економічних втрат і, зрештою, є безпосередньою причиною більшості цивілізаційних викликів. За оцінкою експертів Світового банку, нинішня пандемія може стати реальним шоком для світової економіки та спричинити економічні збитки щонайменше на рівні 5% світового ВВП (а це понад 3 трильйони доларів США) [25]. І загалом треба розуміти, що в кінцевому результаті неналежна опіка екологією довкілля — це шлях до неблаганної глобальної цивілізаційної катастрофи. Тож питання про те, чи могло собі дозволити людство байдуже споглядати останні два десятиріччя за зміною клімату та, зокрема, конкретним зростанням патогенності роду бетакоронавірусів, що вже призвели до трьох епідемій, є суто риторичним.

Проте неупереджений аналіз свідчить, що подолання викликані пандемією COVID-19 важкої кризи на сьогодні є неможливим без комплексного формату протидії їй та збагачення нашого дослідного пізнання інструментарієм міждисциплінарного характеру. За цього мова йде про міждисциплінарність в її широкому функціональному

розумінні — синергії різних наук, що передбачає розвиток інтеграційних процесів, зростаючу взаємодію методів, інструментарію задля отримання нового бачення проблеми, наукового знання, знарядь та засобів її вирішення. Необхідність багатогранності широти міждисциплінарної інтеграції жорстко диктується глобальними цивілізаційними викликами пандемії COVID-19. Особливої актуальності тут набувають такі аспекти нашого буття.

Фундаментальна важливість взаємодії людини з довкіллям ґрунтовно викладена в унікальній науковій праці американського еволюційного біолога Джаред Даймонда «Зброя, мікроби і сталь» [26]. Цей світовий науковий бестселер у вигляді вдалої аналітики сміливої наукової розвідки швидко розійшовся багатомільйонними накладами. У ній на основі масштабних міжконтинентальних порівнянь та залучення широкого спектра даних новітніх досягнень історії, біології, епідеміології, лінгвістики, археології, біоекології, біогеографії та палеонтології Джаред Даймонд робить головний висновок свого дослідження: у тисячолітньому вимірі саме екологія довкілля має фундаментально первинно-визначальний вплив на всі параметри нашого буття. І цей висновок зовсім не суперечить, а навпаки, надає розуміння меж та можливостей реалізації вже загально визнаних біологічно-економічно-суспільних закономірностей розвитку цивілізації — наприклад, так чудово визначеної ролі інституціоналізму у фундаментальній праці Дарон Аджемоглу та Джеймса Робінсона «Чому нації занепадають. Походження влади, багатства і бідності» [27]. Тож Д. Даймонд науково обґрунтував і переконливо стверджує основне — сам формат реалізації біологічно-економічно-суспільних закономірностей розвитку цивілізації є первинно визначеним екологією довкілля. І в нашій нинішній ситуації особливо тривожними є звіти Міжнародної групи вчених щодо зміни клімату на нашій планеті в останні десятиріччя [28-30].

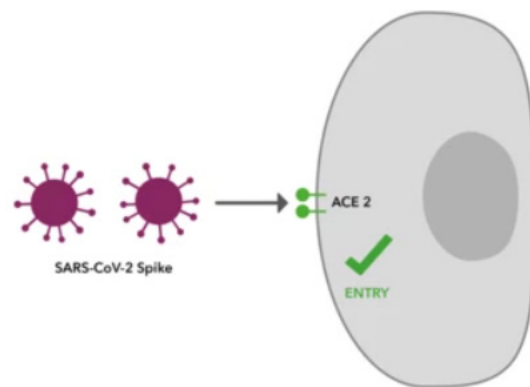
Таким чином, бачимо, що пророчі застереження першого президента Національної академії наук України (Української Академії наук) Володимира Івановича Вернадського про серйозні загрози зміни людиною біосфери [31-37] та безкомпромісного творення людиною ноосфери (нового життєвого простору). Відповідно до оригінальної теорії В.І. Вернадського, ноосфера є третьою в послідовності таких основних фаз розвитку Землі після утворення геосфери (неживої природи) та біосфери (живої природи). Спричинені новими бетакоронавірусними патогенами епідемії — SARS-CoV у 2002-2003 роках, MERS-CoV у 2015-му та у 2020-2021 роках пандемія (2019-nCoV) — переконливо засвідчують загрозливий характер неконтрольованої трансформації біосфери в ноосферу (біотехноосферу) [38-40].

Академік В.І. Вернадський застерезував, що інтелектом людина змінює довкілля, і майбутнє цього

світу багато в чому залежить від продуктів її інтелектуальної діяльності [36, 37, 41]. І сьогодні бачимо, як під впливом негативних чинників науково-технічного прогресу необхідний для еволюційного процесу постійний відрив між умовами зовнішнього середовища і можливостями адаптації людського організму [42] набуває загрозливого нівелювання. Шалено швидкі зміни умов нашої життєдіяльності призводять до істотного зниження можливостей індивідуума в закріпленні ймовірних корисних адаптивних змін. Відтак зміни навколишнього середовища мають суттєвий вплив і на конкретику взаємодії макроорганізму з інфекційним чинником. Тим часом сукупний вплив негативних факторів науково-технічної революції призводить не тільки до виснаження і зриву адаптивно-компенсаторних механізмів імунної, нервової та ендокринної систем, а й до порушення еволюційно сформованих механізмів їх взаємодії. Також потрібно мати на увазі, що взаємодія організму людини із новими для неї, як біологічного виду, патогенними факторами (кислотні дощі, озонові дірки, сполуки із чужорідною ізомерною структурою, генетично модифіковані продукти, електромагнітні випромінювання тощо) на тлі шаленої зміни умов життєдіяльності зумовлює недостатнє відтворення механізмами її адаптації специфіки хвороботворних факторів, а отже, і їх ефективність.

З позиції еволюційно-екологічного аналізу домінування вірусної інфекції серед захворювань людини є цілком закономірним. Загалом успішна боротьба з традиційними збудниками інфекційних захворювань зумовила натеper перевагу серед цієї групи екзогенних факторів насамперед вірусів, а також умовно-патогенної та сапрофітної флори. Їх вплив на діяльність людського організму реалізується принципово іншими механізмами. Вірусна інфекція з її тропністю до епітелію дихальних шляхів, ендотелію судин і лімфоцитів призводить до розладу діяльності імунної системи, місцевих клітинних і гуморальних механізмів. Антигенна близькість умовно-патогенної та сапрофітної флори сприяє реалізації еволюційно сформованого механізму елімінації паразитів, що полягає в альтернативній активації компліменту й мобілізації еозинофілів. У патогенетичному сенсі вірус являє собою рафіоновану форму життя, що здатна реалізуватись тільки на витонченому рівні генетичного паразитування. Існування дефектних вірусних часток поруч із повноцінними віріонами (у різних співвідношеннях) створює передумови до реалізації вірусного інфекційного процесу в межах від гострого продуктивного процесу до хронічної персистенції. Окрім того, здатність респіраторних вірусів на глибокому рівні модифікувати і в подальшому жорстко контролювати будь-які обмінні процеси в людському організмі неминуче призводить до формування певних метаболоімунопатологічних порушень.

Цілком імовірно, що розвитку пандемії SARS-CoV-2 значною мірою посприяло широке застосування в клінічній практиці й новітніх фармпрепаратів. Відзначимо також, що встановлений механізм первинного ураження клітин при COVID-19 [43, 44] засвідчує важливу роль у цьому експресії шипуватого протеїну S з ACE2-рецептором клітини хазяїна рецепторів АПФ2 в людській популяції. Цілком імовірно, що вона зумовлена широким застосуванням в останні десятиріччя в широкій клінічній практиці сартанів [43]. Також є очевидним, що щорічна вакцинація проти грипу, знизивши захворюваність на нього, до певної міри звільнила екологічну нішу для нових бетакоронавірусних патогенів.



**Рис. 5. Вхід вірусу SARS-CoV-2 в клітину в результаті його взаємодії — <https://www.knauer.net/de/FPLC-und-Strukturanalyse-in-SARS-CoV-2>**

Цілком можливо, що успіхи в подоланні пандемії COVID-19 також створять сприятливі передумови для витіснення їх та заповнення екологічної ніші новими вірусними патогенами. Відтак, зробивши належні висновки із гіркозвісної пандемії початку третього тисячоліття, необхідно надшвидко ввести в практику медицини препарати із широким спектром протівірусної дії (щонайменше із двома механізмами впливу), що виключають можливість запуску мутаційних процесів у патогена, та із мінімальними (відсутніми) побічними ефектами. Прогнозовано цим вимогам відповідає вітчизняна біологічно активна речовина, що має у своєму складі комплекс сполук рослинних біофлаванів та флавонових глікозидів трицину, апігеніну та лютеоліну [53, 55, 69] на основі рослинної олії. Ці флавоноїди здатні суттєво пригнічувати реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo* [45]. Доведено, що механізми їх прямої протівірусної дії полягають в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів — ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3СL-протеази та нейрамінідази [45, 46]. Клінічні дослідження засвідчують, що рослинний комплекс трицину, апігеніну та лютеоліну (за умови щоденного прийому згідно з віковими дозами та схемами застосування) не чинить імунотоксичної дії та не спричиняє рефрактерності

(гіпореактивності) імунної системи. Тобто не спостерігається пригнічення синтезу  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферонів, що дає можливість у разі потреби застосовувати його протягом тривалого часу [47]. Важливим є й те, що протипоказання до застосування обмежуються виключно наявністю підвищеної чутливості до компонентів біологічно активної речовини. На сьогодні доведеним є поєднання двох механізмів протикоронавірусної дії рослинного комплексу трицину, апігеніну та лютеоліну: блокування 3CL-протеази та РНК-полімерази SARS-CoV-2 [48, 49]. А дані заключного звіту Національної академії статистики, обліку та аудиту «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазид<sup>®</sup>, краплі в умовах пандемії COVID-19<sup>1</sup>» [50] вже засвідчили доцільність широкого застосування рослинного комплексу трицину, апігеніну та лютеоліну в комплексній терапії гострих респіраторних вірусних захворювань. Зроблений статистичний аналіз встановив його ефективність у профілактиці та лікуванні COVID-19 щодо таких основних показників :

- відсутність летальних випадків;
- зниження середнього періоду лікування (в 1,8 раза);
- підвищення частки тих, що одужують (не менше ніж у 1,5 раза);
- зниження захворюваності в загальній сукупності медиків (у 2,2 раза);
- зниження частки хворих із важким перебігом (у 3,3 раза).

<sup>1</sup> Базу даних було сформовано на підставі наданих медичними закладами 90 інформаційних звітів із різних регіонів України про ефективність застосування лікарського засобу Протефлазид<sup>®</sup>, краплі. Загальна кількість осіб, що приймала Протефлазид<sup>®</sup> із лікувальною метою, становила 433 особи, у т. ч. 23 медики та 410 пацієнтів. Із профілактичною метою серед медичного персоналу препарат застосовувався в 7444 осіб та 1128 пацієнтів.

Наведене вище дозволяє нам зробити такі висновки. У період невизначеності, коли минуле себе вже вичерпало, а майбутнє нового світу, що глобалізується, залишається нечітким та непередбачуваним, то, керуючись логікою традиційного мислення, важко зрозуміти та пояснювати природу явищ і процесів. За таких обставин зростає роль категорії міждисциплінарності дослідного пізнання. Міждисциплінарний підхід слід розуміти як спосіб взаємодії між науками, за якого пізнання досягається шляхом поєднання зусиль окремих наук. Такий підхід є плідним щодо продукування новітніх знань. Принципово важливим є те, що міждисциплінарна практика наукових досліджень передбачає використання потенціалу наявних концепцій, теорій, доктрин, сформованих зусиллями науковців різних галузей знань. Синтез різних теоретичних конструкцій, власне, сприятиме пошуку істини, здобуттю нового теоретичного знання, подоланню суперечностей, які в координатах надмірної спеціалізації виявляються нерозв'язаними. А продиктована умовами пандемії COVID-19 широта міждисциплінарної інтеграції дослідного пізнання має реалізуватись одночасно в кількох площинах — світ природи, світ техніки і технологій, світ людей (соціум).

Тож, виходячи із міждисциплінарного дискурсу пандемії COVID-19, розуміємо, що за такої широти успіх у розробці засад нового бачення та вирішення проблем глобальних цивілізаційних викликів здатний забезпечити тільки виключно досконалий алгоритм організації синергії міждисциплінарної інтеграції наукового знання, знярядь і засобів теоретичного аналізу, моделювання та дослідного пізнання. Першочерговим завданням тут є чітке прогнозування наслідків впливу зміни людиною біосфери на її подальшу життєдіяльність.

## Список використаної літератури

1. Geraghty Jim. The Comprehensive Timeline of China's COVID-19 Lies. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.nationalreview.com/the-morning-jolt/chinas-devastating-lies/>
2. Макарова ТЕ. Коронавірусная инфекция. [Електронний ресурс] / ТЕ Макарова / Режим доступу: <https://www.ipksr.ru/info/zoj/koronavirus.php>
3. Китай офіційно підтвердив смерть лікаря, який попереджав про спалах коронавірусу. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://dt.ua/WORLD/kitay-ofitsiyno-pidtvrdiv-smert-likarya-yakiy-poperedzhav-pro-spalah-koronavirusu-337874.html>
4. COVID-19 | SARS-CoV-2 Coronavirus Portal. Global Biodefense (en-US). Процитовано 2020-03-22. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://globalbiodefense.com/novel-coronavirus-covid-19-portal/>
5. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses. nextstrain. Процитовано 18 January 2020. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://nextstrain.org/groups/blab/sars-like-cov>
6. Peiris JS. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [Текст] / JS Peiris, CM Chu, VC Cheng, [et al.]. Lancet. 2003;361:1767-1772.
7. Christian MD. Severe acute respiratory syndrome [Текст] / MD Christian, SM Poutanen, MR Loutfy [et al.]. Clin Infect Dis. 2004;38:1420-1427.
8. Mahony JB. Molecular diagnosis of severe acute respiratory syndrome: the state of the art. [Текст] / JB Mahony, S Richardson. J Mol Diagn. 2005;7:551-559.
9. Pitsioui GG. Severe acute respiratory syndrome (SARS). BMJ Best Practices. — BMJ Publishing Group, 2020. — 17 March. (Узагальнення різних даних для фахівців). [Електронний ресурс] / G Pitsioui Georgia, Kioumis P Ioannis / Режим доступу: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/904/pdf/904/Severe%20acute%20respiratory%20syndrome%20%28SARS%29.pdf>
10. Knapp Alex. Secret history of first coronaviruses. Forbes Staff [Електронний ресурс] / Alex Knapp / Режим доступу: <https://www.forbes.com/sites/alexknapp/2020/04/11/the-secret-history-of-the-first-coronavirus-229e/#2e84d33471d6>
11. Дзюблук ІВ. Нові коронавіруси людини та захворювання органів дихання [Текст] / ІВ Дзюблук, ОВ Кукало. Український пульмонологічний журнал. 2015;4:53-59. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/15/pdf15-4/53.pdf>

12. Peiris JS. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study [Текст] / JS Peiris, CM Chu, VC Cheng, [et al.]. *Lancet*. 2003;361:1767-1772.
13. Christian MD. Severe acute respiratory syndrome [Текст] / MD Christian, SM Poutanen, MR Loutfy [et al.]. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1420-1427.
14. Mahony JB. Molecular diagnosis of severe acute respiratory syndrome: the state of the art. [Текст] / JB Mahony, S Richardson. *J Mol Diagn*. 2005;7:551-559.
15. De Groot RJ, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. Published ahead of print 15 May 2013. doi:10.1128/JVI.01244-13.
16. WHO MERS-CoV Global Summary and risk assessment. 5 December 2016 WHO/MERS/RA/16.1. [Електронний ресурс] / Режим доступу: [https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/mers/mers-summary-5december2016.pdf?sfvrsn=f061dca9\\_1](https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/mers/mers-summary-5december2016.pdf?sfvrsn=f061dca9_1)
17. Ng DL, Al Hosani F, Keating MK. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am J Pathol*. 2016;186:652-658. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093852/>
18. COVID-19 | SARS-CoV-2 Coronavirus Portal. Global Biodefense (en-US). Процитовано 2020-03-22. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://globalbiodefense.com/novel-coronavirus-covid-19-portal/>
19. Phylogeny of SARS-like betacoronaviruses. Процитовано 18 January 2020. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://nextstrain.org/groups/blas/sars-like-cov>
20. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *BMJ Best Practices*. — BMJ Publishing Group, 2020. — 17 March. (Узагальнення різних даних для фахівців). [Електронний ресурс] / Режим доступу: [https://www.sbn.org.br/fileadmin/diversos/BMJ\\_Best\\_Practice\\_COVID\\_May\\_2020.pdf](https://www.sbn.org.br/fileadmin/diversos/BMJ_Best_Practice_COVID_May_2020.pdf)
21. Фещенко, ЮІ. Особливості ураження легень при COVID-19 / ЮІ Фещенко, ОА Голубовська, ОЯ Дзюблик, ВК Гаверисюк, ЯО Дзюблик, ІВ Ліскіна. Український пульмонологічний журнал. 2021;1:5-14. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/21/pdf21-1/5.pdf>
22. Панченко ЛО. Емерджентні і ре-емерджентні вірусні інфекції: глобальна проблема XXI століття [Текст] / ЛО Панченко, СІ Васіна, ІН Звягольська, НГ Попова, ЮВ Копча. *Інфекційні хвороби*. 2015;4:59-55.
23. Ширококов ВП. Коронавірус та інші емерджентні інфекції [Текст] / ВП Ширококов. *Український медичний часопис*. 2020;2(1) (136) — III/IV. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/175048/koronavirus-ta-inshi-emerdzhentni-infektsiyi>
24. Задорожна В. Коронавірус SARS-CoV-2: завадковий порушник законів епідеміології. [Електронний ресурс] / Вікторія Задорожна / Режим доступу: <http://amni.gov.ua/koronavirus-sars-cov-2-zagadkoviy-porushnyk-zakoniv-epidemiologii/>
25. Бураковський І. Коронавірус: епідемія як економічний шок. [Електронний ресурс] / Ігор Бураковський / Режим доступу: <https://rpr.org.ua/news/koronavirus-epidemiia-ia-k-ekonomichnyu-shok/>
26. Даймонд Дж. Зброя, мікроби і сталь. Витоки нерівностей між народами [Текст] / Джаред Даймонд. Пер. з англ. Т. Цимбала. К.: Видавнича група, 2018:512.
27. Аджемоглу Дарон. Чому нації занепадають? Походження влади, багатства і бідності [Текст] / Дарон Аджемоглу, Джеймс Робінсопер. Пер. з англ. Олександр Дем'ячук. К.: Наш Формат, 2016:440.
28. The IPCC Working Group I (WGI) examines the physical science underpinning past, present, and future climate change. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ipcc.ch/working-group/wg1/>
29. Working Group II of the IPCC assesses the impacts, adaptation and vulnerabilities related to climate change. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ipcc.ch/working-group/wg2/>
30. Working Group III Climate change mitigation involves actions that reduce the rate of climate change. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ipcc.ch/working-group/wg3/>
31. Новіков МВ, Колодницький ВМ. Академік В.І. Вернадський — видатний вчитель і мислитель, патріот України. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/134040/02-Novikov.pdf?sequence=1>
32. Вернадський ВІ. Біосфера [Текст] / ВІ Вернадський. Л.: НХТИ, 1926:146.
33. Вернадський ВІ. Біосфера [Текст] / ВІ Вернадський. М.: Мысль, 1967: 326.
34. Вернадський ВІ. Біосфера і ноосфера [Текст] / ВІ Вернадський; Предисловіе РК Баландіна. Составители НА Костяшкин, ЕМ Гончарова. М.: Айрис-пресс, 2004:576.
35. Запорожан Валерій. Ноосферне вчення Вернадського. Наступний крок — ноетика? [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.ukrinform.ua/rubric-technology/2656512-noosferne-vchenna-vernadsokogo-nastupnij-krok-noetika.html>
36. Вернадський ВІ. Научная мысль как планетное явление // В кн. Вернадський ВІ. Философские мысли натуралиста [Текст] / отв. ред. АЛ Яншин. М.: Наука, 1988:520.
37. Вернадський ВІ. Химическое строение биосферы Земли и ее окружения [Текст] / ВІ Вернадський. М.: Наука, 2001:376.
38. Гиренок ФІ. Екологія. Цивілізація. Ноосфера [Текст] / ФІ Гиренок. М.: Наука, 1987:180.
39. Фесенкова ЛВ. Ноосферне мышлення і сучасна екологічна ситуація. *Вище освіта в Росії*. 2008;1:142-147.
40. Дзєман, МІ. Пандемія COVID-19: український контекст проблеми з точки зору пересічного лікаря загальної практики [Текст] / МІ Дзєман. *Практикуючий лікар*. 2020;2:25-43. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/591/507>
41. Казначев ВП. Учення В.І. Вернадського о біосфері і ноосфері [Текст] / ВП Казначев. *Новосибірськ: Наука*, 1989:248.
42. Dawkins R. *The Extended Phenotype* [Текст] / R Dawkins. San Francisco: Freeman, 1982:132.
43. Комісаренко, Сергій. Світова коронавірусна криза [Текст] / Сергій Комісаренко. К.: ЛАТ&Л, 2020:120.
44. Іванов ВП. Блокатори рецепторів до ангіотензину II: аспекти клінічного застосування в терапевтичній практиці [Текст] / ВП Іванов. *Укр. мед. часопис*. 2013;1(93):97-101.
45. Дерябин ОН. Природні поліфеноли як інгібітори взаємодії коронавірусів з клітками: огляд літератури та експериментальні дані [Текст] / ОН Дерябин, МП Завелєвич, ДБ Старосіла і др. *Укр. мед. часопис*. 2020;3(137), 1:1-5.
46. Grynevych O. Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19 in the conditions of SARS-CoV-2 [Текст] / O Grynevych, S Borshov, V Matyash et al. *Pol. Med. J*. 2021;XLIX(292):255-265.
47. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Протефлазид® (зі змінами, згідно з наказом МОЗ України від 06.08.2021 р. № 1680).
48. Пальчиковська ЛГ. Антивірусні властивості рослинних флавоноїдів — інгібіторів синтезу ДНК і РНК [Текст] / ЛГ Пальчиковська, ОВ Васильченко, МО Платонов і др. *Biopolymers and Cell*. 2013;29(2):150-156.
49. Корпоративна інформація ТОВ «НВК «Екофарм» [Текст]. *Терапевтика імені професора М.М. Бережницького*. 2021;2(3):75-76. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://terapevtyka.com.ua/index.php/journal/article/view/51/40>
50. Момотюк ЛЕ, Яценко ЛО, Мотузко ОМ. Заключний звіт «Формування бази даних та статистичний аналіз ефективності використання препарату Протефлазид, краплі в умовах COVID-19». *Національна академія статистики, обліку та аудиту*. К., 2020:38.

Надійшла до редакції 14.04.2022

## INTERDISCIPLINARY DISCOURSE ON COVID-19

**M.I. Dzeman**

**Abstract.** The article discusses use of interdisciplinary approach in development of the techniques aiming at dealing with the global evolutionary and ecological issues caused by COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, interdisciplinary integration.

*І.П. Катеренчук*  
 Полтавський державний медичний  
 університет

# ОГЛЯД ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ ІЗ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО- СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19 (2021). ЧАСТИНА 2: ЛІКУВАННЯ ТА ПОДАЛЬШІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

**Резюме.** У статті наведено другу частину огляду основних положень рекомендацій Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19 (2021). Висвітлено питання шляхів лікування та подальшого спостереження пацієнтів після перенесеної коронавірусної інфекції.  
**Ключові слова:** коронавірусна інфекція, серцево-судинні захворювання, патогенез, діагностика, Європейське товариство кардіологів.

У другій частині огляду розглядаються особливості заходів захисту, сортування, категоризації ризиків процедур, шляхів ведення й лікування, терапевтичних стратегій для інфекцій SARS-CoV-2 та інформації для пацієнтів.

Зазначається, що через надзвичайно заразну природу вірусу SARS-CoV-2 необхідний належний захист медичних працівників (НЗМП) та пацієнтів у різних випадках, як-от амбулаторія, відділення лікарні, відвідування відділення невідкладної допомоги й відділення інтенсивної терапії.

Залежно від масштабів пандемії в різних регіонах, пріоритетність спеціалізованих процедур щодо ступеня невідкладності набуває величезного значення, саме тому цей документ містить вказівки про те, як можна класифікувати інвазивні процедури при артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця (ІХС), серцевій недостатності (СН) та порушеннях серцевого ритму.

У публікації наведено короткий огляд рекомендацій, які містили різноманітні інструкції до березня 2021 року. Таким чином, ця інформація може бути зміненою в міру збільшення обсягів знань, даних проспективних досліджень та змін у

© І.П. Катеренчук

ході пандемії. Аналогічно, рекомендації, надані в документі, не повинні жодним чином суперечити рекомендаціям, наданим місцевими та національними органами охорони здоров'я.

**Артеріальна гіпертензія**, згідно з початковими звітами з Китаю, була одним із найпоширеніших супутніх захворювань (20-30% випадків), пов'язаних із необхідністю штучної вентиляції легенів через важкі респіраторні ускладнення COVID-19. Частота розповсюдження коригувала з віком, оскільки гіпертензія більше поширена в осіб літнього й похилого віку (~50% людей, старших від 60 років, страждають на гіпертонічну хворобу). Старший вік є, безумовно, найважливішим фактором ризику важких ускладнень і смерті через COVID-19, тобто можна очікувати високої частоти гіпертензії в пацієнтів старшого віку з тяжкою інфекцією.

Крім того, ожиріння та цукровий діабет є значущими факторами ризику погіршення результатів у пацієнтів із COVID-19, а гіпертензія зазвичай поєднується із цими супутніми захворюваннями. Нові дані дуже великого дослідження, у якому взяли участь понад 20 мільйонів людей і зафіксовано близько 10 000 смертей від COVID-19, не

показали незалежного зв'язку між гіпертензією та ризиком смерті від COVID-19.

Щодо артеріальної гіпертензії в пацієнтів із коронавірусною інфекцією, то найважливішим є таке:

- поки що відсутні докази того, що артеріальна гіпертензія є незалежним фактором ризику важких ускладнень або смерті від COVID-19;
- попереднє або поточне лікування інгібіторами АПФ (іАПФ) або блокаторами ангіотензинових рецепторів (БРА) не збільшує ризик захворювання на COVID-19 або ризик розвитку важких ускладнень чи смерті від COVID-19 порівняно з ризиком у пацієнтів, які приймають інші антигіпертензивні препарати;
- у рандомізованих контрольованих дослідженнях (REPLACE COVID, BRACE-CORONA) не виявлено різниці в основних результатах від COVID-19, незалежно від того, були чи ні пацієнти рандомізовані для продовження чи припинення лікування іАПФ або БРА;
- лікування артеріальної гіпертензії має відповідати існуючим рекомендаціям Європейської асоціації кардіологів/Європейського товариства гіпертензії; під час пандемії COVID-19 змінювати ці рекомендації щодо лікування не потрібно;
- під час пандемії пацієнтам з артеріальною гіпертензією, які перебувають на самоізоляції та лікуються, не потрібно відвідувати лікарню для регулярних оглядових візитів; пацієнти можуть використовувати періодичний домашній контроль артеріального тиску із відео- або телефонними консультаціями лише за потреби;
- пацієнти з гіпертонічною хворобою можуть мати підвищений ризик серцевих аритмій через основне захворювання серця або зареєстровану більш високу частоту гіпокаліємії в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19;
- може виникнути необхідність тимчасово відмінити антигіпертензивну терапію у хворих пацієнтів із гострим перебігом, які перебувають у лікарні та в яких розвивається гіпотензія або гостре ураження нирок унаслідок тяжкого перебігу COVID-19;
- пацієнтам, які раніше отримували лікування від артеріальної гіпертензії, що потребують інвазивної вентиляції легень, парентеральні антигіпертензивні препарати показані лише для тих, у кого розвивається стійка тяжка гіпертензія.

Більшість пацієнтів з артеріальною гіпертензією потребують лише нечастих відвідувань клініки для лікування гіпертензії. Багато пацієнтів

із гіпертензією, які лікуються, перебуватимуть у самоізоляції, щоб зменшити ризик COVID-19, і не зможуть відвідувати лікаря для проведення звичайного клінічного огляду. Коли це можливо, пацієнти повинні контролювати свій артеріальний тиск (АТ) так часто, як зазвичай, використовуючи перевірений домашній монітор АТ. Відео- або телефонні консультації з пацієнтами, якщо це необхідно, можуть сприяти терміновому нагляду лікаря до поновлення звичайного відвідування клініки.

Більшість пацієнтів, які мають важку інфекцію, будуть госпіталізовані для підтримки процесів дихання. Імовірно, що вони є старшими за віком та із супутніми захворюваннями, такими як цукровий діабет і хронічні захворювання нирок. У пацієнтів із тяжким перебігом захворювання можуть виникнути мультиоргани ускладнення при тяжкому перебігу захворювання.

Пацієнти з гіпертонічною хворобою також можуть мати гіпертрофію лівого шлуночка або захворювання серця, підвищений ризик розвитку аритмій, особливо при гіпоксії. Необхідно контролювати рівень калію в плазмі, оскільки аритмії можуть посилюватися через часті низькі рівні калію в плазмі, які є більш помітними в госпіталізованих пацієнтів, інфікованих COVID-19, із більш тяжким перебігом захворювання. Вважається, що це пов'язано з підвищеною втратою калію із сечею, яка може посилюватися при лікуванні діуретиками.

Якщо стан пацієнтів різко погіршується або в них має місце гіпотензія чи розвивається гостре ураження нирок через тяжке захворювання, може виникнути необхідність відміни антигіпертензивної терапії. І навпаки, парентеральні антигіпертензивні препарати рідко потрібні пацієнтам з артеріальною гіпертензією, які підлягають вентиляції легень і в яких спостерігається будь-яке значне підвищення АТ після відміни звичайного лікування (тобто гіпертензія 2-го ступеня, АТ >160/100 мм рт. ст.), але метою в цих гострих ситуаціях є підтримка АТ нижче за такі рівні, а не прагнення до оптимального контролю АТ.

**Хронічні коронарні синдроми.** При веденні пацієнтів із хронічними коронарними синдромами (ХКС) у регіонах, які сильно постраждали від пандемії COVID-19, необхідно враховувати таке:

- пацієнти з хронічними коронарними синдромами, як правило, мають низький ризик серцево-судинних подій, що дозволяє в більшості випадків відкласти діагностичні та/або інтервенційні процедури;
- медикаментозну терапію слід оптимізувати та/або інтенсифікувати залежно від клінічного статусу;
- для заспокоєння пацієнтів і виявлення можливих змін клінічного статусу, які

можуть потребувати госпіталізації в пацієнтів високого профілю ризику, повинно бути гарантоване дистанційне клінічне спостереження.

Лікування хронічних коронарних синдромів під час пандемії COVID-19 включає такі актуальні положення:

- під час пандемії COVID-19 рекомендується продовжувати прийом ліків пацієнтам із хронічними коронарними синдромами;
- рекомендується подальше спостереження за пацієнтами з ХКС за допомогою дистанційного медичного спостереження;
- реваскуляризацію пацієнтів із ХКС необхідно відкласти в пацієнтів із низьким та середнім ризиком;
- під час пандемії COVID-19 слід розглянути можливість відкладення неінвазивної діагностики в пацієнтів із ХКС;
- КТ-ангіографії слід віддавати перевагу як методу неінвазивної діагностики під час пандемії COVID-19;
- перед кардіохірургічним втручанням слід розглянути скринінг на інфекцію SARS-CoV-2 за допомогою мазка з носоглотки та КТ;
- під час пандемії COVID-19 можна розглянути питання про реваскуляризацію пацієнтів із ХКС високого ризику;
- черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) може розглядатися замість аортокоронарного шунтування (АКШ) в окремих пацієнтів під час пандемії COVID-19.

При проведенні медикаментозної терапії й профілактики необхідно враховувати таке:

- нестероїдні протизапальні препарати визначені як потенційний фактор ризику серйозних клінічних проявів інфекції SARS-CoV-2;
- потенційний вплив тривалої терапії аспірином ставиться під сумнів, однак у низьких дозах, що призначаються пацієнтам із хронічними коронарними синдромами, аспірин має дуже обмежену протизапальну дію, тому пацієнтам із хронічними коронарними синдромами не слід припиняти прийом аспірину для вторинної профілактики.

Терапія статинами по-різному асоціювалася зі сприятливими результатами в пацієнтів, які госпіталізовані з грипом або пневмонією. З іншого боку, повідомлялося, що в пацієнтів із COVID-19 розвивається тяжкий рабдоміоліз або підвищення рівня печінкових ферментів, що потребує певної обережності при терапії статинами.

Неінвазивна діагностика в пацієнтів із хронічними коронарними синдромами адаптується до різних клінічних проявів. У регіонах із високим рівнем інфікування SARS-CoV-2 оцінку

безсимптомних пацієнтів із хронічними коронарними синдромами за допомогою неінвазивної діагностики слід відкласти, щоб не піддавати цих пацієнтів непотрібному ризику зараження або перевантаження системи охорони здоров'я.

Пацієнтам із симптомами з підозрою на ІХС чи її імовірністю перед тестуванням 5-15%, як правило, рекомендується функціональна діагностика для виявлення ішемії міокарда. У регіонах із критичною ситуацією та перевантаженими медичними системами у зв'язку з пандемією COVID-19 скринінг на ІХС, навіть у пацієнтів із симптомами, імовірно, слід відкласти в більшості пацієнтів. Проте, якщо необхідно, залежно від місцевої доступності та досвіду, перевагу слід віддати комп'ютерній томографії.

Однак слід визнати збільшення навантаження на відділення комп'ютерної томографії; вони були сильно порушені через високий запит на КТ легенів для пацієнтів із COVID-19. Окрім того, доцільність/точність комп'ютерної томографії може бути ускладнена в пацієнтів із COVID-19 через поширену тахікардію та інколи через важку дисфункцію нирок. Якщо комп'ютерна томографія не підходить (наприклад, неможливість контролю серцевого ритму), неінвазивне тестування слід відкласти. Під час гострої фази пандемії не слід заохочувати альтернативні методи візуалізації, за винятком випадків, коли підозрюється серйозна ішемія, щоб мінімізувати доступ пацієнтів до системи охорони здоров'я (однофотонна емісійна комп'ютерна томографія / позитронно-емісійна томографія) або запобігти тісному контакту між пацієнтами та персоналом (стрес-ехокардіографія).

Для пацієнтів із хронічними коронарними синдромами клінічне спостереження має здійснюватися переважно за допомогою дистанційного медичного обслуговування (пацієнтам має бути доступна окрема телефонна лінія). Таким чином, лікарі можуть вирішити більшість проблем пацієнтів, пов'язаних із продовженням або зміною медикаментозної терапії. Можливий початок/повтор нестабільних симптомів слід оцінити в анамнезі пацієнта, щоб зважити необхідність госпіталізації та проведення діагностичних процедур.

Там, де системи охорони здоров'я сильно перевантажені пацієнтами з COVID-19, симптоматичні пацієнти з дуже високою клінічною ймовірністю обструктивної ІХС, як правило, скеровуються на черезшкірне коронарне втручання без попереднього неінвазивного діагностичного тестування.

Реваскуляризація за допомогою ЧКВ або аортокоронарного шунтування може бути відкладена в більшості пацієнтів із ХКС. Системи охорони здоров'я можуть визначати лікарні без COVID-19, які слугують центрами для окремих пацієнтів із

хронічними коронарними синдромами, у яких інвазивні та хірургічні процедури не можна відкласти. В окремих пацієнтів кардіологічна команда може розглянути гібридне реваскуляризаційне АКШ/ЧКВ або навіть повне ЧКВ на підставі клінічного стану пацієнта та місцевої ситуації.

Якщо це можливо, інвазивне лікування хронічних коронарних синдромів у пацієнтів із SARS-CoV-2 має бути відкладено до одужання.

#### **Гострий коронарний синдром (ГКС) без підйому сегмента ST**

Лікування пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST має керуватися стратифікацією ризику та інтенсивністю залучення до епідемій. На географічних територіях зі значною пандемією тестування на SARS-CoV-2 слід проводити якомога швидше, після першого контакту з лікарем, незалежно від стратегії лікування, щоб дозволити застосувати адекватні захисні заходи та шляхи.

У пацієнтів із низьким ризиком можна віддати перевагу іншим неінвазивним тестам, щоб скоротити перебування в стаціонарі. Під час катеризації рекомендується виконувати вентрикулографію, якщо ехокардіографія не проводилася до надходження в катеризаційну лабораторію.

Для пацієнтів із високим ризиком медична стратегія спрямована на стабілізацію при плануванні ранньої (<24 год) інвазивної стратегії. Однак час інвазивної стратегії може перевищувати 24 години відповідно до часу отримання результатів тестування.

Якщо є позитивний тест на SARS-CoV-2, пацієнтів слід перевести для інвазивного лікування до лікарні з COVID-19, обладнаної для лікування пацієнтів із COVID-19.

Пацієнти з підвищенням тропоніну та відсутністю гострих клінічних ознак нестабільності (зміни на ЕКГ, рецидив болю) можуть лікуватися переважно консервативним підходом.

**Інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.** Пандемія COVID-19 не повинна зашкодити своєчасній реперфузії пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) з підйомом сегмента ST (STEMI). Відповідно до поточних рекомендацій, реперфузійна терапія залишається показаною пацієнтам із симптомами ішемії тривалістю <12 годин і стійким сегментом ST.

Максимальна затримка від діагностики до реперфузії в 120 хвилин повинна залишатися метою реперфузійної терапії з урахуванням таких міркувань:

- первинне черезшкірне коронарне втручання залишається реперфузійною терапією вибору, якщо це можливо протягом цього періоду, і проводиться в закладах, затверджених для лікування пацієнтів із COVID-19, безпечним способом для медичних працівників та інших пацієнтів;

- якщо цільовий час не досягається і він не протипоказаний, фібриноліз слід проводити відповідно до рекомендацій ESC.

Також важливими є такі рекомендації:

- оскільки результати тесту на SARS-CoV-2 у пацієнтів із STEMI недоступні, будь-якого пацієнта із STEMI слід вважати потенційно інфікованим;
- усі пацієнти із STEMI повинні пройти тестування на SARS-CoV-2 якомога швидше після першого контакту з лікарем, незалежно від стратегії реперфузії, не пізніше ніж після надходження до реанімації після первинного ЧКВ; поки не буде відомий результат тесту, слід вживати всіх запобіжних заходів, щоб уникнути потенційного інфікування інших пацієнтів та медичного працівника;
- розглянути негайну повну реваскуляризацію, якщо є показання та доцільність для уникнення етапних процедур і скорочення перебування в стаціонарі;
- усі лікарі, які беруть участь у веденні пацієнтів з інфарктом міокарда, повинні бути ознайомлені з показаннями, протипоказаннями та дозуванням фібринолізу й дотримуватися встановлених протоколів застосування.

**Аритмії.** Загальні принципи ведення пацієнтів із порушеннями серцевого ритму й провідності та кардіоімплантованими пристроями під час пандемії COVID-19 ґрунтуються на:

- продовженні безпечного надання невідкладної високоякісної допомоги всім пацієнтам із загрозливими для життя серцевими аритміями та імплантованими пристроями;
- збереженні ресурсів охорони здоров'я, щоб забезпечити належне лікування всіх пацієнтів із COVID-19;
- мінімізації ризику внутрішньолікарняного зараження неінфікованих пацієнтів і медичних працівників.

Також при веденні пацієнтів із порушеннями серцевого ритму доцільно керуватись такими положеннями:

- для моніторингу та спостереження за пацієнтами з кардіоімплантованими пристроями необхідно максимально використовувати дистанційний зв'язок;
- коли медичні ресурси дефіцитні, процедури абляції та імплантації серцевих пристроїв слід відкласти, а невідкладні процедури слід проводити лише після ретельного розгляду всіх варіантів фармакологічного лікування;
- у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 часто виникають аритмії, особливо нова або рецидивуюча фібриляція (ФП) і тріпотіння

- передсердь (ТП); поява значних аритмій є маркером тяжкості COVID-19 і асоціюється з більш високою смертністю;
- при лікуванні аритмій перед сумісним застосуванням слід розглянути взаємодію лікарських засобів, включаючи протівірусну, антиаритмічну та антикоагулянтну терапію;
  - пацієнтам у критичному стані з нестабільністю гемодинаміки через повторну шлуночкову тахікардію (ШТ) / фібриляцію шлуночків (ФШ) або ФП/ТП внутрішньовенне введення аміодарону є вибором антиаритмічної терапії;
  - терапія ФП/ТП полягає у відміні всіх препаратів, які подовжують інтервал QT, спрямованих на  $K^+ \geq 4,5$  мекв/л, додавання магнію внутрішньовенно та збільшення частоти серцевих скорочень (шляхом відміни брадикардичних засобів та, якщо необхідно, внутрішньовенного введення ізопротеренолу або тимчасової кардіостимуляції); внутрішньовенно лідокаїн або перорально мексилетин можна розглянути для лікування рефрактерних випадків на підставі обмежених клінічних даних;
  - первинна злаякісна шлуночкова аритмія та раптова аритмічна смерть є відносно рідкісними при COVID-19; у важкохворих злаякісні шлуночкові аритмії є маркером тяжкості захворювання й виникають частіше, особливо в термінальній фазі захворювання;
  - злаякісна шлуночкова тахіаритмія, що виникла вперше, або тяжка брадиаритмія, яка не пояснюється кінцевою стадією дихальної недостатності, може бути маркером гострого ураження міокарда й має спровокувати діагностичну оцінку серця; слід виключити ішемію та гіпоксемію, а також контролювати запалення й серцеві біомаркери; для оцінки функції шлуночків і ураження міокарда слід розглянути можливість проведення ехокардіографії; у разі підозри на міокардит можна розглянути можливість проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ);
  - після одужання від COVID-19 при ФП/ТП слід повторно оцінити терапевтичний вибір контролю частоти та ритму, а також продовжити довготривалу антикоагулянтну терапію на підставі оцінки CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Необхідність постійної стимуляції при брадикардії та катетерній абляції вторинного профілактичного імплантованого серцевого дефібрилятора (ICD) або кардіовертера-дефібрилятора при шлуночкової тахіаритмії потребує повторної оцінки.

**Міокардит.** Захворюваність, основні механізми та фактори ризику міокардиту COVID-19 наразі є нез'ясованими. Біопсія ендоміокарда засвідчила кардіотропізм, включаючи пряму інфекцію кардіоміоцитів SARS-CoV-2, високий ступінь інтерстиціальних макрофагів у більшості випадків і мультифокальний лімфоцитарний міокардит.

Однак механізми, відповідальні за пошкодження міокарда та дисфункції, залишаються недостатньо вивченими. Клінічні ознаки різноманітні. У деяких пацієнтів спостерігається лихоманка, задишка та гострий біль у грудях, але без гемодинамічної нестабільності. Також може спостерігатися погіршення до гострої СН та гіпотензії. У найважчих випадках описано фульмінантний міокардит.

**Хронічна серцева недостатність.** При обстеженні, лікуванні й профілактиці пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю необхідно враховувати такі важливі положення:

- ризик захворювання на COVID-19 може бути вищим у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю через похилий вік та наявність кількох супутніх захворювань;
- пацієнти з хронічною СН і COVID-19 мають значно вищий ризик несприятливих наслідків;
- у пацієнтів із СН із підозрою на COVID-19 звичайна клінічна оцінка, вимірювання температури, ЕКГ, рентгенографія грудної клітки (кардіомегалія, пневмонія COVID-19) та лабораторні дані (підвищена швидкість осідання еритроцитів, фібриноген і С-реактивний білок, а також лімфоцитопенія) можуть дати діагностичну підказку; за показаннями для подальшої оцінки можна використовувати трансторакальну ехокардіографію та КТ грудної клітки; у всіх випадках слід приділяти увагу запобіганню передачі вірусу медичним працівникам та зараженню обладнання;
- пацієнти з хронічною СН повинні ретельно дотримуватися захисних заходів для запобігання інфекції;
- пацієнти з амбулаторною СН (без невідкладної серцевої діяльності) повинні утримуватися від відвідувань лікарні;
- медикаментозну терапію за рекомендаціями (включаючи інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатор рецепторів ангіотензину або сакубітріл/валсартан, бета-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та інші лікарські засоби) слід продовжувати в пацієнтів із хронічною СН, незалежно від COVID-19;
- за можливості слід розглянути застосування телемедицини для надання медичних консультацій та спостереження за амбулаторними хворими на СН.

Під час спалаху COVID-19 пацієнтам із хронічною СН слід ретельно дотримуватись захисних заходів, спрямованих на запобігання передачі захворювання (наприклад, самоізоляція, соціальне дистанціювання, часте миття рук, використання дезінфікуючих засобів та носіння маски для обличчя в громадських місцях). Амбулаторним пацієнтам із СН слід уникати рутинних, нетермінових відвідувань лікарні. Альтернативою може стати впровадження дистанційного моніторингу.

Щодо лікування хронічної серцевої недостатності важливими є такі положення:

- SARS-CoV-2 використовує рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) для проникнення в клітини, і деякі дані вказують на те, що іАПФ та БРА можуть посилювати ACE2, таким чином гіпотетично підвищуючи сприйнятливості до інфекції;
- можна рекомендувати пацієнтам із СН продовжувати прийом усіх препаратів, визначених рекомендаціями (включаючи іАПФ, БРА або сакубітрин/валсартан), незалежно від COVID-19;
- пацієнти з COVID-19 можуть стати гіпотензивними через зневоднення, септичний шок та погіршення гемодинаміки; тому слід розглянути можливість коригування доз ліків від СН.

**Кардіогенний шок (КШ) та позалікарняна зупинка серця (ПЛЗС).** Лікування КШ та ПЛЗС має відповідати поточним рекомендаціям та наявним доказам. Однак слід враховувати, що в умовах перевантаженої системи реанімації, яка постраждала від пандемії COVID-19, не всі пацієнти зможуть отримати лікування у відділенні інтенсивної терапії (ІТ) через обмежені ресурси. Якщо наявних ресурсів недостатньо для того, щоб усі пацієнти могли отримати ідеально необхідне лікування, то основні принципи слід застосовувати відповідно до таких правил пріоритету:

1. Справедливість: доступні ресурси мають розподілятися без дискримінації (тобто без нерівного ставлення за ознаками віку, статі, місця проживання, національності, релігійної приналежності, соціального чи страхового статусу чи хронічної інвалідності).
2. Збереження якомога більшої кількості життів: в умовах гострого дефіциту всі заходи керуються з метою мінімізації кількості смертей. Рішення слід приймати таким чином, щоб якомога менше людей важко захворіло або померло.
3. Захист залучених професіоналів. Протоколи сортування необхідні для максимізації переваг і позбавлення медичного персоналу від імпровізації рішень щодо того, кого лікувати, чи приймати ці рішення окремо.

4. Стратегії сортування, що ґрунтуються на поточних доказах і раніше створеному протоколі реанімації, розробленому робочими групами для використання під час всесвітньої пандемії грипу.

Лікування кардіогенного шоку та позалікарняної зупинки серця критично залежить від часу, що потребує спеціальної мережі та міждисциплінарного досвіду. Важливим є таке:

- при розподілі ресурсів слід намагатися забезпечити стандартизований командний підхід, включаючи доступність та доцільність механічної підтримки кровообігу (МПК);
- інвазивна коронароангіографія (КАГ) залишається основою лікування; однак для мінімізації ризику поширених внутрішньолікарняних інфекцій необхідно враховувати особливі міркування:
- у пацієнтів із супутнім захворюванням на COVID-19 заохочування до МПК слід ретельно зважувати з розвитком коагулопатії, пов'язаної з COVID-19, і потребою в специфічному лікуванні (положення лежачи), необхідному для гострого ураження легень;
- у разі потреби в МПК екстракорпоральна мембранна оксигенація повинна бути кращою тимчасовою МПК через можливості оксигенації;
- у разі гострої ниркової недостатності безперервну заміну функції нирок слід застосовувати обмежено відповідно до встановлених критеріїв;
- щоденну послідовну оцінку органної недостатності та системну оцінку терапевтичних заходів слід оцінювати для більшості критичних пацієнтів, щоб покращити прийняття рішень;
- інфекцію SARS-Cov-2 слід виключити протягом двох негативних тестів, проведених за допомогою ланцюгової реакції зворотної транскриптази — полімеразної реакції; для інтубованих пацієнтів додатково знадобиться аспірат;
- якщо пацієнта неможливо покласти в положення лежачи, може бути доцільним провести серцево-легеневу реанімацію, коли пацієнт лежить на животі, особливо в пацієнтів із розвиненою підтримкою дихальних шляхів та кровообігу.

**Медикаментозне лікування COVID-19.** Результати аналізу складових медикаментозного лікування COVID-19 на момент проведених досліджень мають такий вигляд.

1. **Противірусна терапія.** Декілька агентів були перевірені як противірусні засоби перепрофілювання. Серед них:

**а) Хлорохін і його аналог гідроксихлорохін.** Рандомізовані дослідження не підтвердили, що

гідроксихлорохін є корисним для лікування пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Отже, хлорохін та гідроксихлорохін більше не мають показань для лікування COVID-19, хоча тривають випробування щодо їхньої ролі для профілактики.

**б) Інгібітор протеази лопінавір-ритонавір** ефективний проти коронавірусу SARS і коронавірусу MERS *in vitro* та на тваринних моделях, але ці результати не були підтверджені в рандомізованих контрольованих дослідженнях госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Дослідження *in vitro* та на тваринах показують, що **ремдезивір** (GS-5734) ефективний проти зоонозного та епідемічного коронавірусу SARS і коронавірусу MERS. Попередні дослідження показали, що ремдезивір скорочує час відновлення в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Однак більші рандомізовані дослідження повідомляли про незначний вплив або взагалі його відсутність на такі ключові результати, як смертність, початок ШВЛ та тривалість перебування в стаціонарі серед госпіталізованих пацієнтів.

**2. Терапія на основі антитіл.** Результати щодо перевірених агентів:

**а) Реконвалесцентна плазма, отримана від людей, які одужали від COVID-19.** Попередні результати великої програми розширеного доступу в США свідчать про те, що вищі титри антитіл мали більший вплив на смертність, а також кращі результати при введенні протягом перших 3 днів після встановлення діагнозу.

**б) Синтетичні моноклональні антитіла, спрямовані проти шипкового білка SARS-CoV-2,** були оцінені в рандомізованих дослідженнях. У США надано дозвіл на екстрене використання бамланівімабу з етесевімабом, REGEN-COV і сотровімабом у негоспіталізованих пацієнтів із легкою та середньою тяжкістю COVID-19 на підставі їхньої здатності швидше знижувати вірусне навантаження й запобігання необхідності госпіталізації. Хоча невеликі дослідження цих агентів серед госпіталізованих пацієнтів були припинені достроково через марність REGEN-COV, його оцінили серед 9785 учасників, госпіталізованих із COVID-19, у дослідженні RECOVERY. Серед серонегативних учасників (тобто тих, у кого не виявляється гуморальна відповідь на SARS-CoV-2) призначення REGEN-COV зменшило смертність через 28 днів на 20% (24% проти 30%: співвідношення частоти 0,80, 95% ДІ, 0,70-0,91).

**3. Імуномодулююча терапія.** У дослідженні RECOVERY **дексаметазон** знижував смертність у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які отримували кисень, із найбільшим ефектом серед пацієнтів, які отримують штучну вентиляцію легень (ШВЛ). Ця перевага була підтверджена в метааналізі робочої групи BOO3 REACT із семи рандомізованих клінічних

досліджень критичних хворих на COVID-19. Введення системних кортикостероїдів (дексаметазону, гідрокортизону або метилпреднізолону) порівняно зі звичайним лікуванням або плацебо було пов'язано з нижчою 28-денною смертністю від усіх причин. Також спостерігалися переваги при переході до інвазивної штучної вентиляції легень і потребі в замісній нирковій терапії.

*In vitro* показано, що **азитроміцин** активний проти вірусу SARS-CoV-2. Однак рандомізовані дослідження COALITION I та II і RECOVERY не показали жодної користі від додавання азитроміцину при легкому, середньому чи тяжкому перебігу COVID-19.

У пацієнтів із COVID-19 рівень ІЛ-6 пов'язаний із вірусним навантаженням, тяжкістю захворювання та прогнозом.

**Тоцилізумаб** (моноклональне антитіло до рецептора ІЛ-6) було запропоновано для лікування важкої форми COVID-19. Найбільше дослідження на сьогодні — RECOVERY, яке продемонструвало, що серед пацієнтів із гіпоксією та запаленням (СРБ  $\geq 75$  мг/л) тоцилізумаб знижував ризик смерті на 15% (співвідношення 0,85, 95% ДІ, 0,76-0,94). Проведений BOO3 метааналіз усіх досліджень антагоністів ІЛ-6 підтверджує цю перевагу.

**Колхіцин** був запропонований як пероральний протизапальний препарат для лікування COVID-19, і кілька невеликих досліджень, включаючи дослідження GRECCO-19 за участю 105 госпіталізованих пацієнтів, дали багатообіцяючі результати. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні COLCORONA не підтверджено вплив колхіцину на клінічні події, пов'язані з COVID-19, хоча аналіз лише серед пацієнтів із підтвердженим ПЛР COVID-19 припустив, що може спостерігатися зменшення кількості випадків смерті або госпіталізації в таких пацієнтів. Однак значно масштабніше рандомізоване дослідження серед пацієнтів із більш важкими захворюваннями, які були госпіталізовані з COVID-19, не виявило користі від колхіцину.

**4. Антитромботична терапія.** Антитромбоцитарні засоби були запропоновані як потенційна терапія, частково через високий рівень венозного та артеріального тромбозу, який спостерігається при тяжкому перебігу COVID-19. Серед 14 892 пацієнтів у дослідженні RECOVERY аспирин не покращив клінічні результати.

Дослідження антикоагулянтів на основі гепарину показали різні результати залежно від тяжкості захворювання. Серед важкохворих пацієнтів у трьох дослідженнях не було виявлено жодної переваги терапії антикоагулянтами порівняно зі звичайним лікуванням.

Поточна версія (станом на 31 березня 2021 року) рекомендацій BOO3 щодо життя не

рекомендує використовувати івермектин пацієнтам із COVID-19, за винятком випадків клінічного випробування; настійно не рекомендує застосовувати гідроксихлорохін та лопінавір/ритонавір пацієнтам із COVID-19 будь-якого ступеня тяжкості; умовно рекомендує не застосовувати ремдесивір у госпіталізованих пацієнтів та системні кортикостероїди в пацієнтів із нетяжкою формою COVID-19; і настійно рекомендує використовувати системні кортикостероїди пацієнтам із тяжким та критичним COVID-19.

**Рекомендації щодо застосування антикоагулянтів у пацієнтів із COVID-19.**

Останні дослідження підтверджують, що COVID-19 пов'язаний із підвищеним ризиком венотромбозу, артеріальних і мікросудинних тромботичних та тромбоемболічних захворювань, включаючи дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. Ризик тромботичних ускладнень та кровотечі слід оцінити в усіх пацієнтів із COVID-19, а також дотримуватися поточних рекомендацій щодо профілактики й лікування тромботичних та тромбоемболічних захворювань. Знижені й терапевтичні дози антикоагулянтів пов'язують із покращенням результатів та смертності в госпіталізованих пацієнтів.

### Список використаної літератури

1. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1 — epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology Received 23 April 2021; revised 8 July 2021; editorial decision 10 September 2021; accepted 13 September 2021. Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34791154/>
2. Agostini ML, Andres EL, Sims AC et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease. *mBio*. 2018;9:e00221-00218.
3. Albert CL, Carmona-Rubio AE, Weiss AJ, Procop GG, Starling RC, Rodriguez ER. The enemy within: sudden-onset reversible cardiogenic shock with biopsy-proven cardiac myocyte infection by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Circulation*. 2020;142:1865-1870.
4. Basso C, Leone O, Rizzo S et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41:3827-3835.
5. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:517-525.
6. Chen D, Li X, Song Q et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2011122.
7. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG et al. Coalition COVID-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2041-2052.
8. Choudry FA, Hamsheer SM, Rathod KS et al. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1168-1176.
9. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C et al. Società Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*. 2020;41:2083-2088.
10. de Wit E, Feldmann F, Cronin J et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:6771-6776.
11. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens*. 2015;28:15-21.
12. Group RC, Horby P, Mafham M et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2030-2040.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
14. Horby PW, Campbell M, Spata E et al. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021:2021.2005.2018.21257267.
15. Ibanez B, James S, Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
16. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:819-824.
17. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267-315.
18. Mitja O, Corbacho-Monne M, Ubals M et al. Bcn Pep-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: a randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020.
19. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1815-1826.
20. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM et al. WHO SOLIDARITY Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 — interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2021;384:497-511.
21. Paranjpe I, Fuster V, Lala A et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:122-124.
22. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020.
23. Rodriguez-Leor O, Cid Alvarez AB, de Prado AP et al. In-hospital outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction and COVID-19. *EuroIntervention*. 2021;16:1426-1433.
24. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. ESC Scientific Document Group 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).

25. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017;9:eaal3653.
26. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11:222.
27. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2020;173:623-631.
28. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1169-1186.
29. Sinan U, Erturk M, Yildirim E et al. The predictors of long-term hospitalization in Turkish heart failure population: a subgroup analysis of journey heart failure-TR study: on behalf of journey heart failure-TR investigators. *Int J Cardiovasc Acad.* 2018;4:82-85.
30. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL et al. COLCORONA Investigators. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:924-932.
31. Touret F, Gilles M, Barral K et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci Rep.* 2020;10:13093.
32. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069.
33. Wenzel P, Kopp S, Gobel S et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1661-1663.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-3104.
35. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-436.
36. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180:934-943.
37. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75:1730-1741.

Надійшла до редакції 14.02.2022

---

## RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGISTS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES DURING THE COVID-19 PANDEMIC. PART 2: WAYS OF TREATMENT, TREATMENT AND FOLLOW-UP

**I.P. Katerenchuk**

**Abstract.** The article provides an overview of the keypoints of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic (the second part). The issues of treatment, treatment and follow-up of patients after coronavirus infection are covered in detail.

**Keywords:** coronavirus infection, cardiovascular diseases, treatment, European Society of Cardiology.

В.А. Скибчик, Т.М. Соломенчук  
Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького

## ОГЛЯД ОНОВЛЕНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА КАРДІОЛОГІВ ІЗ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ (2021)

**Резюме.** У статті наведено огляд оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів із профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) 2021 року, створених із метою допомогти клініцистам у виборі, використанні та реалізації необхідних діагностичних, терапевтичних і профілактичних стратегій на основі прийняття спільного рішення лікаря й пацієнта з урахуванням його індивідуальних особливостей і вподобань. Головна увага приділяється змінам, які відбулись у частині стратифікації серцево-судинного ризику, і стратегії досягнення цілей СС-профілактики в осіб декількох клінічних категорій: відносно здорових молодих людей та осіб похилого віку, пацієнтів зі встановленими АССЗ та іншими специфічними клінічними умовами. Для визначення ступеня ризику, який на сьогодні визначається як абсолютна ймовірність (у %) виникнення впродовж наступних 10 років будь-якої фатальної і нефатальної СС-події, запропоновано шкали SCORE2 (в осіб, молодших за 70 років) та SCORE2-OP (в осіб, старших за 70 років) у модифікації для країн із низьким, помірним, високим і дуже високим ризиком. Терапевтичні заходи з метою контролю факторів ризику й модифікації способу життя передбачають поетапний (покроковий) підхід, залежно від персоніфікованих характеристик пацієнтів, зокрема рівня СС-ризиків, переваг контролю індивідуальних чинників і модифікаторів ризику, супутніх захворювань та уподобань пацієнтів.

**Ключові слова:** стратифікація серцево-судинного ризику, серцево-судинна профілактика, очевидно здорові молоді люди, особи похилого віку, рекомендації Європейського товариства кардіологів із профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) 2021 року.

*Перший обов'язок медицини — збереження здоров'я, другий — лікування хвороб. Лікування захворювань складає ту частину медицини, на яку було витрачено особливо багато праці, хоч результати її виявились досить мізерними.*

**Ф. Бекон (1561-1626 рр.), англійський вчений, державний діяч і філософ**

Цільова група із профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у клінічній практиці разом з експертами Європейського товариства кардіологів (ESC) та 12 міжнародних медичних спілнот за участю Європейської асоціації профілактичної кардіології (EAPC) у 2021 році оновили рекомендації щодо запобігання виникненню та прогресуванню атеросклеротичних ССЗ (АССЗ).

Основні положення настанов із профілактики АССЗ:

- Детальна верифікація ризику АССЗ та їх прогнозування: сюди входить виявлення факторів ризику (ФР), модифікаторів ризику, а також клінічних станів, які часто підвищують імовірність АССЗ (рис. 1).

- Підтримка спільного прийняття рішень пацієнтом та його лікарем на основі індивідуальних особливостей пацієнта.
- Оцінка ризику АССЗ не тільки у відносно молодих здорових людей, але й в осіб похилого віку та пацієнтів із встановленим АССЗ чи цукровим діабетом (ЦД), що надає інформацію для індивідуального втручання.
- Цілі лікування можуть бути індивідуалізовані за допомогою поетапного підходу.
- «Залишковий» ризик ССЗ визначається як ризик, що оцінюється після початкових змін способу життя та лікування ФР. Використовується в основному в пацієнтів зі встановленим АССЗ.
- Для молодших, на перший погляд здорових суб'єктів доступна оцінка ризику ССЗ протягом усього життя для підтримки рішень щодо лікування шляхом зміни алгоритмів 10-річного ризику, які послідовно оцінюють низький 10-річний ризик навіть за наявності високих рівнів ФР.
- У старіючій популяції рішення щодо лікування приймають після конкретної оцінки ризику АССЗ, включаючи некардіальний конкуруючий ризик, а також специфічний погляд на

індивідуальний цільовий рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і артеріальний тиск (АТ).

- Оцінка довочасної користі для окремих пацієнтів від відмови від куріння, зниження ХС ЛПНЩ і зниження АТ дає можливість стверджувати про користь лікування в легкій для розуміння спосіб.
- Персоналізовані рішення щодо лікування з використанням оцінки ризику АССЗ та поетапного підходу до лікування є більш складними, ніж загальна універсальна стратегія профілактики, оскільки враховуються різноманітність і клінічні особливості пацієнтів у клінічній практиці.

**NB! Запам'ятати!**

Мета Європейських рекомендацій із профілактики ССЗ 2021 року — допомогти клініцистам у виборі, використанні та реалізації діагностичних, терапевтичних і профілактичних стратегій на основі прийняття спільного рішення лікаря й пацієнта з урахуванням його індивідуальних особливостей і побажань.

**ВЕРИФІКАЦІЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ССЗ (доведені положення)**

Основними причинними та модифікованими факторами ризику АССЗ є:

- Аполіпопротеїн В — білок плазми крові, що входить до складу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).
- Високий артеріальний тиск (АТ).
- Куріння.
- Цукровий діабет (ЦД).
- Ожиріння.
- Стать і гендерна ідентичність.

**Холестерин (ХС) ЛПНЩ як фактор ризику АССЗ:**

- Тривале зниження ХС ЛПНЩ асоціюється зі зниженням ризику ССЗ. Результати досліджень свідчать про безпечність зниження ХС ЛПНЩ та ризику ССЗ навіть при низьких рівнях ХС ЛПНЩ (наприклад, ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл)).
- Доведена абсолютна користь від зниження абсолютного ризику розвитку АССЗ від відносного зниження ХС ЛПНЩ (незалежно від

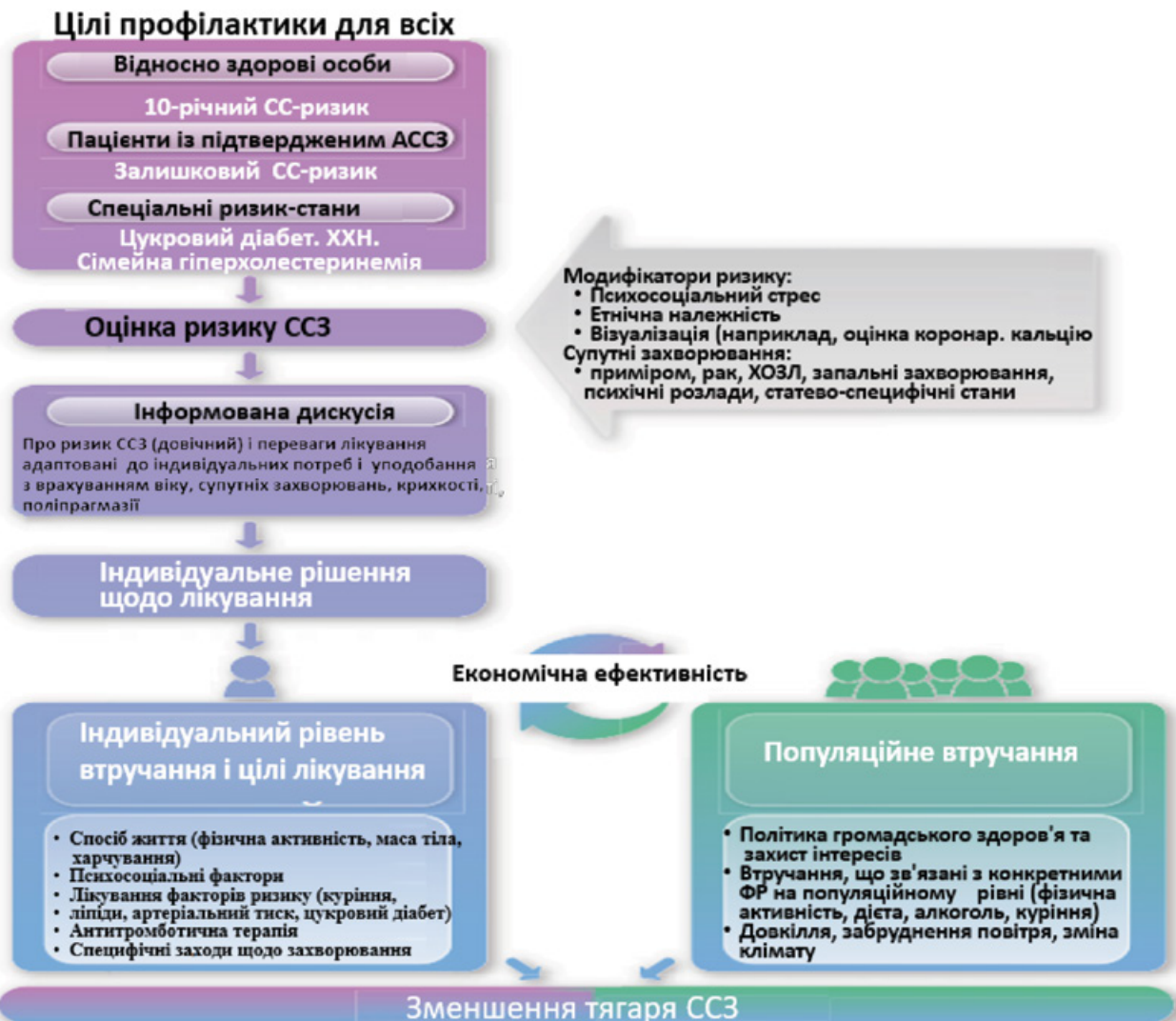


Рис. 1. Основна схема проведення профілактики серцево-судинних захворювань

препарату), тому навіть невелике абсолютне зниження ЛПНЩ може бути корисним для пацієнтів із високим або дуже високим ризиком.

- Новий показник для визначення СС-ризиків — **ХС не-ЛПВЩ** — охоплює всі атерогенні (апоВ-вмісні) ліпопротеїни і розраховується як загальний холестерин (ЗХС) мінус холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Рівень ХС — не-ЛПВЩ тотожний вимірюванню концентрації апоВ у плазмі крові. Він є також показником, що використовується для оцінки СС-ризиків у шкалах SCORE2 та SCORE2-OP.

#### **Артеріальний тиск (АТ):**

- Підвищений АТ є основною причиною як АССЗ, так і неатеросклеротичного ССЗ, особливо серцевої недостатності (СН) (9,4 млн смертей і 7% інвалідності у світі).
- Підвищений АТ є ФР розвитку ІХС, СН, цереброваскулярних захворювань, захворювань артерій нижніх кінцівок (ЗАНК), хронічної хвороби нирок (ХХН) та фібриляції передсердь (ФП). Ризик смерті від ІХС або інсульту лінійно зростає від рівнів АТ (від 90 мм рт. ст. систолічного та 75 мм рт. ст. діастолічного).
- Абсолютна користь від зниження систолічного АТ (САТ) залежить від абсолютного ризику та абсолютного зниження САТ, за винятком випадків, коли нижні межі САТ визначаються міркуваннями переносимості й безпеки.
- Еволюція АТ протягом життя відрізняється в жінок порівняно з чоловіками, що потенційно може призвести до збільшення в жінок СС-ризиків при нижчих порогових значеннях АТ.
- Шкалу SCORE2 не можна використовувати для пацієнтів із вторинними причинами та більш рідкісними формами артеріальної гіпертензії (АГ), наприклад при первинному гіперальдостеронізмі.

#### **Куріння:**

- Курці протягом усього життя мають 50% ймовірність померти через куріння і в середньому втрачать 10 років життя.
- Ризик ССЗ у курців віком до 50 років у 5 разів вищий, ніж у некурців.
- Тривале куріння є більш небезпечним для жінок, ніж для чоловіків.
- Пасивне куріння пов'язане зі збільшенням ризику ССЗ.

#### **Цукровий діабет:**

- ЦД 1-го типу, ЦД 2-го типу та переддіабет є незалежними ФР АССЗ, збільшують ризик АССЗ приблизно вдвічі, залежно від популяції та терапевтичного контролю.
- У жінок із ЦД 2-го типу виявляється вищий ризик інсульту.
- Пацієнти із ЦД 2-го типу, імовірно, мають декілька ФР АССЗ (включаючи дисліпідемію та

АГ), кожен з яких опосередковано збільшує ризик як АССЗ, так і не-АССЗ.

#### **Ожиріння:**

- За останні десятиліття індекс маси тіла (ІМТ), що вимірюється як вага (у кг), поділена на квадрат висоти зросту (у м<sup>2</sup>) особи, значно збільшився в дітей, підлітків та дорослих у усьому світі.
- Менделівські випадкові аналізи показують лінійну залежність між ІМТ та смертністю в некурців і J-подібне співвідношення в тих, хто постійно курить. Загальна смертність найнижча при ІМТ 20-25 кг/м<sup>2</sup> у практично здорових людей із J- або U-подібним співвідношенням.
- У хворих на СН є докази т. з. парадоксу ожиріння — нижчий ризик смертності реєструється в пацієнтів із вищим ІМТ.
- Згідно з даними метааналізу, ІМТ і окружність талії однаково, сильно і безперервно пов'язані з АССЗ і ЦД 2-го типу.

#### **Стать і гендерна ідентичність:**

- Рекомендації з профілактики ССЗ (ESC, 2021) визнають важливість врахування факторів статі та гендерної ідентичності щодо оцінки ризику й клінічного ведення окремих осіб і груп населення. Ці рекомендації також визнають складність взаємозв'язку між цими поняттями й ССЗ, а також психологічним здоров'ям.
- За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), статі «відноситься до різних біологічних і фізіологічних особливостей жінок, чоловіків та інтерсексуальних осіб, таких як хромосоми, гормони та репродуктивні органи».
- Це слід відрізнити від гендерної ідентичності, яка «відноситься до особливостей жінок, чоловіків, дівчат і хлопчиків, що є соціально створеними». Це включає норми, моделі поведінки та ролі, що пов'язані бути жінкою, чоловіком, дівчиною чи хлопцем, а також різні стосунки між ними. Як соціальна створена гендерна ідентичність змінюється від суспільства до суспільства і може змінюватися з часом.

#### **КЛАСИФІКАЦІЯ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Верифікація пацієнтів за категоріями ризику — ключовий елемент при запровадженні профілактичних заходів, що дозволяє отримати найбільшу користь від контролю факторів ризику АССЗ.

**Вік є основним фактором СС-ризиків, тому важливим є розподіл ризику за віковими групами:**

- Жінки <50 років та чоловіки <40 років майже завжди характеризуються низьким 10-річним СС-ризиком, але можуть мати несприятливі модифіковані ФР, на тлі яких довгострокова ймовірність розвитку ССЗ різко зростає.

- І навпаки, у чоловіків >65 років та жінок >75 років майже завжди відзначають високий 10-річний ризик ССЗ.
- Жінки від 55 до 75 років та чоловіки від 40 до 65 років мають 10-річний СС-ризик, що залежить від профілактичного втручання.
- Вікові категорії <50, 50-69 та ≥70 років слід враховувати, але використовувати індивідуалізовано, зі здоровим глуздом і гнучкістю. Імовірність розвитку ССЗ також слід оцінювати в осіб із ЦД 2-го типу та хворих на встановлене АССЗ. Визначення СС-ризиків протягом життя в різних групах пацієнтів дозволяє оцінити довгострокову користь таких профілактичних заходів, як відмова від куріння, зниження рівня ліпідів та контроль АТ.

#### Групи осіб, яким рекомендовано проводити глобальну оцінку ризику ССЗ:

- Проведення систематичної глобальної оцінки ризику ССЗ рекомендовано особам із будь-яким основним фактором СС-ризиків, а саме: передчасні ССЗ у сімейному анамнезі, сімейна гіперхолестеринемія (СГХС), чинники ризику ССЗ — куріння, АГ, ЦД, підвищений рівень ліпідів, ожиріння або супутні захворювання, що збільшують імовірність ССЗ (I, C).
- Систематичне визначення ризику ССЗ виконувати недоцільно в чоловіків віком до 40 років та жінок до 50 років без відомих факторів СС-ризиків (III, C).
- У практично здорових осіб віком <70 років без встановлених АССЗ, ЦД, ХХН, генетичних/рідкісних порушень ліпідів або АТ рекомендовано оцінити 10-річний фатальний та нефатальний ризик ССЗ, пов'язаний з інфарктом міокарда (ІМ) та інсультом, за допомогою шкали SCORE2 (I, B).
- У людей віком ≥70 років за відсутності вказаних вище чинників слід визначити 10-річний фатальний і нефатальний ризик ССЗ за допомогою шкали SCORE2-OP, яку використовують у представників старших вікових груп (I, B).
- Пацієнтів зі встановленими ССЗ, та/або ЦД, та/або нирковою недостатністю середнього чи тяжкого ступеня, та/або генетичними чи рідкісними порушеннями ліпідів/АТ варто розглядати як групи високого або дуже високого ризику виникнення ССЗ (I, A) (шкали SCORE2, SCORE2-OP у цих пацієнтів не використовуються).

#### Цільові групи для стратифікації ризику та профілактики

Визначення категорій пацієнтів, які отримують найбільшу користь від контролю факторів ризику АССЗ, — ключовий елемент при запровадженні профілактичних заходів. Виділяють п'ять основних груп пацієнтів, у яких необхідно визначити ризик АССЗ:

1. Практично здорові особи (до 50 років, 50-59 років, ≥70 років) без АССЗ, ЦД 2-го типу, ХХН, СГХС.
2. ХХН без ЦД і АССЗ.
3. Сімейна гіперхолестеринемія (СГХС).
4. Цукровий діабет.
5. Пацієнти із ССЗ атеросклеротичного походження.

Розподіл пацієнтів за категоріями ризику ССЗ представлено в табл. 1.

#### Оновлені шкали для оцінки СС-ризиків в осіб без ССЗ

Європейське товариство кардіологів у 2021 році запропонувало нові шкали для оцінки СС-ризиків в осіб без ССЗ — SCORE2, SCORE2-OP для 4 географічних регіонів, які мають різні ризики:

- SCORE2: оцінює 10-річний ризик смерті, нефатального ІМ та інсульту в очевидно здорових осіб віком 40-69 років із ФР, що не лікувалися або були стабільними протягом кількох років (табл. 2).
- SCORE2-OP (Older Person): оцінює 5- та 10-річний ризик смерті, нефатального ІМ та інсульту з поправкою на конкуруючі ризики відносно здорових людей у віці ≥70 років.
- SCORE2 і SCORE2-OP відкалібровані для чотирьох кластерів країн (низький, помірний, високий і дуже високий ризик ССЗ), які згруповані на основі національних показників смертності від ССЗ, що опубліковані ВООЗ:
  - **Країни з низьким ризиком:** Бельгія, Данія, Франція, Ізраїль, Люксембург, Норвегія, Іспанія, Швейцарія, Нідерланди та Велика Британія (рис. 2).
  - **Країни з помірним ризиком:** Австрія, Кіпр, Фінляндія, Німеччина, Греція, Ісландія, Ірландія, Італія, Мальта, Португалія, Сан-Марино, Словенія та Швеція (рис. 3).
  - **Країни високого ризику:** Албанія, Боснія і Герцеговина, Хорватія, Чехія, Естонія, Угорщина, Казахстан, Польща, Словаччина та Туреччина (рис. 4).
  - **Країни дуже високого ризику:** Алжир, Вірменія, Азербайджан, Білорусь, Болгарія, Єгипет, Грузія, Киргизстан, Латвія, Ліван, Лівія, Литва, Чорногорія, Марокко, Республіка Молдова, Румунія, Російська Федерація, Сербія, Сирія, колишня Югославська Республіка (Македонія), Туніс, Україна та Узбекистан (рис. 5).
- У шкалах SCORE2 та SCORE2-OP для оцінки 10-річного ризику смерті, нефатального ІМ та інсульту враховують: стать, вік, куріння, систолічний АТ, холестерин не-ліпопротеїнів високої щільності (ХС не-ЛПВЩ).

Таблиця 1. Категорії пацієнтів та ризик серцево-судинних захворювань

Категорії пацієнтів	Підгрупи	Категорія ризику	Розрахунок ризику та користь від терапії
<b>Відносно здорові особи</b>			
Особі без ССЗ, ЦД, ХХН та сімейної ГХС	<50 років	Від низького до високого ризику	10-річний ризик ССЗ оцінюється за шкалою <b>SCORE2</b> . Розраховується довічний ризик та користь від корекції ФП (модель LIFE-CVD) для пояснення пацієнтам.
	50-69 років	Від низького до дуже високого ризику	
	≥70 років	Від низького до дуже високого ризику	10-річний ризик ССЗ оцінюється за шкалою <b>SCORE2-OP</b> . Розраховується довічний ризик та користь від корекції ФП (модель LIFE-CVD) для пояснення пацієнтам.
<b>Пацієнти з ХХН</b>			
ХХН без ЦД і АССЗ	<b>Помірна ХХН</b> • рШКФ 30-44 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> та АКІ <30 • <b>або</b> рШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , а також АКІ 30-300 • <b>або</b> рШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> та АКІ >300	Високий ризик	Н/Д
	<b>Тяжка ХХН</b> • рШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> • <b>або</b> рШКФ 30-44 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> і АКІ >30	Дуже високий ризик	Н/Д
<b>Сімейна гіперхолестеринемія</b>			
Асоціюється з різко підвищеним рівнем холестерину	Н/Д	Високий ризик	Н/Д
<b>Цукровий діабет 2-го типу</b>			
Пацієнти із ЦД 1-го типу після 40 років	Добре контрольований нещодавній ЦД (наприклад, <10 років), без УОМ та додаткових ФР АССЗ	Помірний ризик	Н/Д
	Інші пацієнти із ЦД без ФР та значних УОМ	Високий ризик	Розрахунок залишкового 10-річного ризику при досягненні загальних профілактичних цілей (наприклад, за шкалою ADVANCE або DIAL). Можливий розрахунок довічного ризику та користі від лікування (наприклад, за моделлю DIAL).  Розрахунок залишкового 10-річного СС-ризiku при досягненні загальних профілактичних цілей (наприклад, з оцінкою ризику SMART для встановлення ССЗ або за шкалою ADVANCE чи DIAL). Можливий розрахунок довічного СС-ризiku та користі від лікування (наприклад, за моделлю DIAL).
	ЦД та АССЗ та/або значні УОМ: • рШКФ <45 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> незалежно від альбумінурії; • рШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> + МАУ (АКІ 30-300 мг/г) • Протеїнурія (АКІ >300 мг/г) • Мікроангіопатія ≥3 локалізацій (МАУ + ретинопатія + нейропатія)	Дуже високий ризик	
<b>Пацієнти із встановленим діагнозом ССЗ</b>			
Документоване АССЗ клінічно або не викликає сумнівів при візуалізації: попередній ІМ, ГКС, коронарна ревазуляризація та інші артеріальні ревазуляризації, інсульт, ТІА, аневризма аорти, ЗАНК. Задokumentовано АССЗ візуалізаційно з виявленням АСБ при КАГ, КТ або УЗД сонних артерій (не включає ТІМ сонної артерії).	Н/Д	Дуже високий ризик	Розрахунок залишкового СС-ризiku при досягненні загальних профілактичних цілей (наприклад, 10-річного ризику за шкалою SMART або 1-2-річного ризику за шкалою EUROASPIRE для пацієнтів з ІХС). Можливий розрахунок довічного СС-ризiku та користі від лікування (модель SMART-REACH або DIAL при діабеті).

Примітка. АКІ — альбумін-креатиніновий індекс — співвідношення альбуміну до креатиніну (для перерахування мг/г у мг/ммоль розділіть на 10); АСБ — атеросклеротична бляшка; ГКС — гострі коронарні синдроми; ІМ — гострий інфаркт міокарда; ЗАНК — захворювання артерій нижніх кінцівок; КАГ — коронарна ангіографія; КТ — комп'ютерна томографічна ангіографія; МАУ — мікроальбумінурія; Н/Д — не визначається; рШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ТІМ — товщина інтими-медіа; УЗД — ультразвукове дослідження; УОМ — ураження органів-мішеней.

**NB! Запам'ятати!**

- Під ступенем СС-ризiku мають на увазі абсолютну ймовірність (у %) виникнення впродовж наступних 10 років будь-якої фатальної СС-події (Примітка. Це визначали за шкалою SCORE до оновлення рекомендацій) та будь-якої фатальної й нефатальної СС-події (!!! визначається з 2021 року за шкалами SCORE2 — в осіб, молодших за 70 років, та SCORE2-OP — в осіб, старших за 70 років).
- У попередніх рекомендаціях СС-ризик у хворих без ССЗ визначали у віці 40-69 років, а в рекомендаціях 2021 року додано ще 20 років, тобто — в осіб 40-89 років.

Таблиця 2. Ключові відмінності в прогнозуванні СС-ризiku шкал SCORE та SCORE2

SCORE	SCORE2
Визначення ризику тільки фатальних ССЗ: • у країнах із високим і низьким ризиком • у віковому діапазоні 40-69 років • з урахуванням рівня загального холестерину	Визначення ризику фатальних і нефатальних ССЗ: • у країнах 4 кластерів ризику (низький, помірний, високий і дуже високий ризик ССЗ — відповідно до смертності від ССЗ у кожній конкретній країні) • у віковому діапазоні 40-69 років (для осіб 70-89 років запропонована окрема шкала SCORE2-OP) • з урахуванням усіх атерогенних фракцій ліпідів (показник — ХС не-ЛПВЩ)

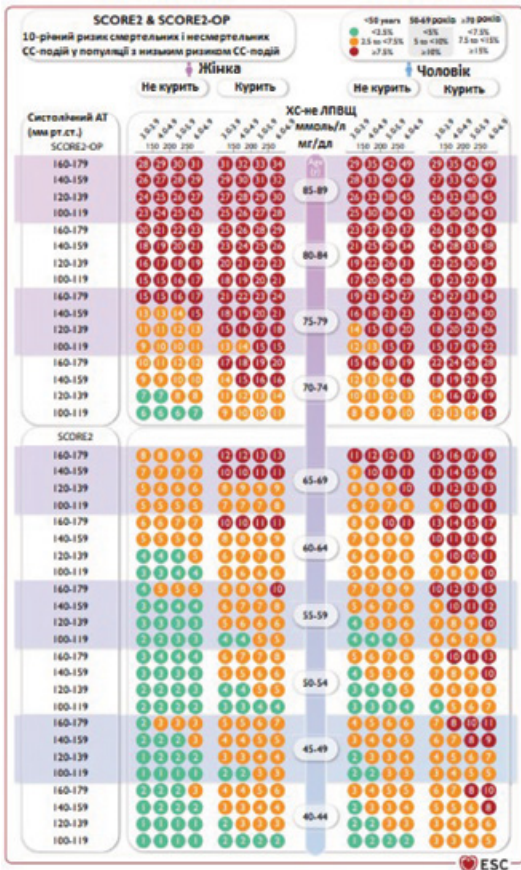


Рис. 2. Шкали SCORE2 та SCORE2-OP для країн із низьким ризиком СС-подій

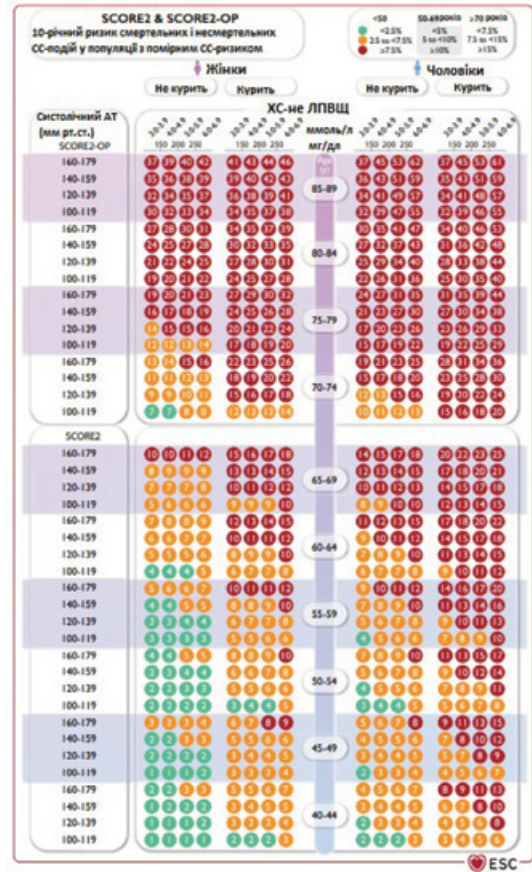


Рис. 3. Шкали SCORE2 та SCORE2-OP для країн із помірним ризиком СС-подій

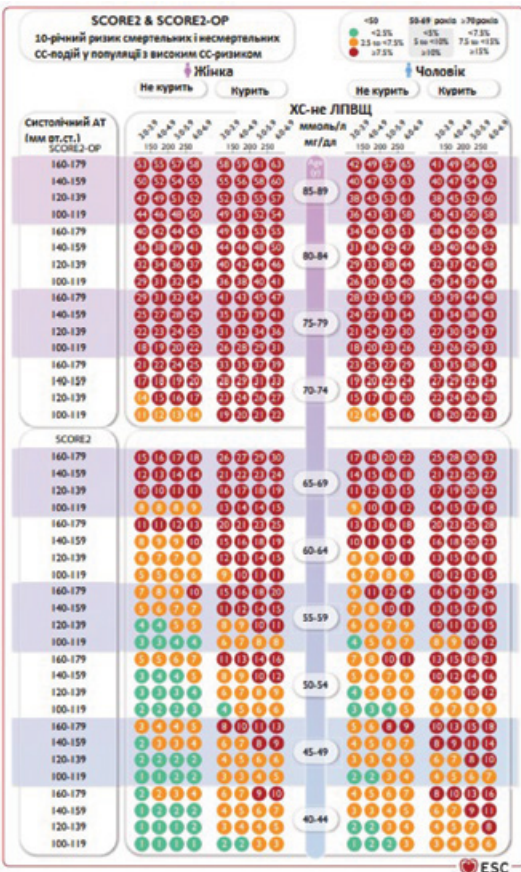


Рис. 4. Шкали SCORE2 та SCORE2-OP для країн із високим ризиком СС-подій

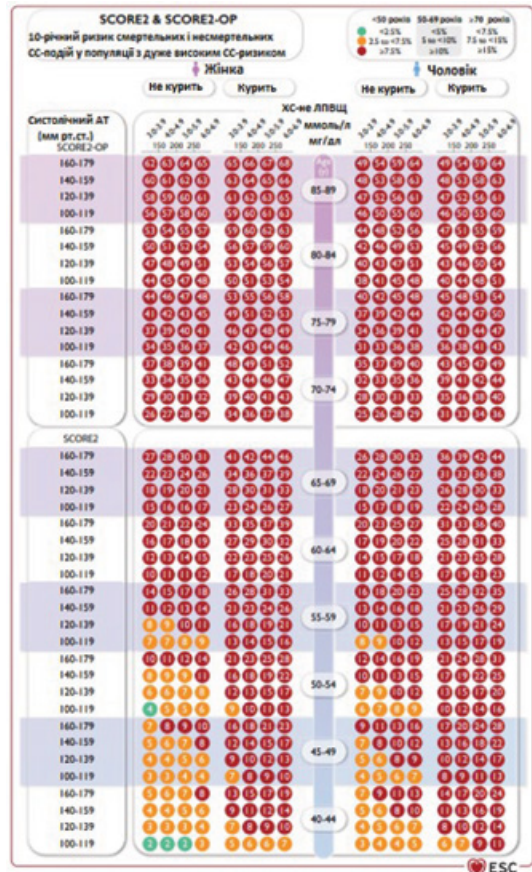


Рис. 5. Шкали SCORE2 та SCORE2-OP для країн із дуже високим ризиком СС-подій

## КАТЕГОРІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ

Загалом надання конкретних рекомендацій щодо корекції ФР базується на визначенні категорії ризику ССЗ для окремої особи («низький», «помірний», «високий» та «дуже високий»). Граничні рівні ризику для цих категорій різняться чисельно для різних вікових груп, щоб уникнути недостатнього лікування в молодих осіб та надмірного лікування в літніх людей.

Оскільки вік є основним ФР, користь від лікування ФР протягом життя вища в молодих людей. Тому пороги СС-ризiku для розгляду початку лікування нижчі для молодих людей (табл. 3).

Категорії ризику не «автоматично» перетворюються на рекомендації щодо початку лікування лікарськими засобами. У всіх вікових групах враховуються модифікатори ризику, ризик ССЗ протягом життя, користь від лікування, супутні захворювання, крихкість та переваги пацієнта щодо лікування.

Багато пацієнтів можуть прямувати з вищої до нижчої категорії ризику без прийому ліків, наприклад при відмові від куріння.

У віковому діапазоні від 50 до 69 років 10-річний поріг ризику смертності від ССЗ у 5%, оцінений за допомогою раніше використовуваного алгоритму SCORE, відповідає в середньому 10-річному смертельному та нелетальному ризику ССЗ і підлягає лікуванню.

**Таблиця 3. Категорії СС-ризiku на основі шкал SCORE2 та SCORE2-OP у практично здорових осіб залежно від віку**

Категорії ризику	<50 років	50-59 років	≥70 років
Низький або помірний ризик: лікування факторів ризику зазвичай не рекомендується	<2,5%	<5%	<7,5%
Високий ризик: слід розглянути можливість лікування факторів ризику	Від 2,5 до 7,5%	Від 5 до <10%	Від 7,5 до <15%
Дуже високий ризик: зазвичай рекомендовано лікування факторів ризику	≥7,5%	≥10%	≥15%

## ОЦІНКА МОДИФІКАТОРІВ РИЗИКУ

### Оцінка додаткових чинників ризику ССЗ:

- **Психосоціальний стрес.** Даний аспект пов'язаний із розвитком та прогресуванням АССЗ незалежно від загальних факторів ризику (ФР) і статі. Для нього характерне персистування симптомів психічних розладів та стресових чинників, таких як самотність і критичні життєві події. І навпаки, показники психічного здоров'я, серед яких оптимізм і потужна мотивація, пов'язані з меншою ймовірністю психосоціального стресу. Також слід зазначити, що він значно корелює із соціально-економічними та поведінковими ФР (тютюнопалінням, поганою прихильністю до лікування тощо).

- **Етнічна приналежність.** Показники ризику ССЗ з огляду на етнічну приналежність варіюють. Тому слід використовувати відносний ризик залежно від країн і локальних інструментів оцінки.
- **Візуалізація.** Визначення кальцієвого індексу судин (КІС), на додаток до аналізу звичайних ФР, може змінити ступінь ризику ССЗ. Вищий КІС від очікуваного підвищує розрахований раніше ризик для пацієнта. Однак оцінка КІС не дає прямої інформації про загальне навантаження бляшок або тяжкість стенозу.
- **Контрастна комп'ютерно-томографічна ангіографія.** Ця процедура дозволяє ідентифікувати коронарні стенози та спрогнозувати серцеві події. Але не встановлено, чи покращує вона класифікування ризику або підвищує прогностичну цінність порівняно з оцінкою КІС.
- **Ультрасонографія сонних артерій.** Систематична оцінка товщини інтими-медіа для покращення визначення ймовірності ССЗ не рекомендована через відсутність методологічної стандартизації та додаткових переваг у прогнозуванні майбутніх СС-подій навіть у групі помірному ризику. Незважаючи на меншу кількість даних порівняно з КІС, оцінка бляшок у сонній артерії за допомогою ультразвукового дослідження впливає на ступінь ризику ССЗ. Цю процедуру розглядають у пацієнтів із помірним ризиком, якщо визначення КІС неможливе.
- **Жорсткість артерій** зазвичай визначають за допомогою **швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ)** в аорті або індексу збільшення артерії. Цей показник поліпшує прогнозування ймовірності розвитку ССЗ та класифікування ризиків. Однак труднощі вимірювання та істотна систематична похибка обмежують проведення процедури. Вплив **кісточно-плечового індексу** на ступінь ризику також обмежений, можливо, за винятком жінок із помірним ризиком. Виконання ехокардіографії через брак даних стосовно ефекту на покращення прогнозування СС-ризiku не рекомендовано.
- **Немічність або крихкість.** Це стан, що не залежить від віку або мультиморбідності та робить людину уразливішою до впливу стресових факторів. Немічність є функціональним ФР несприятливих результатів, зокрема високої частоти розвитку ССЗ та інших хвороб, а також смертності. Поширеність крихкості зростає з віком, але особи одного хронологічного віку можуть істотно відрізнятися за станом здоров'я та життєздатністю. «Біологічний» вік набагато важливіший у контексті клінічного статусу й тяжких наслідків (включно із СС-подіями). Наявність супутніх патологій може посилити крихкість людини.
- **Сімейний анамнез.** Взаємодію генетичних чинників та навколишнього середовища

відображає сімейний анамнез передчасного ССЗ, що є простим індикатором СС-ризиків. Однак він лише незначно покращує прогнозування ймовірності АССЗ порівняно з оцінкою традиційних ФР.

- **Генетичні фактори.** Етіологія АССЗ має генетичний компонент, але в профілактичних підходах ці дані наразі не використовуються. Необхідні додаткові дослідження в галузі полігенної оцінки ризику для його стратифікації.
- **Соціально-економічні детермінанти.** Низький соціально-економічний статус та стрес на роботі незалежно пов'язані з розвитком і прогнозуванням АССЗ для представників обох статей. Найсильнішу кореляцію виявлено між низьким доходом та смертністю від ССЗ. Стрес, асоційований із роботою, визначається навантаженням і дисбалансом між зусиллями й винагородою.

**Рекомендації:**

Регулярна (рутинна) оцінка інших потенційних модифікаторів ризику, зокрема генетичних чинників, циркулювальних плазмових чи сечових біомаркерів, судинних тестів / методів візуалізації (крім визначення кальцієвого індексу судин або ультрасонографії сонних артерій на предмет бляшок), не рекомендована (III, B).

**ВИЗНАЧЕННЯ СС-РИЗИКУ З ОГЛЯДУ НА СПЕЦИФІЧНІ КЛІНІЧНІ УМОВИ**

Індивідуальні СС-ризиків, які визначаються за допомогою загальноприйнятих інструментів оцінки, підлягають уточненню шляхом аналізу потенційних модифікаторів ризику. Додатково на ймовірність розвитку ССЗ можуть несприятливо впливати специфічні клінічні стани, які також можуть бути пов'язані з погіршенням клінічного прогнозу. До того ж багато з них мають спільні фактори ризику АССЗ, тому їх лікування дозволяє синергічно зменшити загальний тягар захворювання.

**Рекомендації щодо оцінки ССЗ з огляду на специфічні клінічні умови:**

- У всіх пацієнтів із ХХН з/без ЦД рекомендовано відповідний скринінг на наявність АССЗ та прогресування захворювання нирок включно з моніторингом альбумінурії (I, C).
- В онкохворих слід проводити контроль дисфункції серця за допомогою методів візуалізації та циркулювальних біомаркерів до, періодично — під час та після лікування раку (I, B).
- В осіб, які отримують терапію з приводу раку, необхідні скринінг факторів та оптимізація профілю СС-ризиків (I, C).
- У пацієнтів із високим ризиком, які отримують високі кумулятивні дози або комбіновану променевою терапією чи хіміотерапією антрацикліном, можна розглянути проведення

кардіопротективного лікування для профілактики дисфункції ЛШ (IIb, B).

- Усім пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) рекомендовано проходити обстеження на наявність ФР та безпосередньо АССЗ (I, C).
- Оцінку загального ризику ССЗ можна розглянути в дорослих осіб із хронічними запальними хворобами (IIb, B).
- Множення обчисленої суми ризику ССЗ у 1,5 раза слід розглянути в пацієнтів із ревматоїдним артритом (IIa, B).
- Наявність мігрені з аурою слід враховувати при оцінці ризику ССЗ (IIa, B).
- Відмову від комбінованого гормонального контрацептиву можна розглянути в жінок із мігренню та аурою (IIb, B).
- Хворим на ССЗ, ожиріння та АГ показане регулярне обстеження щодо якості сну (I, C).
- Якщо є значні проблеми зі сном та відсутність змін упродовж чотирьох тижнів при застосуванні заходів із гігієни сну, рекомендовано звернутися до фахівця (I, C).
- Психічні розлади зі значними функціональними порушеннями доцільно розглядати як такі, що впливають на загальний ризик ССЗ (I, C).
- У жінок із прееклампсією в анамнезі та/або АГ, що зумовлена вагітністю, періодично слід проводити скринінг на виявлення АГ і ЦД (IIa, B).
- У жінок із синдромом полікістозних яєчників або гестаційним ЦД в анамнезі слід проводити періодичний скринінг на виявлення ЦД (IIa, B).
- У жінок, які мають в анамнезі передчасні пологи або мертворождалих дітей, можна розглянути періодичний скринінг для виявлення АГ і ЦД (IIb, B).
- Оцінку ризику ССЗ слід розглянути також і в чоловіків з еректильною дисфункцією (II, C).

**II ЧАСТИНА**

**ТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАХОДИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ТА ФАКТОРІВ РИЗИКУ У ВІДНОСНО ЗДОРОВИХ ОСІБ І ПАЦІЄНТІВ ЗІ ВСТАНОВЛЕНИМ АССЗ:**

- **Поетапний підхід** щодо інтенсифікації лікування, спрямований на посилений контроль ФР, рекомендовано для осіб із високим або дуже високим СС-ризиком, а також хворим із встановленим АССЗ та/або ЦД, з урахуванням ймовірності СС-подій, переваг контролю чинників і модифікаторів ризику, супутніх захворювань й уподобань пацієнтів (I, B).
- Лікування факторів ризику АССЗ є доцільним у людей без ЦД, ХХН, генетичних/рідкісних порушень ліпідів або АТ, які належать до групи дуже високого ризику:  $\geq 7,5$ ;  $\geq 10$  та  $\geq 15\%$  за шкалою SCORE2 у віці до 50, 50-69 і  $\geq 70$  років відповідно (I, C).

- Лікування факторів ризику АССЗ повинно розглядатися в людей без ЦД, ХХН, генетичних/рідкісних порушень ліпідів або АТ, які належать до групи високого ризику ССЗ: від 2,5 до <7,5% за шкалою SCORE2 у віці до 50 років; від 5 до <10% за шкалою SCORE2 для осіб 50-69 років; від 7,5 до <15% за шкалою SCORE2-OP для віку ≥70 років (IIa, C).
- При лікуванні слід дотримуватися оптимальних цільових показників САТ (<130 мм рт. ст.) та ХС ЛПНЩ (відповідно до категорії ризику) згідно з рекомендаціями ESC/EAS (2019) та ESC/ESH (2018). Загалом має бути застосовано поетапний підхід: після КРОКу 1 передбачено перехід до посиленних заходів на КРОК 2.

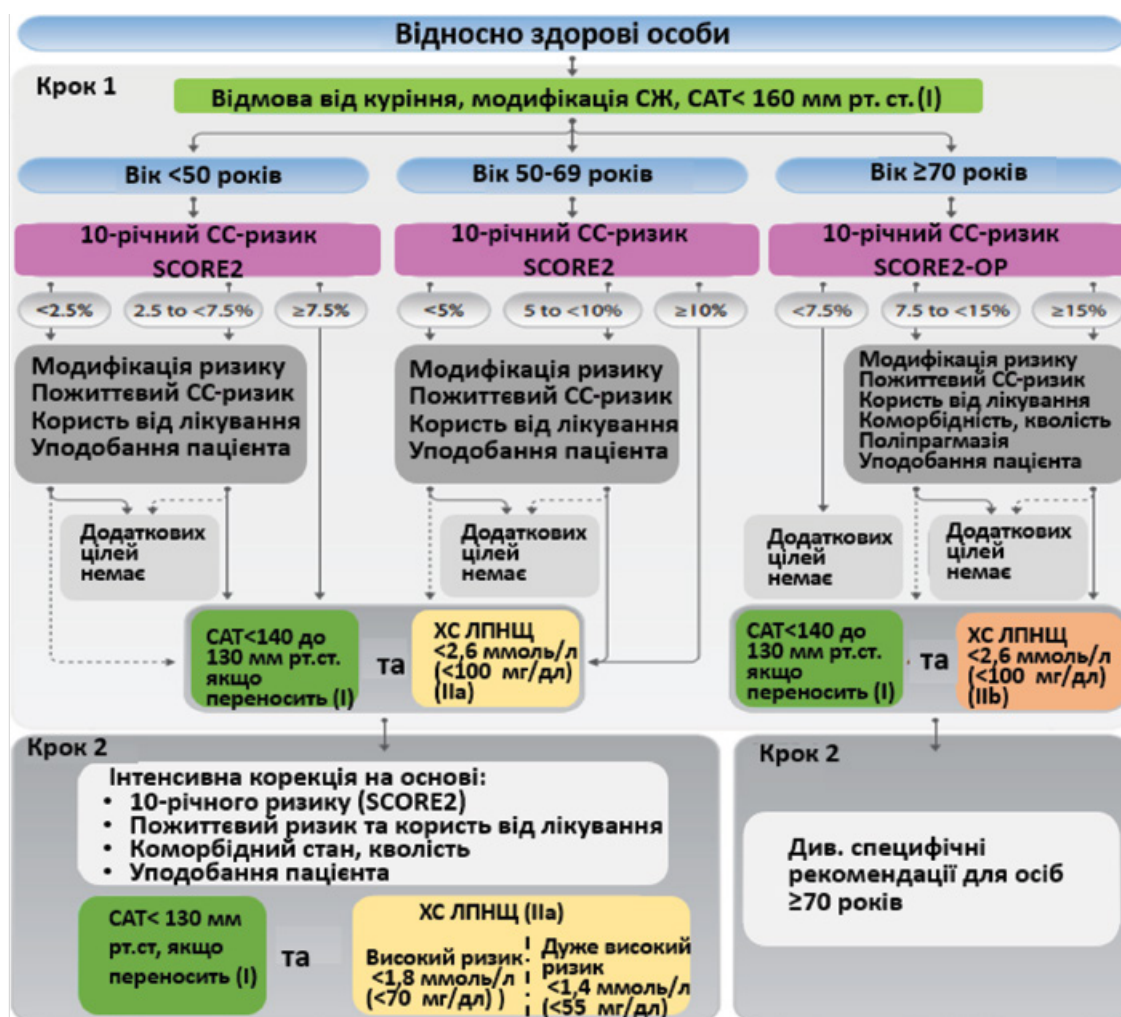
**NB! Запам'ятати!**

Відносно здоровими вважаються особи, у яких не встановлено АССЗ, ЦД, ХХН, генетичні/рідкісні порушення ліпідного обміну або АТ.

Алгоритми терапевтичних заходів для зниження СС-ризiku та контролю ФР у відносно здорових осіб наведено на рис. 6, у пацієнтів із підтвердженим АССЗ — на рис. 7, із цукровим діабетом 2-го типу — на рис. 8.

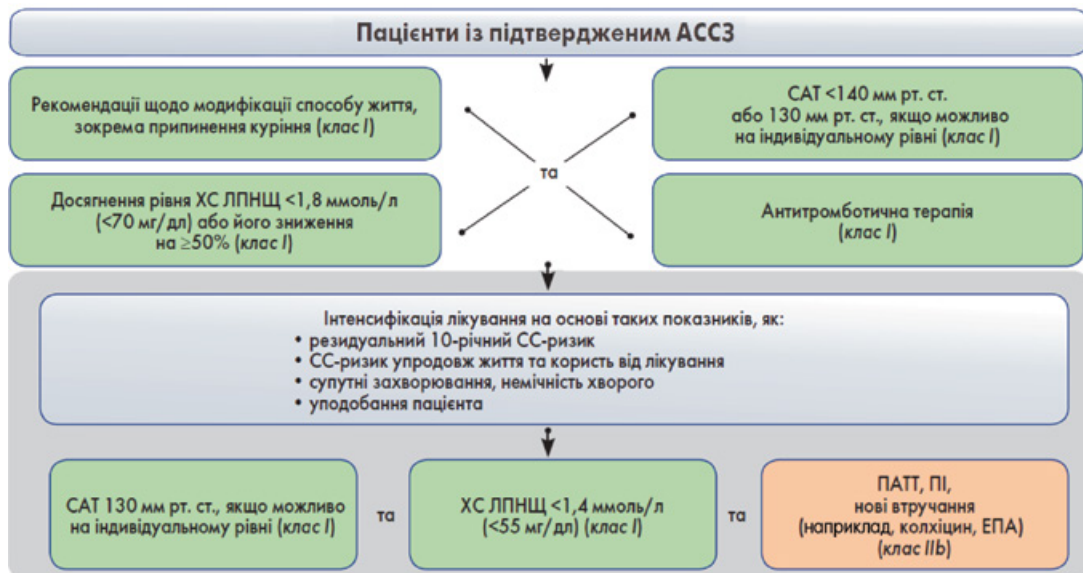
**NB! Запам'ятати!**

- Нині підтверджено користь поетапного підходу до інтенсифікації лікування ССЗ.
- Лікування починається зі встановлення цілей профілактики для всієї популяції незалежно від СС-ризiku. Потім проводять стратифікацію СС-ризiku та обговорюють потенційні переваги з пацієнтом.
- Якщо лікування розпочато, слід оцінити його ефективність і розглянути подальшу інтенсифікацію терапії для досягнення мети щодо контролю ФР в усіх пацієнтів залежно від їхніх індивідуальних особливостей і вподобань.



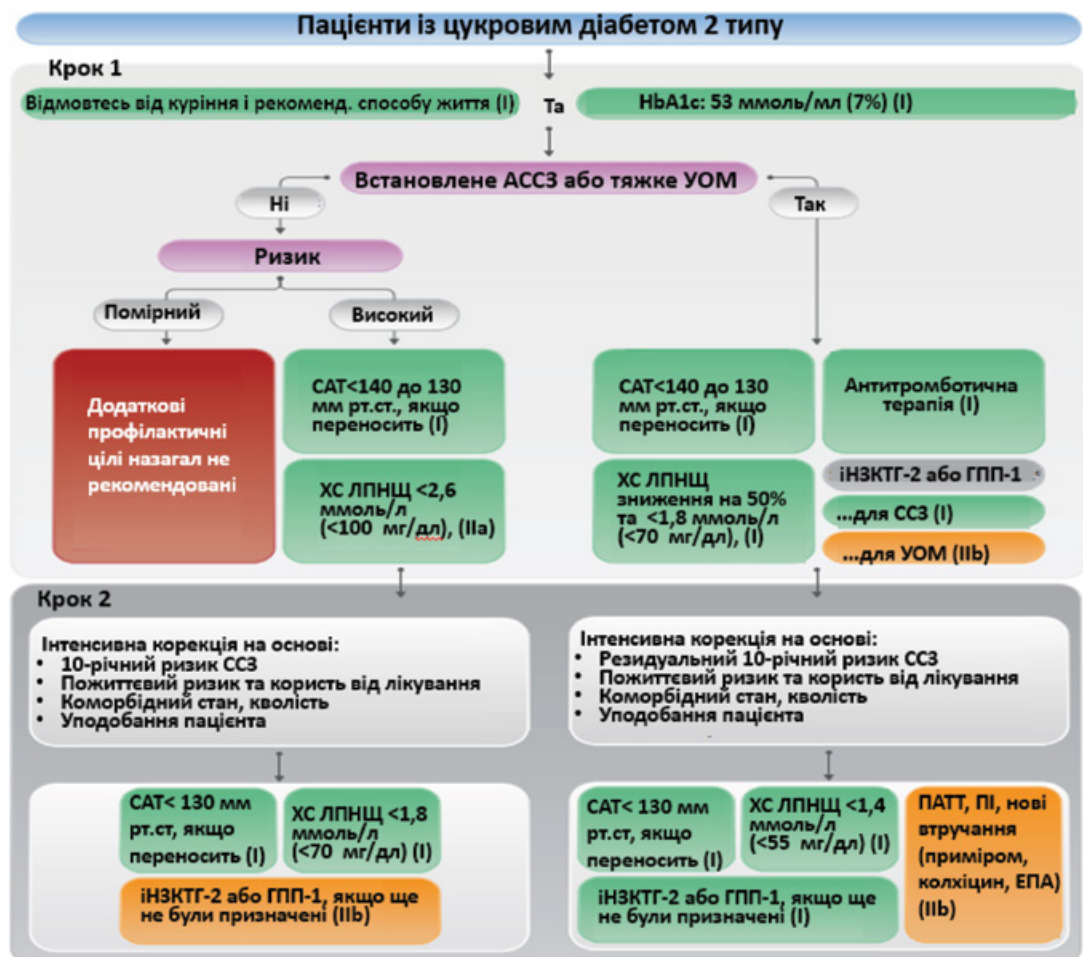
**Рис. 6. Терапевтичні заходи для зниження СС-ризiku та контролю факторів ризику у відносно здорових осіб**

Примітка. САТ — систолічний артеріальний тиск; СЖ — спосіб життя; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності. Суцільні лінії зображують параметри за замовчуванням для більшості осіб. Пунктирні лінії представляють альтернативні варіанти для деяких осіб залежно від специфічних характеристик пацієнта та зазначених умов у таблиці. Кінцеві цілі лікування для САТ (<130 мм рт. ст.) та ХС ЛПНЩ (відповідно до рівня ризику) згідно з відповідними рекомендаціями ESC. Слід застосовувати поетапний підхід: після КРОКу 1 переходити до КРОКу 2.



**Рис. 7. Терапевтичні заходи для зниження СС-ризиків та контролю факторів ризику в пацієнтах із підтвердженим АССЗ**

Примітка. САТ — систолічний артеріальний тиск; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ПАТТ — подвійна анти-тромбоцитарна терапія; ПІ — подвійне інгібування; ЕПА — ейкозапентаєнова кислота.



**Рис. 8. Терапевтичні заходи для зниження СС-ризиків та контролю факторів ризику в пацієнтах із цукровим діабетом 2-го типу**

Примітка. САТ — систолічний артеріальний тиск; ПАТТ — подвійна анти-тромбоцитарна терапія; ПІ — подвійне інгібування; ЕПА — ейкозапентаєнова кислота; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ESC — Європейське товариство кардіологів; ГПП-1АР — агоніст рецептора глюкозагоніподібного пептиду 1; HbA1c — глікований гемоглобін; іN3K7G-2 — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; УОМ — ураження органів-мішеней (ретинопатія сітківки, нефропатія, нейропатія). Кінцеві цілі лікування САТ (<130 мм рт. ст.) та ХС ЛПНЩ (відповідно до рівня ризику) згідно з відповідними рекомендаціями ESC. Слід застосовувати поетапний підхід: після КРОКУ 1 обов'язковим є перехід до посиленних цілей — КРОКУ 2.

## ГОЛОВНІ ЦІЛІ Й СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ

У табл. 4 узагальнено цілі лікування та деякі ключові моменти втручання для різних категорій пацієнтів. У рекомендаціях ESC 2021 з

профілактики для досягнення цілей лікування для різних категорій пацієнтів уперше було запропоновано покровокий підхід.

**Таблиця 4. Цілі лікування для різних категорій пацієнтів**

Категорія пацієнта	Цілі профілактики (КРОК 1)	Посилена/додаткова профілактика (КРОК 2)
Відносно здорові особи	Для АТ і ліпідів: початок медикаментозного лікування базується на основі оцінки ризику ССЗ (табл. 5) або досягнення САТ >160 мм рт. ст.	
<50 років	Відмова від куріння та модифікація способу життя. САТ <140 до 130 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (100 мг/дл).	САТ <130 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) і зниження $\geq 50\%$ у пацієнтів високого ризику. ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) і зниження $\geq 50\%$ у пацієнтів дуже високого ризику.
50-69 років	Відмова від куріння та модифікація способу життя. САТ <140 до 130 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (100 мг/дл).	САТ <130 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) і зниження $\geq 50\%$ у пацієнтів високого ризику. ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) і зниження $\geq 50\%$ у пацієнтів дуже високого ризику.
$\geq 70$ років	Відмова від куріння та модифікація способу життя. САТ <140 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (100 мг/дл).	Див. специфічні рекомендації для осіб $\geq 70$ років
Пацієнти з ХХН	Відмова від куріння та модифікація способу життя. САТ <140 до 130 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) і зниження $\geq 50\%$ ХС ЛПНЩ. В іншому випадку — відповідно до анамнезу АССЗ та ЦД.	ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) у пацієнтів високого ризику. ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) у пацієнтів дуже високого ризику (див. табл. 4).
Сімейна гіперхолестеринемія	Відмова від куріння та модифікація способу життя. САТ <140 до 130 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) і зниження $\geq 50\%$ ХС ЛПНЩ. В іншому випадку — відповідно до анамнезу АССЗ та ЦД.	ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) у пацієнтів високого ризику. ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) у пацієнтів дуже високого ризику (див. табл. 4).
Пацієнти із ЦД 2-го типу	Відмова від куріння та модифікація способу життя	
Добре контрольований нещодавній ЦД (наприклад, тривалістю <10 років), без УОМ та додаткових ФР АССЗ	Відмова від куріння та модифікація способу життя	
Без встановленого АССЗ або значного УОМ (див. табл. 1 для визначення)	Відмова від куріння та модифікація способу життя. САТ <140 до 130 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (100 мг/дл). НЬА1с <53 ммоль/мол (7%).	САТ <130 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) і зниження $\geq 50\%$ . Інгібітор НЗКТГ-2 або ГПП-1АР.
ЦД та АССЗ і/або значні УОМ (див. табл. 4 для визначення)	Відмова від куріння та модифікація способу життя. САТ <140 до 130 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл). НЬА1с <64 ммоль/мол (8%). Інгібітор НЗКТГ-2 або ГПП-1АР. ССЗ: антитромбоцитарна терапія.	САТ <130 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) і зниження $\geq 50\%$ . Інгібітор НЗКТГ-2 або ГПП-1АР, якщо вони ще не були призначені. Можна додатково розглянути нові методи лікування: ПАТТ, інгібітори подвійних шляхів, колхіцин, ікосапенту етил.
Пацієнти зі встановленим діагнозом ССЗ	Відмова від куріння та модифікація способу життя. САТ <140 до 130 мм рт. ст., якщо переносить. Інтенсивна пероральна ліпідознижувальна терапія, спрямована на зниження $\geq 50\%$ ХС ЛПНЩ і ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл). Антитромбоцитарна терапія.	САТ <130 мм рт. ст., якщо переносить. ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл). Можна додатково розглянути нові перспективні методи лікування: ПАТТ, подвійне інгібування, колхіцин, ікосапенту етил тощо.

Примітка. САТ — систолічний артеріальний тиск; ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія; ПІ — подвійне інгібування; ЕПА — ейкозапентаєнова кислота; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ESC — Європейське товариство кардіологів; ГПП-1АР — агоніст рецептора глюкозоподібного пептиду 1; НЬА1с — глікований гемоглобін; іНЗКТГ-2 — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; УОМ — ураження органів-мішеней (ретинопатія сітківки, нефропатія, нейропатія). Кінцеві цілі лікування САТ (<130 мм рт. ст.) та ХС ЛПНЩ (відповідно до рівня ризику) згідно з відповідними рекомендаціями ESC. Слід застосовувати поетапний підхід: після КРОКУ 1 обов'язковим є перехід до посилених цілей — КРОКУ 2.

## ОПТИМІЗАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ Й КОРЕКЦІЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ

### Фізична активність і фізичні вправи:

- Помірні фізичні навантаження знижують ризик раптової смерті на 37% (метааналіз 22 досліджень) (табл. 5).

- Фізичні навантаження (ФН) зменшують ризик багатьох несприятливих наслідків для здоров'я та ФР для будь-якого віку й обох статей. Існує зворотний зв'язок між помірним і високим ФН та загальною смертністю, ССЗ і смертністю, а також захворюваністю на ЦД 2-го типу.

- Зменшення ризику продовжується в усьому діапазоні обсягів ФН, і нахил зниження ризику є найсильнішим для початково найменш активних осіб.

**Рекомендації щодо фізичної активності:**

- Дорослим різного віку рекомендовано намагатися виконувати аеробні ФН принаймні 150-300 хвилин на тиждень помірної інтенсивності або 75-150 хвилин на тиждень — високої інтенсивності або їх еквівалентної комбінації, щоб знизити смертність від усіх причин, СС-смертність та захворюваність (I, A).
- Дорослим, які не можуть виконувати 150 хвилин ФН середньої інтенсивності на тиждень, рекомендовано залишатися настільки активними, наскільки дозволяють їхня фізична здатність та стан здоров'я (I, B).
- Скоротити час сидіння, щоб займатися принаймні легкою діяльністю протягом дня, аби зменшити смертність від усіх причин і ССЗ (I, B).
- Виконання вправ із навантаженнями як доповнення до аеробних вправ рекомендується виконувати 2 або більше днів на тиждень, щоб зменшити всі причини смертності (I, B).
- Слід розглянути заходи щодо способу життя, такі як групове чи індивідуальне навчання, методи зміни поведінки, телефонне консультування та використання споживчих засобів відстеження активності, щоб збільшити фізичну активність (IIa, B).

**Таблиця 5. Класифікація інтенсивності фізичного навантаження**

Інтенсивність	МЕТ	Вправи	% ЧСС макс.
Легка	1,1-2,9	Ходьба <4,7 км/год, легка домашня робота	50-63
Помірна	3,0-5,9	Ходьба в помірному або швидкому темпі (4,1-6,5 км/год), повільна їзда на велосипеді (15 км/год), фарбування/декорування, прибирання порохотягом, садівництво (косіння газону), гольф (витягування ключок у візку), теніс (парний), бальні танці, аквааеробіка	64-76
Висока	≥6,0	Спортивна ходьба, біг підтюпцем або біг, їзда на велосипеді >15 км/год, інтенсивна робота в саду (безперервне копання або розрихлювання), плавання, теніс (одиночний)	77-95

Примітка. МЕТ оцінюється як витрати енергії на дану діяльність, поділені на витрати енергії в спокої: 1 МЕТ = 3,5 мл кисню кг<sup>-1</sup> хв<sup>-1</sup> VO<sub>2</sub>.

**Рекомендації щодо харчування та алкоголю:**

- Здорове харчування рекомендоване як наріжний камінь профілактики ССЗ у всіх осіб (I, A) (табл. 6).
- Дотримуватись середземноморської або подібної дієти для зниження ризику ССЗ (I, A).
- Замінити насичені жири ненасиченими, щоб знизити ризик ССЗ (I, A).

- Зменшити споживання солі для зниження АТ та ризику ССЗ (I, A).
- Вибирати частіше рослинну їжу, багату на клітковину, яка включає цілінозернові продукти, фрукти, овочі, бобові та горіхи (I, B).
- Обмежити споживання алкоголю щонайбільше 100 г на тиждень (I, B).
- Їсти рибу, бажано жирну, не рідше ніж один раз на тиждень, обмежити споживання (обробленого) м'яса (I, B).
- Обмежити споживання вільного цукру, зокрема підсолоджених цукром напоїв, щонайбільше до 10% від споживаної енергії (I, B).

**Таблиця 6. Особливості здорового харчування**

Дотримання більш рослинного і менш тваринного способу харчування
Насичені жирні кислоти повинні становити <10% від загального споживання
Трансненасичені жирні кислоти слід звести до мінімуму
<5 г загального споживання солі на день
30-45 г клітковини на день, бажано із цілінозернових продуктів
≥200 г фруктів на день (≥2-3 порцій)
≥200 г овочів на день (≥2-3 порцій)
Червоне м'ясо слід зменшити щонайбільше до 350-500 г на тиждень
Рекомендується риба 1-2 рази на тиждень, особливо жирна риба
30 г несолоних горіхів на день
Вживання алкоголю має бути обмежено щонайбільше до 100 г на тиждень
Необхідно відмовитись від підсолоджених цукром напоїв (таких як безалкогольні напої та фруктові соки)

**NB! Запам'ятати!**

- Помірне споживання кави (до 3-4 чашок на день), імовірно, не є шкідливим, навіть корисне.
- Нефільтрована кава (варена, грецька/турецька кава, еспресо) містить кофестол та кавеол, що підвищує рівень ЛПНЩ і може збільшувати ризик СС-смертності на 25% при споживанні ≥9 чашок кави на день.
- Алкоголь — межа однакова для чоловіків і жінок. Сумнівною є користь від помірною вживання алкоголю.

**КОРЕКЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Незважаючи на велику доказову базу ефективності зниження АТ для зменшення ймовірності та смерті від ССЗ, діагностика й лікування АТ залишаються неоптимальними.

**NB! Запам'ятати!**

- В ідеалі всі дорослі мають проходити обстеження щодо наявності АГ, принаймні особи із надмірною вагою або сімейним анамнезом АГ.
- При підозрі на АГ діагноз слід підтвердити шляхом повторних офісних вимірювань АТ протягом кількох відвідувань лікаря або 24-годинного амбулаторного чи домашнього моніторингу.

### Класифікація АГ

Класифікацію АГ за рівнем офісного АТ та визначення АГ відповідно до офісного, амбулаторного й домашнього моніторингу АТ наведено в табл. 7 та 8.

Відповідно до офісних показників, АТ класифікують як оптимальний, нормальний, підвищений нормальний АТ або АГ 1-3-го ст. (I, C).

Діагноз АГ базується на (I, C):

- повторних вимірюваннях офісного АТ під час  $\geq 1$  візиту до лікаря, за винятком випадків тяжкої АГ (наприклад, 3-го ст. та особливо в пацієнтів із високим ризиком) *або*
- вимірюванні АТ методом амбулаторного чи домашнього моніторингу.

**Таблиця 7. Класифікація артеріальної гіпертензії за рівнем офісного АТ**

Категорії	Систолічний АТ, мм рт. ст.		Діастолічний АТ, мм рт. ст.
Оптимальний	<120	та	<80
Нормальний	120-129	та/або	80-84
Високий нормальний	130-139	та/або	85-89
АГ 1-го ступеня	140-159	та/або	90-99
АГ 2-го ступеня	160-179	та/або	100-109
АГ 3-го ступеня	$\geq 180$	та/або	$\geq 110$
Ізольована систолічна АГ	$\geq 140$	та	<90

*Примітка. Ступінь АТ визначається за вищим значенням систолічного або діастолічного АТ; при ізольованій систолічній АГ ступінь 1, 2 або 3 визначається за рівнем систолічного АТ.*

**Таблиця 8. Визначення АГ відповідно до офісного, амбулаторного та домашнього моніторингу артеріального тиску**

Категорії	САТ, мм рт. ст.		ДАТ, мм рт. ст.
Офісне вимірювання АТ	$\geq 140$	та/або	$\geq 90$
Амбулаторне вимірювання АТ			
Денний показник (або при пробудженні)	$\geq 135$	та/або	$\geq 85$
Нічний показник (або при засинанні)	$\geq 120$	та/або	$\geq 70$
24-годинний показник	$\geq 130$	та/або	$\geq 80$
Вимірювання АТ у домашніх умовах	$\geq 135$	та/або	$\geq 85$

Для оцінки наявності доказів на підтвердження ураження органів-мішеней, опосередкованого АГ, та уточнення ступеня ризику в усіх пацієнтів слід визначати:

- Креатинін сироватки крові, розрахункову швидкість клубочкової фільтрації, електролітів та співвідношення альбумін/креатинін (I, B).
- Електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях (є доцільною для усіх хворих).
- Ехокардіографію (ЕхоКГ) — у разі відхилень на ЕКГ або наявності ознак/симптомів дисфункції ЛШ (I, C).
- Фундоскопію або візуалізацію сітківки рекомендовано особам з АГ 2-3-го ступеня та всім хворим на АГ і ЦД (I, C).

### Принципи лікування АГ:

#### 1. Досягнення цільових рівнів АТ залежно від віку й супутніх патологій (покрокова стратегія):

- Що стосується офісних цільових рівнів АТ, первинною метою лікування має бути зниження АТ до <140/90 мм рт. ст., а наступні показники слід адаптувати залежно від віку та супутніх патологій (I, A).
- У пацієнтів, які отримували терапію у віці 18-69 років, у більшості з них варто знизити систолічний АТ (САТ) до цільового діапазону 120-130 мм рт. ст. (I, A).
- У пролікованих хворих віком  $\geq 70$  років рекомендований САТ зазвичай становить <140 мм рт. ст. (<130 мм рт. ст., якщо можливо на індивідуальному рівні) (I, A).
- У всіх осіб, що пройшли лікування, необхідно знизити діастолічний АТ (ДАТ) до <80 мм рт. ст. (I, A).
- Докази досягнення більш суворих цілей АТ — менш вагомі для дуже старих осіб (>80 років) і тих, хто слабкий (кволий). У цих пацієнтів може бути важко досягти рекомендованого цільового АТ через погану переносимість або побічну дію.

Рекомендовані цільові діапазони офісного артеріального тиску наведено в табл. 9. Першим кроком у всіх групах є зниження САТ <140 мм рт. ст. Наступні оптимальні цілі перераховані нижче.

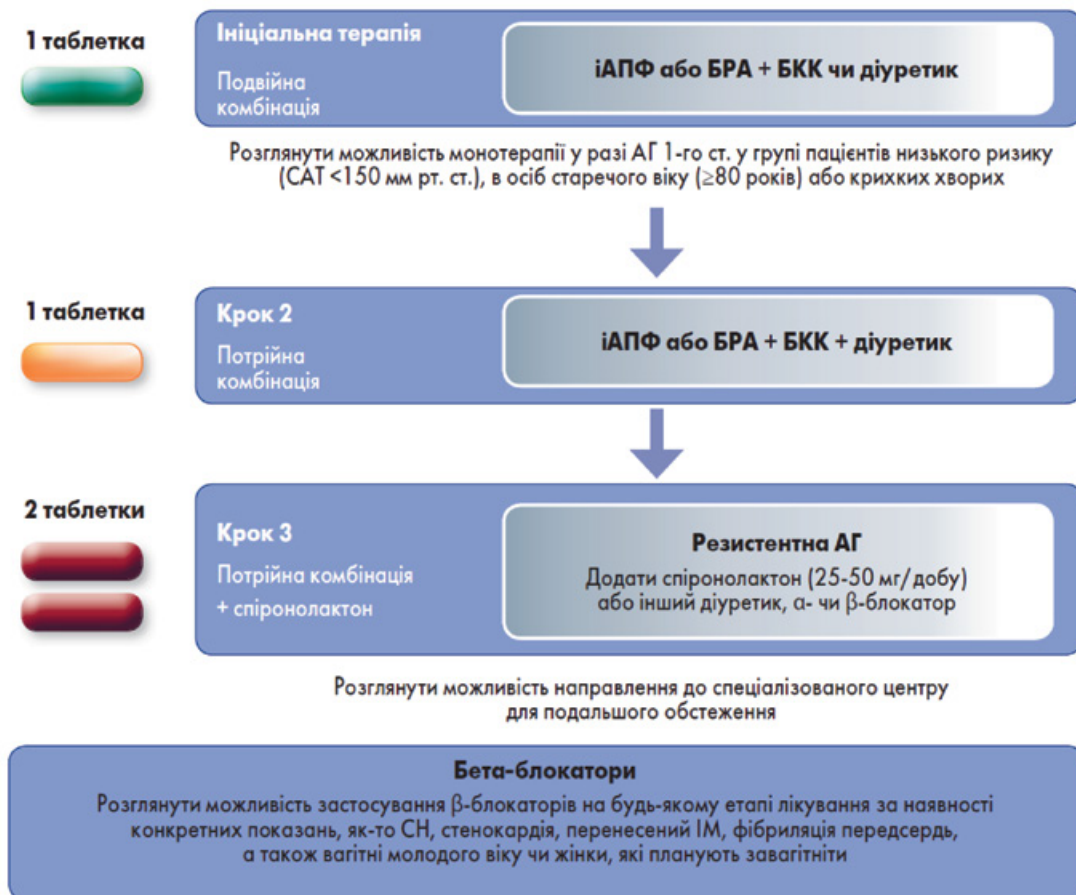
**Таблиця 9. Рекомендовані цільові діапазони офісного артеріального тиску**

Групи АГ	Цільовий рівень офісного САТ (мм рт. ст.)				
	АГ	+ЦД	+ХХН	+ІХС	+Інсульт/ТІА
18-60 років	120-130	120-130	<140-130	120-130	120-130
	Нижчий САТ прийнятний, якщо переноситься				
$\geq 70$ років	<140 мм рт. ст., до 130 мм рт. ст. при переносимості Нижчий САТ прийнятний, якщо переноситься				
Цільовий рівень ДАТ	<80 для всіх пролікованих пацієнтів				

*Примітка. ІХС — ішемічна хвороба серця; ХХН — хронічна хвороба нирок; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ЦД — цукровий діабет; САТ — систолічний артеріальний тиск; ТІА — транзиторна ішемічна атака.*

#### 2. Зміна способу життя та фармакотерапія

- Лікування АГ передбачає зміну способу життя для всіх пацієнтів та застосування медикаментозної терапії в більшості хворих (I, A).
- Особам із підвищеним нормальним або високим АТ рекомендовано корекцію способу життя (I, A).
- При АГ 1-го ступеня лікування необхідно починати на підставі абсолютного СС-ризик, передбачуваної користі протягом життя та наявності УОМ (I, A).
- Пацієнтам з АГ 2-го ступеня або вище рекомендовано фармакотерапію (I, A).



**Рис. 9. Алгоритм лікування АГ**

Примітка. Цей алгоритм підходить для більшості пацієнтів з АГ та АГ плюс ЦД, цереброваскулярна патологія, захворювання периферичних артерій.

Рекомендований алгоритм лікування на підставі наявних доказів наведено на рис. 9.

**Алгоритм (покрокова стратегія) медикаментозного лікування АГ**

- Антигіпертензивне лікування в більшості хворих рекомендовано розпочинати з поєднання двох препаратів, бажано в одній таблетці (single-pill) (I, B).
- Винятком можуть бути слабкі пацієнти похилого віку та хворі на АГ 1-го ст. із низьким ризиком (особливо якщо САТ <150 мм рт. ст.) (I, B).
- Найбільш оптимальні комбінації включають блокатор ренінангіотензинової системи (РАС) — інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) та блокатор кальцієвих каналів (БКК) чи діуретик; також можуть бути використані інші комбінації ліків із п'яти основних класів, як-от іАПФ, БРА, β-блокатор, БКК, тіазидні/тіазидоподібні діуретики (I, A).
- Якщо АТ не вдається контролювати за допомогою комбінації двох препаратів, доцільним є застосування трикомпонентної терапії, зазвичай блокатора РАС із БКК та діуретика, бажано в одній таблетці (I, A).
- У разі якщо за такого лікування АТ також не піддається контролю, слід додати спіронолактон,

а за його непереносимості — інші діуретики (наприклад, амілорид), зокрема у вищих дозах, α-/β-блокатори або клонідин (I, B).

- Поєднання двох блокаторів РАС не рекомендовано (III, A).

**Резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ)**

- РАГ визначається як неконтрольований АТ, незважаючи на лікування оптимальними або найбільш переносимими дозами трьох чи більше препаратів, що включає діуретики, та підтверджена вимірюванням АТ у домашніх умовах і добовим моніторингом АТ.
- Поширеність РАГ, імовірно, <10% від усіх лікованих пацієнтів з АГ.
- Спіронолактон — найефективніший препарат для зниження АТ при РАГ у випадку додавання його до існуючого лікування; однак ризик гіперкаліємії підвищений у пацієнтів із ХХН та рШКФ <45 мл/хв/м<sup>2</sup> і рівнем калію в крові >4,5 ммоль/л.
- При непереносимості спіронолактону призначають амілорид, альфа-блокатори, бета-блокатори або препарати центральної дії (наприклад, клонідин).
- Ниркова денервація та апаратна терапія можуть бути розглянуті в деяких пацієнтів із РАГ.

## КОРЕКЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ

**Основні групи сучасних гіполіпідемічних препаратів:**

- **Статини**
- Фібрати.
- ЕРА (синтетичне похідне омега-3 жирної ейкозапентаєнової кислоти (при важкій гіпертригліцеридемії)).
- Секвестранти жовчних кислот.
- Селективні інгібітори всмоктування холестерину (наприклад, **езетиміб**).
- Інгібітори PCSK9 (**кумаби**)\*.
- Бемпедоева кислота — пероральний інгібітор синтезу холестерину (пероральний інгібітор АТФ-цитратліази), нещодавно була схвалена в кількох країнах. Застосування — переважно в комбінації з езетимібом у пацієнтів із непереносимістю статинів. Випробування — кінець 2022 року.
- Інклізиран — нова невелика інтерферуюча рибонуклеїнова кислота, яка показала, що знижує рівень ХС ЛПНЩ на 50-55% при підшкірному введенні двічі на рік. Схвалена в кількох європейських країнах.

*Примітка. \*Інгібітори субтилізину/кексину типу 9 пропротеїнової конвертази. Інгібітори PCSK9 (моноклональні антитіла до PCSK9) — кумаби (алірокумаб, еволокумаб). Інгібітори PCSK9 коштують дорого, і їх економічна ефективність, довгострокова безпека та вплив на первинну профілактику поки невідомі.*

Очікуване зниження рівня ХС ЛПНЩ у відповідь на терапію в різних людей може значно варіювати (рис. 10). Тому необхідно здійснювати моніторинг впливу на вміст ХС ЛПНЩ із його оцінкою через 4-6 тижнів після початку чи зміни будь-якої стратегії лікування.

Інтенсивність гіполіпідемічного лікування	
Терапія	Середнє зниження ХС ЛПНЩ
Статин помірної інтенсивності	30%
Статин високої інтенсивності	50%
Статин високої інтенсивності + езетиміб	65%
Інгібітор PCSK9	60%
Інгібітор PCSK9 + статин високої інтенсивності	75%
Інгібітор PCSK9 + статин високої інтенсивності + езетиміб	85%

**Рис. 10. Очікуване зниження рівня ХС ЛПНЩ за умови комбінованої терапії (адаптовано з Mach et al., 2020)**

**Особливості лікування дисліпідемії в окремих групах пацієнтів.**

### Сімейна гіперхолестеринемія (СГХС)

- Особам із СГХС групи дуже високого ризику (з АССЗ або іншим основним ФР) у разі неможливості досягти цільових показників при

застосуванні статину в максимально допустимій дозі та езетимібу доцільною є комбінована терапія, що передбачає призначення інгібітора PCSK9 (I, C).

- Статини не рекомендовані пацієнткам у пременопаузі, які планують вагітність або не використовують належну контрацепцію (III, C).

### Особливі особини похилого віку (≥70 років):

- Стратегія статинотерапії для літніх хворих (>70 років) на АССЗ є такою самою, як для молодших пацієнтів (I, A).
- Можна розглянути початок лікування статинами для первинної профілактики в літніх людей віком ≥70 років із високим або дуже високим ризиком (IIb, B).
- За наявності значного порушення функції нирок та/або потенційної медикаментозної взаємодії приймання статинів необхідно розпочинати з низьких доз (I, C).

### Гіпертригліцеридемія (ГТГ):

- Лікування статинами — варіант першого вибору для зменшення ймовірності ССЗ в осіб групи високого ризику із ГТГ [ТГ >2,3 ммоль/л (200 мг/дл)] (I, A).
- У пацієнтів, які приймають статини та досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ, при рівні ТГ >2,3 ммоль/л (200 мг/дл) можна розглянути фенофібрат або безафібрат (IIb, B).
- У пацієнтів із високим або дуже високим ризиком із рівнем ТГ >1,5 ммоль/л (135 мг/дл), незважаючи на лікування статинами та заходи щодо способу життя, n-3 ПНЖК (ікосапентетил 2×2 г/добу) можна розглянути в комбінації зі статином (IIb, B).

### Цукровий діабет:

- У хворих на ЦД 2-го типу із дуже високим ризиком (наприклад, зі встановленим АССЗ та/або тяжким ураженням органів-мішеней) інтенсивна гіполіпідемічна терапія в кінцевому підсумку має бути спрямована на ≥50% зниження ХС ЛПНЩ та досягнення цільового рівня <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) (I, A).
- У пацієнтів віком >40 років із ЦД 2-го типу та високим ризиком рекомендовано гіполіпідемічне лікування, щоб досягти зменшення ХС ЛПНЩ на ≥50% та цільового вмісту <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) (I, A).

### Хронічна хвороба нирок:

- В осіб із помірною та тяжкою ХХН (3-5-го ступеня) застосування статинів або комбінації статину/езетимібу рекомендоване за відсутності потреби в діалізі (I, A).
- У хворих на ХХН, яким необхідне проведення діалізу, що не мають АССЗ, розпочинати терапію статинами не рекомендовано (III, A).
- Статини протипоказані пременопаузальним жінкам, які планують вагітність.

## КОРЕКЦІЯ ОЖИРІННЯ

### Індекс ожиріння — предиктор серцево-судинних захворювань

Індекс маси тіла (ІМТ) (індекс Кетле) — це величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси і росту людини й визначити, чи є маса надлишковою, нормальною або недостатньою. Формула розрахунку:  $I = m/h^2$ , де  $m$  — маса тіла в кілограмах,  $h$  — зріст у метрах.

### Класифікація ожиріння за індексом маси тіла (кг/м<sup>2</sup>):

- ІМТ: 18,4 і менше — дефіцит маси тіла;
- ІМТ: 18,5-24,9 — нормальна маса тіла;
- ІМТ: 25-29,9 — надлишок маси тіла;
- ІМТ: 30-34,9 — ожиріння I ст.;
- ІМТ: 35-39,9 — ожиріння II ст.;
- ІМТ: 40 і більше — ожиріння III ст.

Жир тіла, що зберігається у вісцеральних та інших ектопічних депо, несе більший кардіоваскулярний ризик, ніж підшкірний жир. Доступні кілька показників загального та абдомінального жиру, з яких найпростішим є вимірювання окружності талії.

Порогові значення ВООЗ для окружності талії широко прийняті в Європі. Якщо талія чоловіка >94 см — підвищений СС-ризик, >102 — високий СС-ризик. Якщо талія жінки >80 см — підвищений СС-ризик, >88 см — високий СС-ризик.

### Рекомендуються два рівні втручання:

- окружність талії  $\geq 94$  см у чоловіків і  $\geq 80$  см у жінок: подальшого збільшення ваги слід уникати;
- окружність талії  $\geq 102$  см у чоловіків і  $\geq 88$  см у жінок: рекомендовано зменшення ваги.

### Контроль маси тіла

Хоча дієта, фізичні вправи та модифікація поведінки є основними в лікуванні зайвої ваги та ожиріння, вони часто бувають неефективними в довгостроковій перспективі. Попри це, підтримка навіть помірної втрати ваги на 5-10% від вихідного рівня має сприятливий вплив на ФР, АТ, ліпіди та контроль глікемії, а також передчасну загальну смертність. Втрата ваги асоціюється з нижчою захворюваністю, але в осіб похилого віку смертність, навпаки, зростає («парадокс ожиріння»). У цій групі акцент має бути спрямований менше на схуднення, а більше — на підтримання м'язової маси і повноцінне харчування.

Обмеження енергії є наріжним каменем контролю маси тіла.

### Гіпокалорійні дієти (дієти для схуднення):

1. Дієти, які спрямовані на зниження ризику АССЗ (рослинні дієти та гіпокалорійна середземноморська дієта із відповідними змінами наявності продуктів у певній місцевості), мають переваги.

2. Зміни складу жиру та вуглеводів у раціоні (дієти з низьким або дуже низьким вмістом вуглеводів на день, відповідно 50-130 г та 20-49 г вуглеводів на день, помірні вуглеводні дієти (>130-225 г вуглеводів/добу) і дієти з низьким вмістом жирів (<30% енергії з жиру)).
3. Дієти з високим вмістом білка для збереження та збільшення м'язової маси.
4. Дієти, орієнтовані на певні групи продуктів (наприклад, збільшення фруктів і овочів або відмова від рафінованого цукру).
5. Дієти, які обмежують споживання енергії протягом певних періодів часу, як-от 2 дні на тиждень або почергові дні (переривчасте голодування) чи протягом певних годин дня (прийом їжі з обмеженням часу).

Ці дієти дають приблизно схожу короточасну втрату ваги, однак довготривалий прогностично сприятливий ефект зниження СС-ризиків має дотримання саме середземноморської дієти.

**Ліки**, які зареєстровані в Європі як засоби для схуднення (орлістат, налтрексон/бупропіон, високі дози ліраглутиду), можуть доповнювати зміну способу життя для досягнення втрати ваги та її підтримки, хоча іноді за рахунок побічних ефектів. Медикаментозна втрата ваги виявила сприятливий вплив на АТ, контроль глікемії та смертність від АССЗ. Дуже ефективний варіант лікування надмірного ожиріння або ожиріння при супутніх захворюваннях спричиняє баріатрична операція. Метааналіз показав, що пацієнти, які перенесли баріатричну операцію, мали більш ніж на 50% менший ризик загальної смертності, смертності від АССЗ та раку, порівняно з особами з подібною вагою, яким не проводилось оперативне втручання.

### ВІДМОВА ВІД КУРІННЯ

- Відмова від куріння — потенційно найефективніший з усіх профілактичних заходів щодо значного зменшення частоти ІМ (особливо повторних) або смерті (табл. 10).
- Приріст протягом життя кількості років без ССЗ при відмові від куріння є значним у будь-якому віці. Починаючи із 45 років приріст на 3-5 років зберігається в чоловіків до 65 років, у жінок — до віку 75 років.
- Навіть у завзятих курців ( $\geq 20$  сигарет/день) припинення куріння знижує ризик ССЗ протягом 5 років, хоча він залишається підвищеним і після 5 років.
- Слід уникати пасивного куріння наскільки це можливо.
- Курці, які кидають палити, можуть очікувати збільшення ваги в середньому на 5 кг, але переваги для здоров'я від відмови від тютюну переважають ризики від збільшення ваги.

### Рекомендації щодо стратегій боротьби з курінням (ESC, 2021):

- Будь-яке куріння тютюну слід припинити, оскільки вживання тютюну є сильною і незалежною причиною АССЗ (I, A).
- У курців слід розглянути нікотинзамісну терапію (варенікліном і бупропіоном окремо або в поєднанні) (IIa, A).
- У будь-якому випадку рекомендується відмовитися від куріння навіть при збільшенні ваги, оскільки збільшення ваги не знижує переваги відмови від куріння щодо зниження ризику АССЗ (I, B).

### Таблиця 10. «Дуже короткі поради» щодо відмови від куріння

«Дуже короткі поради» щодо відмови від куріння — це перевірене 30-секундне клінічне втручання, алгоритм якого розроблений у Великобританії. Він дає можливість верифікувати курців, радить їм найкращий метод відмови від куріння та підтримує наступні спроби кинути палити. Існує три елементи дуже короткої поради:	
ASK — establishing and recording smoking status (встановлення та реєстрація статусу куріння)	Спитай
ADVISE — advising on the best ways of stopping (консультування щодо найкращих способів зупинки)	Порадь
ACT — offering help (пропонування допомоги)	Запропонуй допомогу

### Медикаментозна підтримка відмови від куріння:

- Нікотинзамісна терапія (НЗТ) — жувальна гумка, трансдермальні нікотинові пластирі, назальний спрей, інгалятор, під'язикові таблетки.
- Бупропіон (Зібан, Велбутрин SR, Елонтрил) — антидепресант:
  - зменшує активність рецепторів, що викликають бажання курити;
  - таб. 150 мг (слід починати за тиждень до відмови від куріння — 1 таб. 1 раз на день — 3 дні, далі 1 таб. 2 рази на день — 4 дні, потім відмова, надалі продовжити 1 таб. 2 рази на день — 12 тижнів).
- Вареніклін (Чемпікс):
  - із високою спорідненістю та селективністю зв'язується з  $\alpha_4\beta_2$ -нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами нейронів, стосовно яких він діє як частковий агоніст, що забезпечує зменшення потягу до паління та зрештою приводить до зниження задоволення від паління (антагоністична дія);
  - таб. 0,5 мг 1 раз на день — 3 дні, далі 0,5 мг 2 рази на день — 4 дні, далі в день відмови від куріння 1 мг 2 рази на день — до 12 тижнів.
- Цитизин (Табекс):
  - цитизин конкурентно пригнічує взаємодію нікотину з відповідними рецепторами, що

приводить до поступового зменшення і зникнення нікотинової залежності;

- таб. 1,5 мг, схема прийому на 25 днів.

- Електронні сигарети (персональний інгалятор для випаровування рідкого розчину в аерозольний туман, що імітує акт куріння тютюнової сигарети), імовірно, більш ефективні, ніж НЗТ, з огляду на припинення куріння. Однак довгостроковий вплив їх на серцево-судинну систему та здоров'я легень потребує додаткових досліджень. Подвійного використання із сигаретами слід уникати. Крім того, оскільки електронні сигарети викликають звикання (адже вони містять відчутні дози нікотину!), їх використання повинно підлягати такому самому контролю, як і стандартні сигарети, особливо ароматизовані сорти, що подобаються дітям.

### КОНТРОЛЬ РИЗИКУ ССЗ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНИХ УМОВ

#### Ішемічна хвороба серця

Аспекти профілактики ССЗ залежать від конкретних клінічних умов. Значна кількість пацієнтів вже мають супутні захворювання, що наражає їх на додатковий ризик. Серед коморбідностей, які можуть супроводжувати і погіршувати прогноз при ІХС, слід відзначити СН, АГ, порушення ліпідного обміну та функції щитоподібної залози, ЦД, ожиріння, ХХН, апное уві сні тощо.

#### Рекомендації щодо зниження СС-ризиків у хворих на ішемічну хворобу серця:

- Пацієнтам із перенесеним ІМ або реваскуляризацією рекомендовано приймати АСК у дозі 75-100 мг/добу (I, A).
- Також лікування АСК по 75-100 мг/добу можна розглядати в осіб без перенесеного ІМ або реваскуляризації в анамнезі, але з остаточно підтвердженою ІХС за допомогою візуалізації (IIb, C).
- При ГКС слід застосовувати подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТТ) з інгібітором P2Y<sub>12</sub>-рецепторів на додаток до АСК протягом 12 місяців, якщо немає протипоказань (надмірний ризик кровотечі) (I, A).
- Хворим на хронічний коронарний синдром після коронарного стентування, окрім АСК, необхідно використовувати клопідогрель у дозі 75 мг/добу протягом шести місяців, незалежно від типу стенту, якщо не вказаний коротший термін (1-3 місяці) через ризик або виникнення загрозованої для життя кровотечі (I, A).
- Додавання другого антитромботичного препарату (інгібітора P2Y<sub>12</sub>-рецепторів або ривароксабану в низьких дозах) до АСК слід розглянути для довгострокової вторинної профілактики в пацієнтів із високим ризиком

ішемічних подій і без високого ризику кровотечі (IIa, A).

- Додавання другого антитромботичного препарату до АСК можна розглянути для довгострокової вторинної профілактики в пацієнтів із помірним ризиком ішемічних подій і без високого ризику кровотечі (IIb, A).
- Інгібітори АПФ (або БРА) рекомендовані у випадках, коли в пацієнтів наявні інші клінічні стани, наприклад СН, АГ або ЦД (I, A).
- Бета-блокатори доцільно приймати особам із дисфункцією ЛШ або систолічною СН (I, A).
- Хворим на підтверджене АССЗ варто призначити пероральне гіполіпідемічне лікування для досягнення цільового значення ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) та його зниження ≥50% порівняно з вихідним рівнем (I, A).

#### Серцева недостатність

Лікування СН спрямоване на зменшення смертності, кількості госпіталізацій та поліпшення якості життя хворих. Для досягнення цієї мети необхідні мультидисциплінарний підхід і структуроване довготривале спостереження з навчанням та корекцією способу життя пацієнтів, оптимізацією фармакотерапії, використанням засобів телемедицини, психосоціальною підтримкою й покращенням доступу до медичної допомоги.

Рекомендовано проводити скринінг усіх осіб із СН на наявність супутніх захворювань та, якщо такі виявлені, призначити відповідне лікування.

При СН низький рівень холестерину і низька маса тіла пов'язані з підвищенням смертності. Початок ліпідознижувальної терапії не рекомендується пацієнтам із СН без переконливих показань для їх використання. Безпричинна втрата ваги пов'язана з погіршенням прогнозу, незалежно від вихідного ІМТ.

Регулярні фізичні тренування (особливо комбіновані аеробні вправи та вправи з навантаженням) покращують клінічний стан у всіх пацієнтів із СН, зменшують тягар ССЗ та поліпшують прогноз у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (<40%) (СНзНФВ).

**Рекомендації щодо фармакологічних та нефармакологічних втручань для пацієнтів із симптомною СН (II-IV функціональний клас згідно з Нью-Йоркською кардіологічною асоціацією — NYHA) із СНзНФВ (<40%):**

- Для зниження ризику госпіталізації та смерті пацієнти із симптомною СН II-IV ФК NYHA зі зниженою ФВ (ФВ ЛШ <40%) повинні бути включені до комплексної програми кардіологічної реабілітації (I, A).
- Стабільним хворим із СНзНФВ із метою зменшення ймовірності госпіталізації з приводу СН рекомендовано кардіологічну реабілітацію на основі фізичних навантажень (I, A).

- Необхідно проводити скринінг пацієнтів із СН щодо наявності ССЗ та інших соматичних супутніх захворювань. У разі їх виявлення — лікувати, якщо доступні ефективні й безпечні втручання не лише для полегшення симптомів, але й для покращення прогнозу (I, A).
- Застосування іАПФ на додаток до ББ та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) є доцільним в осіб із симптоматичною СНзНФВ для зниження ризику госпіталізації й смерті (I, A).
- Бета-блокатор як доповнення до іАПФ або інгібітора рецепторів ангіотензину/неприлізину (ARNI) та АМКР пацієнтам зі стабільною симптоматичною СНзНФВ слід призначити для зменшення ймовірності госпіталізації й летальних випадків через СН (I, A).
- АМКР рекомендовані категорії хворих на СНзНФВ, які вже проходили лікування іАПФ (або ARNI) та ББ, для зниження ризику госпіталізації й смерті (I, A).
- Слід розглянути заміну іАПФ сакубітрил/валсартаном (ARNI) для зменшення ймовірності госпіталізації та смерті в пацієнтів зі СНзНФВ (I, B).
- Застосування БРА може бути доцільним для зниження ризику госпіталізації через СН або летальності від ССЗ в осіб із симптоматичною СНзНФВ, у яких наявна непереносимість іАПФ та/або ARNI (пацієнти також повинні отримувати ББ та АМКР) (I, B).
- Дапагліфлозин чи емплагліфлозин рекомендовані хворим на СНзНФВ на додаток до оптимального лікування іАПФ (або ARNI), ББ і АМКР для зменшення ймовірності госпіталізації та смерті (I, A).
- Діуретики варто застосовувати пацієнтам із СНзНФВ з ознаками та/або симптомами застійних явищ для зниження ризику госпіталізації (I, C).

#### Цереброваскулярні захворювання

Терапевтичні втручання при цереброваскулярних захворюваннях залежать від типу інсульту — ішемічного або геморагічного. Ішемічні події переважно викликані атеротромбозом, серцевою емболією або захворюванням дрібних судин. Внутрішньомозкові крововиливи здебільшого спричинені гіпертонічною та/або церебральною амілоїдною ангіопатією. Також вони можуть бути спровоковані «стрибками» рівнів АТ, використанням антикоагулянтів або захворюваннями, що погіршують коагуляцію.

Ознаки цереброваскулярних уражень (наприклад, гіперінтенсивність білої речовини, лакуни, нелакунарна ішемія) за відсутності будь-якого інсульту в анамнезі є відносно поширеною знахідкою при нейровізуалізації, особливо в пацієнтів похилого віку.

У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА антитромботичні засоби запобігають подальшим судинним подіям.

Кардіоемболічний ішемічний інсульт, що виникає переважно при ФП, потребує призначення антикоагулянтів.

За некардіоемболічного механізму епізоду рекомендовані інгібітори циклооксигенази тромбоцитів. АСК є найбільш вивченим антитромботичним препаратом при некардіоемболічному ішемічному інсульті. У дозі 75-150 мг/добу препарат зменшує ймовірність повторного ішемічного інсульту та серйозних судинних подій. Клопідогрель демонструє незначну перевагу над АСК.

Особам з інсультом або ТІА, у котрих АТ становить 140/90 мм рт. ст. або вище, необхідно знизити АТ для зменшення ймовірності повторного епізоду. Оптимальні цільові значення АТ у цій когорті хворих чітко не визначені, як і загальноприйнята схема приймання препаратів. Однак більшість наявних доказів свідчать на користь застосування іАПФ, БРА та діуретиків.

#### Рекомендації щодо зниження СС-ризиків:

- Пацієнтам із цереброваскулярними порушеннями рекомендовано модифікацію способу життя на додаток до відповідного фармакологічного лікування (I, A).
- В осіб з ішемічним інсультом або ТІА слід проводити профілактику антитромботичними засобами залежно від механізму розвитку хвороби (I, A).
- У хворих після некардіоемболічного ішемічного інсульту або ТІА доцільне застосування антиагрегантів, після кардіоемболічного інсульту або ТІА — антикоагулянтів (I, A).
- Пацієнтам із некардіоемболічним ішемічним інсультом чи ТІА рекомендовано лікування лише АСК, дипіридамолом з АСК або тільки клопідогрелем (I, A).
- В осіб із малим ішемічним інсультом або ТІА слід розглянути можливість застосування ПАТТ з АСК та клопідогрелем або АСК із тікагрелором протягом трьох тижнів після гострої події (IIa, A).
- Пацієнтам з інсультом або ТІА рекомендовано зниження АТ при рівні 140/90 мм рт. ст. або вище (I, A).
- Пацієнтам з інсультом або ТІА, у котрих АТ становить 140/90 мм рт. ст. або вище, рекомендовано знизити АТ (I, A).

#### Захворювання артерій нижніх кінцівок (ЗАНК)

Як симптоматичне, так і безсимптомне ЗАНК (критерій — кісточно-плечовий індекс  $\leq 0,9$ ) пов'язане з подвоєнням 10-річної частоти коронарних подій, летальних випадків від ССЗ та загальної смертності. Протягом 5 років після встановлення діагнозу ЗАНК у 20% пацієнтів розвивається ГІМ або інсульт, а смертність становить 10-15%.

Усі пацієнти із ЗАНК потребують модифікації способу життя і призначення фармакологічної терапії. Відмова від куріння збільшує відстань ходьби і знижує ризик ампутації.

Статини забезпечують помірне поліпшення ходьби та знижують ризик розвитку несприятливих подій із боку кінцівок. Поєднання статину з езетимібом або інгібітором PCSK9 також має прогностично сприятливі ефекти.

У контексті контролю АТ слід зазначити, що САТ  $<110-120$  мм рт. ст. може збільшити серцево-судинні події в пацієнтів із ЗАНК. Інгібітори АПФ та БРА (як монотерапія або частина комбінованого лікування) знижують їх частоту і мають переваги перед іншими препаратами.

#### Рекомендації щодо зниження СС-ризиків в пацієнтів із ЗАНК:

- Усім пацієнтам із ЗАНК рекомендовано відмовитися від куріння (I, B).
- Здорове харчування та фізична активність є доцільними для всіх осіб із ЗАНК (I, C).
- Для пацієнтів із переміжною кульгавістю необхідні тренування під наглядом (I, A), якщо ж такі заняття неможливі або недоступні — без нагляду (I, C).
- Пацієнтам із симптоматичним ЗАНК рекомендовано призначення антиагрегантів (I, C).
- У разі супутніх ЗАНК та АГ варто контролювати АТ на рівні  $<140/90$  мм рт. ст. (I, A).
- У хворих на ЗАНК та ЦД потрібний суворий контроль глікемії (I, A).
- Інгібітори АПФ або БРА слід розглядати як терапію першої лінії в пацієнтів із захворюванням периферичних артерій та АГ (IIa, B).
- В осіб із ЦД та хронічним симптоматичним ЗАНК без високого ризику кровотечі можна розглянути комбінацію ривароксабану (2,5 мг двічі на добу) та АСК (100 мг/добу) (IIb, B).

#### Хронічна хвороба нирок

Тяжка ХХН асоційована із дуже високою ймовірністю ССЗ і вважається еквівалентною розвитку ІХС. Зі зниженням ШКФ виникають нетрадиційні ФР та зростає ризик розвитку неатеросклеротичних ССЗ.

У пацієнтів, які перебувають на діалізі, коронарні синдроми можуть проявлятися нетипово, а еквіваленти стенокардії, такі як задишка або втома, є частими. Стандартне лікування ризику ССЗ є ефективним у пацієнтів, які перебувають на діалізі, але унікальні синдроми, специфічні для гемодіалізу (гіпотензія та оглушеність міокарда), ускладнюють лікування й погіршують прогноз.

Лікування статинами або комбінацією статину/езетимібу слід призначати хворим на ХХН із достатньо високим СС-ризиком, але не пацієнтам, що отримують замісну ниркову терапію. Ця рекомендація ґрунтується на результатах дослідження SHARP, які продемонстрували зменшення

кількості серйозних атеросклеротичних подій на тлі лікування.

При лікуванні ІХС на тлі ХХН пацієнти мають бути поінформовані про зміну клінічної картини при ХХН, а також супутні захворювання та ризики побічних ефектів, пов'язаних із терапією.

Рекомендації пацієнтам із ХХН: оптимальна медикаментозна терапія

- Пацієнтам із ЦД, АГ та альбумінурією слід призначити лікування іАПФ або БРА (I, B). Ці препарати необхідно титрувати до максимально допустимої та переносимої дози.
- Інгібітори НЗКТГ-2 з доведеною ефективністю слід розглянути для профілактики погіршення функції нирок і смертності в пацієнтів із ХХН (IIa, B).
- Комбіноване лікування іАПФ та БРА при ХХН не рекомендовано (III, C).

#### Фібриляція передсердь

Комплексний підхід до лікування ФП спрощує надання всеосяжної допомоги пацієнтам. Відповідно до цієї стратегії (АВС), «А» — передбачає антикоагуляцію/запобігання інсульту, «В» — кращий моніторинг симптомів та «С» — контроль ССЗ і супутніх захворювань. Підхід АВС дозволяє знизити ризик летальних випадків від будь-яких причин та комбінованої кінцевої точки, що включає інсульт, велику кровотечу, СС-смерть і першу госпіталізацію, частоту СС-подій, а також витрати, пов'язані зі здоров'ям.

Пацієнтів слід заохочувати до вправ середньої інтенсивності та залишатися фізично активними, щоб запобігти виникненню або рецидиву ФП, але уникати надмірних фізичних навантажень на витривалість.

Інтенсивний контроль глікемії не впливає на частоту нових випадків ФП. Однак оптимальний глікемічний контроль протягом 12 місяців до абляції ФП зменшує рецидиви ФП після абляції.

Усі пацієнти із СН та ФП повинні отримувати терапію СН відповідно до рекомендацій.

**Рекомендації щодо зміни способу життя та лікування ФР і супутніх захворювань у пацієнтів із ФП:**

- Виявлення ФР, супутніх патологій та їх контроль слід розглядати як невід'ємну частину лікування (I, B).
- Для зменшення тягаря ФП і тяжкості симптомів рекомендовані оптимізація способу життя й таргетна терапія коморбідних станів (I, B).
- Пацієнтам із ФП та АГ варто звернути увагу на належний контроль АТ, щоб зменшити рецидиви ФП, ризик інсульту та кровотеч (I, B).
- У пацієнтів із ФП та ожирінням слід розглянути зниження маси тіла та лікування інших ФР для профілактики прогресування ФП і покращення симптоматики (IIa, B).
- Слід розглянути заходи щодо запобігання надмірному вживанню алкоголю з метою профілактики нападів ФП, а також у пацієнтів, які одержують терапію оральними антикоагулянтами (IIa, B).
- Слід розглянути регулярні фізичні навантаження для профілактики нападів та рецидивів ФП, за винятком надмірних тривалих навантажень, що, навпаки, можуть сприяти розвитку ФП (IIa, C).
- Можна розглянути оптимальну терапію синдрому нічного апное для зниження ризику розвитку, прогресування, рецидивів ФП і покращення симптоматики (IIb, C).

### Список використаної літератури

1. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42:3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.

Надійшла до редакції 13.04.2022

### OVERVIEW OF THE UPDATED RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY ON CARDIOVASCULAR PREVENTION (2021)

V.A. Skybchyk, T.M. Solomenchuk

**Abstract.** The article provides an overview of the updated recommendations of the European Society of Cardiology on cardiovascular disease (CVD) prevention 2021, which were designed to help clinicians to choose, use and implement the necessary diagnostic, therapeutic and preventive strategies based on the common decision of physician and patient, taking into account patient's peculiarities and preferences. The main focus is on changes in cardiovascular risk stratification and strategies to achieve CV prevention goals in several clinical categories: relatively healthy young people and the elderly, patients with atherosclerotic CVD, and other specific clinical conditions. For determining the degree of risk, which is currently defined as the absolute probability (in %) of any fatal and non-fatal CV event over the next 10 years, it has been proposed the scales SCORE2 (in the younger 70 years) and SCORE2-OP (in the older 70 years) in the modification for countries with low, moderate, high and very high risk. Therapeutic measures to control risk factors and lifestyle modifications include a step-by-step approach, depending on the personal characteristics of patients, in particular — the level of CV risk, the benefits of controlling individual risk factors and modifiers, comorbidities, and patient preferences.

**Keywords:** Cardiovascular risk stratification, cardiovascular disease prevention, apparently healthy persons, older persons, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention.

Ю.П. Мелень<sup>1</sup>, М.П. Ігнацевич<sup>2</sup>,  
В.А. Скибчик<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова»

<sup>2</sup>КНП «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»

<sup>3</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

## ОСОБЛИВОСТІ СТЕНОКАРДІЇ В ПАЦІЄНТІВ БЕЗ ОБСТРУКТИВНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

**Резюме.** У статті описано основні механізми виникнення ішемії міокарда і появи нападів стенокардії в пацієнтів без обструктивного ураження коронарних артерій (ischemic non-obstructive coronary artery, INOCA) на основі проведеної коронарографії. Подано алгоритм інвазивних діагностичних тестів, які допомагають визначити ендотипи INOCA, що в подальшому відіграє важливу роль у призначенні оптимальної медикаментозної терапії, яка покращує показники якості життя в даній категорії пацієнтів.

**Ключові слова:** стабільна стенокардія, обструктивне ураження коронарних артерій, вазоспастична стенокардія, мікроvasкулярна стенокардія, коронарографія.

Стискаючий біль за грудниною є найпоширеним симптомом ішемічної хвороби серця (ІХС), на яку страждає понад 100 мільйонів людей у всьому світі [1]. Проте значна частина пацієнтів із симптомами стенокардії і наявними клініко-інструментальними доказами ішемії міокарда (70%) підлягають із метою підтвердження діагнозу проведенню коронарографії, за результатами якої не відзначається гемодинамічно значущих стенозів у коронарних артеріях (КА) [2]. У дослідженнях, проведених протягом останніх двох десятиліть, велику увагу приділяється вивченню мікроvasкулярної дисфункції та дисфункції судин епікарда, які відіграють важливу роль і є додатковим патофізіологічним механізмом у розвитку ІХС [3]. Як наслідок, у даній когорти пацієнтів продовжуються напади стенокардії, які проявляються погіршенням якості життя (ЯЖ), що призводить до повторних госпіталізацій, повторних інтервенційних втручань та несприятливих наслідків для серцево-судинної системи як у коротко-, так і довготривалій перспективі.

Як відомо, наявність обструктивного ураження КА є частим явищем і в багатьох випадках призводить до ішемії міокарда, проте багато стенозів, які при візуальній ангіографічній оцінці вважаються важкими, насправді не обмежують потік крові і не викликають ішемію. Згідно з результатами досліджень FAME-2, функціонально помилкова класифікація уражень КА часто трапляється в діапазоні 40-80% ступеня вираженості стенозу, особливо висока в пацієнтів із багатосудинним

коронарним ураженням [4]. Проте слід врахувати, що ішемія серця також може бути спричинена судинною дисфункцією без наявності обструктивного ураження КА, що зумовлює стан, який називається INOCA (ischemic non obstructive coronary artery) [5]. У даній когорти пацієнтів з INOCA невідповідність між кровопостачанням і потребою міокарда в кисні може бути спричинена мікроvasкулярною дисфункцією (МВД) та/або спазмом епікардіальних коронарних артерій, як правило, в умовах відсутності стенотичного коронарного атеросклерозу [3]. Слід зазначити, що ці механізми також можуть траплятися і в пацієнтів із наявним стенотичним ураженням КА та атеросклерозом, проте дані випадки не класифікуються як INOCA. Одними з додаткових факторів, здатних провокувати розвиток INOCA, є структурні патологічні серцеві зміни, викликані гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), виражена діастолічна дисфункція (псевдонормального або рестриктивного характеру), що зумовлює субендокардіальну ішемію, яка внаслідок ураження артеріол у тканинах міокарда зумовлює вкорочення тривалості діастолі та провокує звуження внаслідок систолічного перенапруження міокарда, що зменшує фізіологічний градієнт перфузії міокарда [6]. Одним з останніх базових досліджень є CorMica, завданням якого було визначити причини стенокардії в пацієнтів без обструктивного ураження КА за допомогою інвазивного вимірювання показників мікроvasкулярної дисфункції (тест з аденозином) і провокації вазоспастичного компонента (тест з ацетилхоліном), на основі

чого призначалося відповідне специфічне лікування [7]. У дослідження було включено 391 пацієнта. Отримані результати продемонстрували через 6 місяців більш виражене покращення показників ЯЖ, визначених за допомогою опитувальника SAQ, на 11,7 бала в групі інтервенції (інвазивні діагностичні тести) порівняно з групою контролю (не проводилося додаткових інвазивних методів для визначення причин стенокардії і, відповідно, призначалося стандартне лікування) ( $p < 0,001$ ) [8]. Подібна позитивна динаміка відзначалася і за іншими шкалами, що характеризують якість життя EQ-5D ( $p < 0,024$ ). Хоча достовірної різниці через 6 місяців у серцево-судинних ускладненнях між порівнювальними групами не було (2,6% група контролю проти 2,6% група інтервенції,  $p = 1,0$ ). Висновки цього дослідження свідчать про необхідність додаткового інтервенційного дослідження в пацієнтів із симптомами стенокардії без гемодинамічно значущого стенотичного ураження КА, яке дозволяє оптимізувати медикаментозну терапію, що достовірно покращує показники ЯЖ пацієнтів [8].

#### Поширеність

У більшості пацієнтів, яких скеровують для проведення коронарографії з приводу наявності симптомів стенокардії, немає вираженого стенотичного ураження коронарних артерій. Згідно з даними досліджень, серед загальної популяції виявляють обструктивну ІХС менше ніж у 10% обстежуваних осіб [3]. Масштабне багаточентрове дослідження в США показало, що майже 39% пацієнтів, відібраних для коронарографії через підозру на стенокардію та/або позитивний неінвазивний стрес-тест, мають необструктивну ІХС [9]. Ця частота вища серед жінок (приблизно 50-70%) порівняно з чоловіками (30-50%). У ретроспективному реєстрі Данії, який включає 11 223 пацієнтів із стенокардією, скерованих на коронарографію в період 1998-2009 років, у 65% жінок проти 33% чоловіків відзначали необструктивну ІХС [10]. Подібні результати отримано в дослідженні WISE, де майже в 62% жінок, скерованих на коронарографію, не спостерігалось стенотичного ураження в КА, також зазначено, що ці пацієнтки були молодшими за жінок з обструктивною ІХС [11]. Багато уваги приділяється таким факторам ризику, як куріння, вік, діабет, гіпертонія та дисліпідемія, які були пов'язані з МВД, у дослідженнях iPower і WISE [12]. Інші дослідження продемонстрували, що діабет траплявся рідше серед пацієнтів із стенокардією та необструктивними захворюваннями ІХС, тоді як гіпертонія та дисліпідемія відзначалися частіше [13]. Важливу роль у патогенезі МВД відіграють прозапальні маркери [10]. У когорті пацієнтів дослідження WISE ризику, що пов'язані із запаленням, відігравали певну роль у розвитку МВД [12]. Після

менопаузи запальні захворювання частіше трапляються в жінок порівняно з чоловіками, що може свідчити про гендерну відмінність і більш виражений прозапальний механізм у розвитку ІНОСА [14]. Також з'являється все більше доказів того, що психосоціальний стрес значною мірою провокує розвиток коронарних вазомоторних порушень, які зумовлюють вазоспастичний характер ІХС [15]. Поширеність спазму КА відзначається більше серед азіатського та японського населення, що супроводжується вищою поширеністю вазоспастичної стенокардії [16], порівняно із західними країнами. Крім того, частота множинних коронарних спазмів ( $> 2$ ) шляхом провокаційного тестування відзначена у 24,3% японців та 19,3% тайванців [11], що значно вище, ніж в європейського населення (7,5%) [17]. Попередні азіатські дослідження в пацієнтів із необструктивною ІХС показали, що поширеність коронарних вазомоторних порушень становить близько 50% у пацієнтів із стенокардією [18]. Цікавим є факт, що вазоспастична стенокардія більш притаманна пацієнтам віком від 40 до 70 років, і її поширеність, як правило, зменшується після 70 років [19].

#### Мікрovasкулярна стенокардія

Мікрovasкулярна стенокардія (МВС) — це клінічний прояв ішемії міокарда, спричинений МВД. У цій клінічній структурі ішемія міокарда може бути результатом структурної перебудови мікросудин (що призводить до фіксованої зниженої мікроциркуляторної провідності) або вазомоторних порушень, що впливають на коронарні артеріоли (викликаючи динамічну обструкцію артеріол) [16]. Обидва механізми судинної дисфункції можуть співіснувати та сприяти розвитку МВС.

#### Епікардіальна вазоспастична стенокардія

Вазоспастична стенокардія (ВСС) — це клінічний прояв ішемії міокарда, спричинений динамічною епікардіальною коронарною обструкцією, викликаною вазомоторними розладами. У 1959 р. Принцметал описав клінічні та електрокардіографічні прояви (транзиторне підвищення сегмента ST), які вважають зумовленим спазмом епікардіальних КА [20]. Загалом ці клінічні прояви, спричинені спазмом судин епікарда, були згруповані під терміном ВСС. Існують поєднані варіанти МВС та ВСС, які можуть співіснувати і супроводжуються гіршим прогнозом захворювання [13].

#### Патофізіологічні основи вазомоторної коронарної дисфункції

Розлади механізмів коронарної авторегуляції можуть бути зумовлені як структурними, так і функціональними змінами [20]. Ішемічна судинна дисфункція (підвищений опір) може виникнути внаслідок патологічної перебудови судинної стінки, її запалення або змін у складі та об'ємі

позасудинного (інтерстиціального) матриксу [15], а також системних змін, зокрема підвищеної капілярнопроникності й порушення функції артеріол [8]. Є дані, які підтверджують порушення функції судин у різних коронарних басейнах, що зазвичай не призводять до загального зниження показників коронарного кровоплину, проте свідчать про початок розвитку патологічних процесів авторегуляції [23]. Спазм КА характеризується гострим розвитком зі значним зменшенням коронарного кровонаповнення. У дослідженні J. Kaski та співавт. продемонстровано, що коронарна гіперреактивність (спазм гладеньком'язових клітин) переважно має фокальний, а не дифузний характер і виникає внаслідок дії відповідних подразників (холод, ацетилхолін) [12]. Ендотеліальна дисфункція пов'язана зі спазмом КА, посилює його ймовірність і тяжкість, але не є основним пусковим механізмом [29]. Серед механізмів, здатних викликати вазоспазм, також є серцево-судинні фактори ризику: запалення, оксидативний стрес, генетичні та етнічні схильності [15]. Підтвердженням описаного вище є зображення КА за допомогою позитронно-емісійної томографії з  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозою, де виявлено локалізоване запалення в коронарній адвентиції та периваскулярній жировій тканині в пацієнтів зі схильністю до вазоспастичної стенокардії [19]. У дослідженнях визначено підвищений вміст прокінази, яка є медіатором, що спричиняє епікардіальний і мікроvasкулярний коронарний спазм, особливо у хворих із мікроvasкулярною дисфункцією [28]. Вегетативний дисбаланс, гіпервентиляція та активація тромбоцитів також слугують потенційними тригерами розвитку коронарних спазмів [24]. Ендотеліальна дисфункція, як правило, випереджає і провокує ризик розвитку атеросклерозу [4].

#### Клінічна картина

У пацієнтів з ІНОСА спостерігаються симптоми, які є досить схожими на стенокардію, що виникає при обструктивній ІХС [22]. Хоча можливі й інші клінічні варіанти перебігу, такі як задишка, біль між лопатками, розлад травлення, нудота, сильна втома, слабкість, блювота та/або порушення сну. Важливо визнати, що в клінічних проявах як обструктивної, так і необструктивної ІХС спостерігаються гендерні відмінності [26]. Ці відмінності особливо важливі для жінок молодого та середнього віку, у яких не спостерігається класична ангінозна симптоматика [25]. Важливо розуміти, що ІНОСА асоціюється із значними варіаціями клінічних проявів, і симптоми можуть змінюватися з часом [30]. Ці симптоми не слід автоматично класифікувати як несерцеві за походженням, особливо з огляду на той факт, що в жінок набагато вища поширеність ІНОСА, ніж серед чоловіків [27].

#### Прогноз

Пацієнти з невизначеним наявним больовим синдромом у грудній клітці (включаючи тих, хто пройшов серцеві дослідження) мають підвищений ризик серцево-судинних подій упродовж щонайменше 5 років [11]. Жінки із симптомами стенокардії мають особливо обтяжений перебіг захворювання навіть при отриманні негативних результатів після проведеної стандартної інвазивної коронарографії. Представлені вище дані підтверджують результати дослідження WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), які показали гірший прогноз у пацієнтів з ІНОСА: 5-річний ризик MACE становив 16,0% у жінок із необструктивною ІХС, 7,9% — з інтактними КА та 2,4% — без симптомів у контрольній групі ( $p=0,002$ ) [17]. Після спостереження тривалістю 5,4 року наявність у пацієнтів низького рівня CFR виявилася надійним незалежним передвісником MACE (відношення ризиків (ВР), 1,20; 95% довірчий інтервал (ДІ), 1,05-1,38;  $p<0,008$ ). Подібні висновки отримали в проведеному Danish Register ( $n=11\ 223$ ), у якому відзначено збільшення ризику розвитку MACE в пацієнтів зі стенокардією і нормальними КА за даними коронарографії (ВР, 1,85 і 1,52 відповідно), порівняно із загальною популяцією [6]. Цікавими виявилися результати дослідження V. Taqueti та співавт., які показали важливість визначення інвазивного показника CFR, що підвищує ризик розвитку MACE в жінок із необструктивною ІХС порівняно з групою пацієнтів із нормальним рівнем CFR та інтактними КА (ВР, 1,69; 95% ДІ, 1,04-2,76;  $p<0,03$ ) [30]. Несприятливий прогноз у пацієнтів із розладами вазомоторної функції КА виявлено в метааналізі 6 досліджень ( $n=1192$ ), у яких зафіксовані 243 серцево-судинні події протягом періоду спостереження від 3,8 до 9,7 року (ВР, 2,38; 95% ДІ, 1,74-3,25), а ризик був вищим у 1048 пацієнтів (кількість MACE 209 випадків), у яких були позитивні результати при проведенні провокаційної проби з ацетилхоліном [2].

#### Інвазивна діагностика

За матеріалами Європейських рекомендацій щодо ведення пацієнтів із хронічним коронарним синдромом 2019 р., слід проводити додаткові методи дослідження в пацієнтів із гемодинамічно незначним стенозом в КА згідно з результатами коронарографії за наявності симптомів стенокардії [35]. Серед запропонованих інвазивних методів дослідження є вимірювання резерву коронарного кровоплину (CFR) та індексу мікроциркуляторного опору (IMR) (рівень рекомендацій IIa). Також рекомендована оцінка спазму епікардіальних судин і мікроциркуляторного русла за допомогою провокаційного внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну (рівень рекомендацій IIb). Дані

методи діагностичного тестування надають інформацію про дисфункцію КА, включаючи порушення вазодилатації або спазму судин, та свідчать про виражені патологічні структурні зміни в мікроциркуляторному компоненті за рахунок збільшення IMR [21]. Залежно від отриманих результатів виділяють такі ендотипи INOCA: мікровазулярна стенокардія, вазоспастична стенокардія, поєднана (мікровазулярний+вазоспастичний компоненти), несерцевий біль у грудях і тип ІХС, який не обмежує кровотік, наприклад при дифузному атеросклеротичному ураженні КА. Структуру розподілу ендотипів INOCA серед пацієнтів представлено на рис. 1.

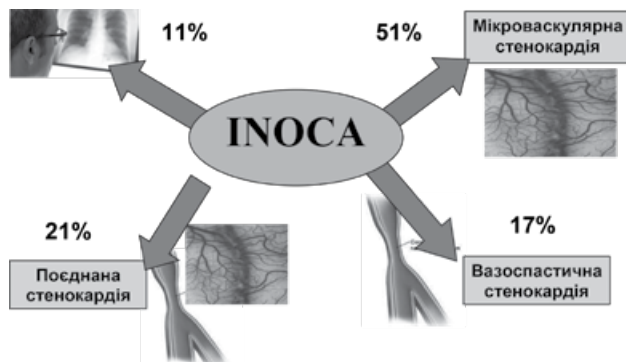


Рис. 1. Структура розподілу ендотипів INOCA

Інвазивна функціональна коронарографія (ІФК) — це комбінована інтервенційна процедура, що включає безпосереднє інвазивне вимірювання коронарної вазомоторної функції за допомогою внутрішньокоронарного вимірювання параметрів при фармакологічному навантаженні (аденозин, ацетилхолін) [35]. Для визначення даних параметрів, як правило, застосовують коронарні провідники, що мають датчики для вимірювання тиску й температури (PressureWire XTM, Abbott Vascular, США), або доплерівську техніку (ComboWire XT або Flowire, Philips Volcano Corporation, США). Для досягнення стійкої гіперемії використовують внутрішньокоронарне введення аденозину (140 мг/кг/хв), альтернативним варіантом є його внутрішньокоронарне введення (100 мг для правої КА і 200 мг — для лівої КА) [31]. Одним з основних параметрів, які демонструють прогностичне значення, є резерв коронарного кровообігу у вигляді показника CFR, норма якого становить >2,0 [32]. Цей показник характеризує функціональну активність мікровазулярного компонента [36]. Також із метою визначення мікроциркуляторного опору визначають індекс міокардіальної резистентності (IMR), який розраховується як добуток дистального коронарного тиску на максимальну гіперемію, помножену на середній час гіперемії [37]. Збільшення IMR (>25) вважається репрезентативним показником

мікровазулярної дисфункції [38]. Точне підтвердження ішемічної складової за наявності стенотичного ураження в КА на рівні 40-90% вираховується за допомогою визначення фракційного резерву коронарного кровообігу (FFR), що є відношенням середнього дистального коронарного тиску на тлі максимальної гіперемії, викликаній аденозином, до середнього аортального тиску, що в нормі становить >0,80, або за допомогою коефіцієнта не гіперемічного тиску (iFR), що в нормі становить >0,89 [39]. З метою визначення схильності до вазоспастичного компонента стенокардії проводять вазореактивний тест з ацетилхоліном. Тоді як у малих дозах ацетилхолін посилює вивільнення оксиду азоту і призводить до розслаблення гладкої мускулатури та посилення кровопостачання, у більших дозах у пацієнтів із дисфункцією ендотелію він зумовлює вазоспазм епікардіальних або мікровазулярних судин [34]. Алгоритм здійснення діагностичного інвазивного пошуку й визначення ендотипів INOCA представлено на рис. 2.



Рис. 2. Алгоритм проведення інвазивних тестів і визначення ендотипів INOCA

Примітка. FFR — фракційний резерв коронарного кровообігу; CFR — резерв коронарного кровоплину; IMR — індекс мікровазулярного опору. ^ — негативні неінвазивні або інвазивні тести на епікардіальну ішемію; \* — Combo-провідник для визначення FFR, CFR та IMR.

### Ведення пацієнтів з INOCA

В основі вибору лікування повинен бути мультидисциплінарний підхід, який може бути найбільш оптимальним і корисним для даної когорти пацієнтів.

#### Контроль факторів ризику та модифікація способу життя

У всіх пацієнтів із встановленою INOCA часто спостерігається дифузний коронарний атеросклероз і дисфункції ендотелію, тому посилений контроль факторів ризику та їх вчасна модифікація мають важливе значення з метою запобігання подальшому прогресуванню основного захворювання для зменшення симптомів стенокардії й поліпшення показників ЯЖ та прогнозу захворювання. Особлива увага приділяється дотриманню конкретних дієт, таких як веганська або середземноморська, які покращують функцію ендотелію й нормалізують вуглеводний і жировий обміни [40]. Важливою умовою є зменшення індексу маси тіла, управління факторами ризику серцево-судинних захворювань (гіпертонія, дисліпідемія, куріння, цукровий діабет), які сприяють прогресуванню мікрovasкулярної та вазоспастичної дисфункції [41].

#### Антиангінальні препарати в лікуванні стенокардії

Лікування ангінозних симптомів у пацієнтів з INOCA є складним завданням, оскільки пацієнти становлять неоднорідну групу і відсутні на даному етапі великі рандомізовані дослідження. Стандартне фармакологічне антиішемічне лікування часто не досягає потрібних результатів [43]. Так, ефективність нітратів короткої дії може змінюватися і часто потребує повторення, що призводить до появи толерантності. Нітрати тривалої дії часто неефективні, погано переносяться і можуть посилити симптоми стенокардії в пацієнтів із МВС через виражений феномен обкрадання [44]. У пацієнтів, у яких спостерігаються вазоспастичний епікардіальний або мікрovasкулярний компоненти після проведення вазореактивного тесту з ацетилхоліном, антагоністи кальцію слід розглядати як препарати першої лінії [45]. У пацієнтів із МВС і зниженим CFR та підвищеним IMR (що може відображати патологічне ремоделювання артеріол) поєднання бета-блокаторів із блокаторами кальцію дигідропіридинового ряду та іАПФ має позитивні результати [46]. У дослідженні CorMicA застосовували оптимальну медикаментозну терапію на основі інвазивного вимірювання кровоплину в коронарних артеріях, що продемонструвало покращення якості життя і зменшення симптомів стенокардії в пацієнтів з INOCA через 6 місяців та через 1 рік [35]. У жінок у період менопаузи за наявності симптомів стенокардії без обструктивного ураження КА застосовували комбіновану

терапію із низькими дозами бета-адреноблокаторів (небіволол, бісопролол) та антагоніста кальцію (дилтіазем), які продемонстрували високу ефективність для зменшення ангінозних симптомів, оскільки втрата естрогенів часто спричиняє вегетативну дисфункцію зі швидким підвищенням частоти серцевих скорочень під час фізичних вправ [40].

Також до препаратів першої лінії можуть бути приєднані блокатори Na-каналів (ранолазин), антиангінальний засіб, який покращує розслаблення міоцитів та шлуночкову відповідність за рахунок зменшення перевантаження натрієм і кальцієм, що підтверджено за результатами досліджень, які відзначали позитивний ефект цього препарату в пацієнтів із МВС і низьким рівнем CFR [42]. Деякі пацієнти зі стійкими і резистентними ангінозними нападами на тлі стандартних препаратів можуть отримати користь від використання івабрадину, який зменшує частоту серцевих скорочень як у спокої, так і під час фізичних навантажень, не впливаючи на скоротливу функцію ЛШ [33]. Останні Європейські рекомендації в пацієнтів із хронічним коронарним синдромом 2019 р. рекомендують триметазидин як препарат другої лінії, якщо симптоми стенокардії недостатньо контролюються іншими лікарськими засобами або наявна їх непереносимість [35]. Алгоритм ведення пацієнтів з INOCA представлено на рис. 3.



Рис. 3. Алгоритм ведення пацієнтів з INOCA

## Список використаної літератури

1. Wang H, Naghavi M, Allen C et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and causespecific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-544. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61682-2); PMID: 27733281.
2. Cook S, Walker A, Hugli O et al. Percutaneous coronary interventions in Europe: prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004. *Clin Res Cardiol*. 2007;96:375-82. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0513-0>; PMID: 17453137.
3. Patel MR, Peterson ED, Dai D et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362:886-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>; PMID: 20220183.
4. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33:734-44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331>; PMID: 21911339.
5. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2014;312:1754-63. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.14681>; PMID: 25369489.
6. Tavella R, Cutri N, Tucker G et al. Natural history of patients with insignificant coronary artery disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2:117-24. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcv034>; PMID: 29474626.
7. Ford TJ, Corcoran D, Sidik N et al. MINOCA: requirement for definitive diagnostic work-up. *Heart Lung Circ*. 2019;28:4-6. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.001>; PMID: 30654950.
8. Ford TJ, Stanley B, Good R et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2841-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>; PMID: 30266608.
9. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:3064. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.003064>; PMID: 27068634.
10. Summers MR, Lerman A, Lennon RJ et al. Myocardial ischaemia in patients with coronary endothelial dysfunction: insights from body surface ECG mapping and implications for invasive evaluation of chronic chest pain. *Eur Heart J*. 2011;32:2758-65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr221>; PMID: 21733912.
11. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation*. 2017;135:566-77. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.023266>; PMID: 27881570.
12. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD et al. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*. 2011;162:678-84. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.011>; PMID: 21982660.
13. Hoffman JI, Buckberg GD. The myocardial oxygen supply:demand index revisited. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:285. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000285>; PMID: 24449802.
14. Gould KL, Johnson NP. Coronary physiology beyond coronary flow reserve in microvascular angina: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2642-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.106>; PMID: 30466522.
15. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Coronary artery disease: physiology and prognosis. *Eur Heart J*. 2017;38:1990-2. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx226>; PMID: 28549103.
16. Ford TJ, Berry C, De Bruyne B et al. Physiological predictors of acute coronary syndromes: emerging insights from the plaque to the vulnerable patient. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:2539-47. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.059>; PMID: 29268883.
17. Raphael CE, Cooper R, Parker KH et al. Mechanisms of myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: insights from wave intensity analysis and magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1651-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.751>; PMID: 29268883.
18. Ahn JH, Kim SM, Park SJ et al. Coronary microvascular dysfunction as a mechanism of angina in severe aortic stenosis: prospective adenosine-stress CMR study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1412-22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.013>; PMID: 27012401.
19. Gould KL, Johnson NP. Imaging coronary blood flow in AS: let the data talk, again. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1423-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.053>; PMID: 27012402.
20. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart*. 2018;104:284-92. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311446>; PMID: 29030424.
21. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2625-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>; PMID: 30466521.
22. Van't Veer M, Pijls N, Hennigan B et al. Comparison of different diastolic resting indexes to iFR: are they all equal? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:3088-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.066>; PMID: 29268922.
23. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129:2518-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507>; PMID: 24787469.
24. Lee BK, Lim HS, Fearon WF et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2015;131:1054-60. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.012636>; PMID: 25712205.
25. Teunissen PF, de Waard GA, Hollander MR et al. Doppler-derived intracoronary physiology indices predict the occurrence of microvascular injury and microvascular perfusion deficits after angiographically successful primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:1786. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.114.001786>; PMID: 25717044.
26. Sueda S, Kohno H, Ochi T. Overview of the acetylcholine spasm provocation test. *Clin Cardiol*. 2015;38:430-8. <https://doi.org/10.1002/clc.22403>; PMID: 26175183.
27. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948-54. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.9.948>; PMID: 10704159.
28. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y et al. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1445-53. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.06.017>; PMID: 26404197.
29. Ford TJ, Corcoran D, Oldroyd KG et al. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular Angina (CorMicA) stratified medicine clinical trial. *Am Heart J*. 2018;201:86-94. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.010>; PMID: 29803987.
30. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017;38:2565-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>; PMID: 26245334.
31. Ong P, Camici PG, Beltrame JF et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>; PMID: 29031990.
32. Chan PS, Jones PG, Arnold SA. Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:640-7. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.114.000967>; PMID: 25185249.
33. Kirtane AJ. ORBITA2. *Circulation*. 2018;138:1793-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035331>; PMID: 29789301.
34. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur Heart J*. 2017;38:473-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw461>; PMID: 27907892.
35. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U et al. 2019 ESC guidelines on the management of chronic coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2019;40:2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>; PMID: 23996286.
36. Houghton JL, Pearson TA, Reed RG et al. Cholesterol lowering with pravastatin improves resistance artery endothelial function: report of six subjects with normal coronary arteriograms. *Chest*. 2000;118:756-60. <https://doi.org/10.1378/chest.118.3.756>; PMID: 10988199.

37. Russo G, Di Franco A, Lamendola P et al. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27:229-34. <https://doi.org/10.1007/s10557-013-6439-z>; PMID: 23338814.
38. Beltrame JF, Horowitz JD. Why do nitrates have limited efficacy in coronary microvessels? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27:187-8. <https://doi.org/10.1007/s10557-013-6454-0>; PMID: 23519684.
39. Gould KL, Johnson NP. Nitroglycerine and angina: evolving clinical coronary physiology beyond fractional flow reserve and coronary flow reserve. *Circulation.* 2017;136:35-8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028791>; PMID: 28674091.
40. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA et al. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2015;373:2314-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510774>; PMID: 26549714.
41. Shah NR, Cheezum MK, Veeranna V et al. Ranolazine in symptomatic diabetic patients without obstructive coronary artery disease: impact on microvascular and diastolic function. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:5027. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.005027>; PMID: 28473401.
42. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J.* 2016;37:1504-13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv647>; PMID: 26614823.
43. Corcoran D, Ford TJ, Hsu L-Y et al. Rationale and design of the Coronary Microvascular Angina Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CorCMR) diagnostic study: the CorMicA CMR substudy. *Open Heart.* 2018;5:924. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000924>; PMID: 30687508.
44. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina — a meta-analysis. *Circ J.* 2010;74:1943-50. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0292>; PMID: 20668353.
45. Kajihara H, Tachiyama Y, Hirose T et al. Eosinophilic coronary periarteritis (vasospastic angina and sudden death), a new type of coronary arteritis: report of seven autopsy cases and a review of the literature. *Virchows Arch.* 2013;462:239-48. <https://doi.org/10.1007/s00428-012-1351-7>; PMID: 23232800.
46. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2018;39:840-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx721>; PMID: 29293969.

Надійшла до редакції 18.04.2022

---

#### FEATURES OF ANGINA PECTORIS IN PATIENTS WITHOUT OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERY DISEASE

**Y.P. Melen, M.P. Ihnatsevych, V.A. Skybchyk**

**Abstract.** The article describes the main mechanisms of myocardial ischemia and angina pectoris in patients without ischemic non-obstructive coronary artery (INOCA) based on coronary angiography. An algorithm of invasive diagnostic tests is described, which helps to determine INOCA endotypes, which further plays an important role in prescribing optimal drug therapy that improves quality of life in this category of patients.

**Keywords:** stable angina pectoris, obstructive coronary artery disease, vasospastic angina pectoris, microvascular angina pectoris, coronary angiography.

Т.М. Соломенчук, Н.О. Рак,  
О.В. Заремба-Федчишин,  
О.В. Заремба

Львівський національний  
медичний університет імені  
Данила Галицького МОЗ України

# ОЦІНКА РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ОСІБ ІЗ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

**Резюме. Мета.** З'ясувати особливості й ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) II стадії 1-3-го ступенів, поєднаної з дисплазією сполучної тканини (ДСТ), на основі вивчення зовнішніх і внутрішніх ознак ДСТ, показників вільного та загального оксипроліну крові, результатів інструментальних методів дослідження, консультацій лікарів-спеціалістів та розробити алгоритм оцінки ризику виникнення АГ за наявності ДСТ.

**Матеріал і методи.** У дослідження було включено 100 пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів, поєднаною з ДСТ, серед яких було 48 (48%) чоловіків та 52 (52%) жінки. Середній вік пацієнтів становив  $59,72 \pm 2,42$  року. Контрольну групу становили 30 осіб без підвищеного АТ та встановленої ДСТ.

**Результати.** Частота виявлення зовнішніх фенотипових ознак ДСТ у пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів була вищою в III групі порівняно з I та II відповідно. Серед них найчастіше спостерігали: атрофічні стрії в нижньогрудному або поперековому відділі хребта; геморагічні шкірні прояви; зміни з боку нігтів (м'які, ламкі, попереково посмуговані); зміни волосся (стоншення, ламкість, сухість, повільний ріст); зміни вушних раковин, у вигляді великих вух, що стирчать; зміни кістково-м'язової системи (сколіоз, біль у ділянці хребта, поперечна плоскостопість, вальгусна установка стоп, макродактилія першого пальця стопи, «хрускіт» у суглобах, другий палець стопи більший за перший). Серед внутрішніх фенотипових ознак ДСТ найчастіше реєстрували в III групі пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів порівняно з I та II відповідно. Відмічали такі зміни з боку серцево-судинної системи: додаткові хорди серця, фібриляція передсердь, варикозне розширення вен нижніх кінцівок легкого ступеня; органів зору — ангіопатія сітківки; щелепно-лицевої ділянки — карієс зубів, пародонтит; шлунково-кишкового тракту — дискінезія жовчовивідних шляхів на тлі анатомічних порушень (перегинів); сечовидільної системи — дисметаболічна нефропатія, неповне подвоєння нирок.

Підвищення концентрації вільного оксипроліну в крові пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів, поєднаною з ДСТ, виявили в I групі в 19 (100%) осіб, у II — у 31 (96,88%), у III — у 47 (95,92%); збільшення концентрації загального оксипроліну крові в I групі пацієнтів в 10 (52,63%) осіб, у II — у 25 (78,13%), у III — у 45 (91,84%).

На підставі бальної оцінки проявів ДСТ щодо їх прогностичної цінності розроблено алгоритм оцінки ризику виникнення АГ в осіб із ДСТ.

**Висновки.** Для найпоширеніших ознак ДСТ визначено прогностичний бал щодо ризику розвитку АГ. Сума прогностичних балів, визначених для окремих ознак ДСТ, дозволяє прогнозувати виникнення низького ризику АГ 1-го та 2-го ступенів при досягненні до 12 балів, середнього — від 13 до 19, високого — від 20 до 29 та дуже високого — від 30 і більше відповідно. Для розвитку АГ 3-го ступеня низький її ризик мають пацієнти із сумою балів до 6, середній — від 7 до 14, високий — від 15 до 19 та дуже високий — від 20 і більше відповідно.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, дисплазія сполучної тканини, оксипролін крові, добовий моніторинг артеріального тиску, ризик виникнення артеріальної гіпертензії.

## Вступ

Актуальність проблеми ДСТ зумовлена як високою поширеністю даної патології в популяції (частота окремих її проявів коливається від 26 до 80%), так і тяжкістю її клінічних симптомів [1-3]. ДСТ — це генетично детермінований стан, що характеризується дефектами волокнистих структур і основної речовини СТ, призводить до порушення формування органів і систем, має прогресивний перебіг та визначає особливості асоційованої патології [4-10]. Характер успадкування ДСТ — полігенно-мультифакторіальний (захворювання

© Т.М. Соломенчук, Н.О. Рак, О.В. Заремба-Федчишин, О.В. Заремба

зі спадковою схильністю), коли мутації великої кількості генів, випадкова рекомбінація алелів від батька та матері щоразу призводять до формування нового унікального генотипу [11-14]. У хворих із ДСТ констатують підвищений ризик розвитку раптової смерті, зумовленої насамперед патологічними змінами ССС (розрив аорти, розрив аневризми судин головного мозку, гостра серцева недостатність унаслідок порушень ритму серця та інших причин) [15-21].

У розвитку гіпертензивних станів (вегето-судинної дистонії, АГ) у пацієнтів із синдромом ДСТ зафіксовано наявність автоантитіл до колагену

III типу, що становить структурну основу стінок кровоносних судин [22, 23]. На сьогодні визнано, що АГ при ДСТ виникає значно раніше, ніж есенціальна АГ, а саме у віці 8-9 років у хлопчиків і 10-12 років — у дівчаток, що надалі ускладнює прогноз [24, 25]. Підвищення артеріального тиску (АТ) при ДСТ — форма АГ, яка перебігає на тлі первинного ураження за умови ДСТ усіх органів-мішеней та має свої особливості [26]. Основа формування АГ за наявності ДСТ — дисфункція судинного ендотелію артеріального русла, вираженість якої залежить від тривалості, ступеня важкості АГ, наявності атерогенних дисліпідемій, ефективності антигіпертензивної терапії та її антипротекторної активності [27].

Враховуючи широку поширеність ДСТ у популяції (1 випадок на 5-47 осіб) та часте ураження при цьому ССС, раннє виявлення цієї патології є актуальним і соціально значущим завданням щодо профілактики раптової смерті осіб з ознаками ДСТ [28].

**Мета роботи** — з'ясувати особливості й ризики розвитку АГ II стадії 1-3-го ступенів, поєднаної з ДСТ, на основі вивчення зовнішніх і внутрішніх ознак ДСТ, показників вільного та загального оксипроліну крові, результатів інструментальних методів дослідження, консультацій лікарів-спеціалістів та розробити алгоритм оцінки ризику виникнення АГ за наявності ДСТ.

#### **Матеріал і методи**

У дослідження було включено 100 пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів, поєднаною з ДСТ, серед яких було 48 (48%) чоловіків та 52 (52%) жінки. Середній вік пацієнтів становив  $59,72 \pm 2,42$  року. Усі перебували на амбулаторному контрольованому лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві «Львівська 1-ша міська клінічна лікарня імені Князя Лева» — амбулаторія сімейної медицини № 2, на стаціонарному лікуванні у відділенні центру серця і судин Комунального некомерційного підприємства «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» або зверталися за консультацією на кафедру сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Під час клінічного дослідження залежно від ступеня важкості АГ II стадії, поєднаної з ДСТ, із врахуванням даних добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) пацієнти були розподілені на 3 групи: I група (n=19) — АГ II стадії 1-го ступеня, поєднана з ДСТ; II група (n=32) — АГ II стадії 2-го ступеня, поєднана з ДСТ; III група (n=49) — АГ II стадії 3-го ступеня, поєднана з ДСТ. Контрольну групу становили 30 осіб без підвищеного АТ та встановленої ДСТ.

Критеріями включення в дослідження були: наявність АГ II стадії 1-3-го ступенів із помірним, високим і дуже високим ризиком, ІХС та ознаками ДСТ.

У дослідження не включали пацієнтів із симптоматичною АГ, тяжкою СН (III-IV функціональний класу (ФК) за NYHA), запальними та дегенеративними захворюваннями СТ, печінковою та нирковою недостатністю, онкологічними, ендокринними, імунними, інфекційними захворюваннями.

Контрольну групу становили 30 осіб без підвищених показників АТ, АГ в анамнезі, без встановленої ДСТ, які не перебували на диспансерному спостереженні з приводу соматичної патології.

Обстеження пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів та контрольної групи проводили на основі загальноприйнятих сучасних інформативних методів дослідження, які включали клінічні (скарги, анамнез захворювання та життя, пальпація, перкусія, аускультация); соматометричні; лабораторні (вільний та загальний оксипролін крові); інструментальні дослідження (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія, ДМАТ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та судин нижніх кінцівок, ультразвукове дуплексне обстеження сонних і хребтових артерій, рентгенологічне дослідження кістково-суглобової системи); консультації лікарів-спеціалістів (офтальмолог, невропатолог, травматолог, стоматолог).

Під час проведення обстежень керувалися «Етичними принципами проведення наукових медичних досліджень за участю людини» (Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації). Комплекс діагностичних заходів погоджено з біоетичною комісією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України. Обстеження хворих проводили при зверненні в амбулаторію, при надходженні до стаціонару або при зверненні на консультацію. Медична карта амбулаторного хворого (форма N 025/0) та медична карта стаціонарного хворого (форма 003/0) були основним джерелом інформації.

На кожну особу було створено поетапний протокол обстеження, що включає: паспортні дані, дату звернення в амбулаторію, на консультацію, надходження до стаціонару та дату завершення огляду, лікування із зазначенням повного діагнозу, скарг, даних анамнезу захворювання та життя, результатів соматометричних, лабораторно-інструментальних методів дослідження, консультацій лікарів-спеціалістів. Для виявлення зовнішніх ознак ДСТ застосовували методику, розроблену Т.І. Кадуріною та В.Н. Горбуновою (2009), яка включає оцінку фізичного розвитку (будова тіла, масо-зростовий показник), дослідження клінічних проявів скелетних аномалій (доліхостеномелії, арахнодактилії, деформації

грудної клітки, плоскостопість, патології хребта, щелепно-лицевий дисморфізм), оцінку стану шкіри та придатків, м'язів, суглобів (гіпермобільність суглобів) [4].

Застосовували критерії діагностики ДСТ за І.А. Вікторовою (2004), що розроблені для різних вікових груп пацієнтів на основі розрахунку діагностичного коефіцієнта та коефіцієнта інформативності для виявлення зовнішніх ознак ДСТ і стигм дизембріогенезу. При досягненні діагностичного порогу (21 бал) формулювали висновок про наявність ДСТ [9, 12].

Для оцінювання ступеня важкості ДСТ використовували критерії визначення за Т.І. Кадуріною, В.Н. Горбуною (2009) з оцінкою в балах залежно від вираженості клінічно-інструментальних та лабораторних показників. Ступінь важкості ДСТ у кожного хворого встановлювали за сумою балів: легкий ступінь ДСТ — сума балів <20, середній — 21-40, важкий — 41 і більше [4].

Медично-статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою методів описової та аналітичної статистики. За допомогою тесту Шапіро — Вілка визначали вид статистичного розподілу кількісних даних — встановлено гаусівський тип розподілу, що дозволило для кожного з досліджуваних середніх значень (M) визначити стандартне відхилення у вибірці (m). Нормально розподілені дані представлені у формі середнього значення та стандартного відхилення  $M \pm m$ . Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Порогова величина ймовірності похибки для статистично значущої різниці встановлювалась на рівні 0,05. Для опису відносних величин розраховували відсоток та його похибку ( $P \pm m, \%$ ). Для порівняння двох досліджуваних груп за категоріальними змінними та частотами використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Розрахунок вибіркової сукупності проводили за допомогою формули для стратифікованої випадкової вибірки за показником частки при кінцевій генеральній сукупності з імовірністю отримання безпомилкового прогнозу 95% ( $p < 0,05$ ). Інформативність ознак ДСТ оцінювали методом альтернативного послідовного аналізу Вальда для кожної ознаки СТ, що мала достовірність  $p < 0,05$ , визначали її прогностичний бал. Для аналізу підрахунків було використано програму Microsoft Office Excel 2013 та Statistica 10.0. Оформлення та друкування роботи виконували в текстовому редакторі Microsoft Word 2013.

### Результати та їх обговорення

Аналіз зовнішніх фенотипових ознак ДСТ, які достовірно частіше траплялися в групах пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів, показав, що серед змін шкіри переважали геморагічні

шкірні прояви, частка яких була вищою серед пацієнтів II групи порівняно з I ( $40,63 \pm 8,68\%$  проти  $5,26 \pm 5,12\%$ ) ( $p < 0,01$ ), III групи порівняно з I ( $57,14 \pm 7,07\%$  проти  $5,26 \pm 5,12\%$ ) ( $p < 0,001$ ) — див. рис. 1.

Щодо виявлення змін із боку нігтів, а саме поперекової посмугованості, то частота її наявності була вищою в II групі пацієнтів порівняно з I ( $43,75 \pm 8,77\%$  проти  $15,79 \pm 8,3\%$ ) ( $p < 0,05$ ), у III групі порівняно з I ( $79,59 \pm 5,76\%$  проти  $15,79 \pm 8,37\%$ ) ( $p < 0,001$ ), у III групі порівняно з II ( $79,59 \pm 5,76\%$  проти  $43,75 \pm 8,77\%$ ) ( $p < 0,01$ ). Повільний ріст волосся виявляли частіше в I групі пацієнтів порівняно з II ( $63,16 \pm 11,07\%$  проти  $31,25 \pm 8,19\%$ ) ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 1. Пацієнтка О., 51 рік, із наявністю зовнішніх ознак ДСТ: великі вуха, що стирчать, геморагічні шкірні прояви**



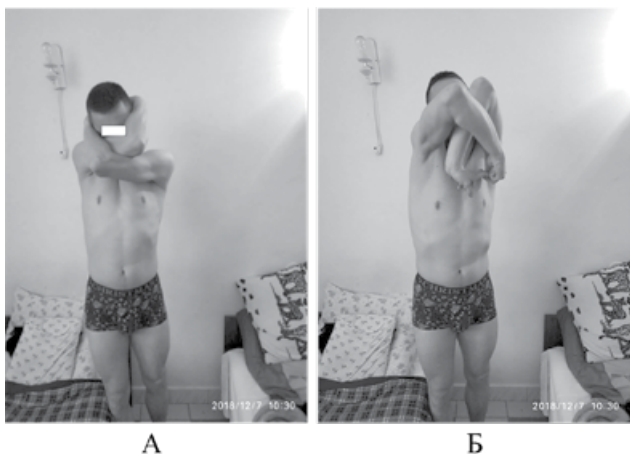
**Рис. 2. Пацієнт М., 34 роки, з наявністю стигм дизембріогенезу ДСТ: природжені мочки вух, великі вуха, що стирчать**

Частка осіб, у яких виявляли стигми дизембріогенезу, а саме великі вуха, що стирчать, була вищою серед пацієнтів I групи порівняно з II (84,21±8,37% проти 31,25±8,19%) ( $p<0,001$ ), у III групі порівняно з II (61,22±6,96% проти 31,25±8,19%) ( $p<0,01$ ) — див. рис. 1, 2.

«М'яті» вушні раковини частіше виявляли в III групі пацієнтів порівняно з I (18,37±5,53% проти 0±0%) ( $p<0,05$ ).

Серед ознак ДСТ із боку щелепно-лицевої ділянки в пацієнтів з АГ у I групі виявляли аномалії прорізування зубів (10,53%,  $p<0,05$ ), великі розміри зубів (5,26%,  $p>0,05$ ); у II — «хрускіт» скронево-нижньощелепного суглоба (3,13%,  $p>0,05$ ); у III — порушення прикусу (4,08%,  $p>0,05$ ), передню діастему (2,04%,  $p>0,05$ ).

При аналізі змін кістково-м'язової системи частіше виявляли виражену гіпермобільність суглобів



**Рис. 3. Пацієнт Р., 35 років, із наявністю зовнішніх ознак ДСТ: виражена гіпермобільність суглобів (А, Б)**



**Рис. 4. Пацієнтка О., 51 рік, із наявністю зовнішніх ознак ДСТ: сколіоз I ступеня важкості**

у пацієнтів I групи порівняно з II (15,79±8,37% проти 0±0%) ( $p<0,05$ ), у I групі порівняно з III (15,79±8,37% проти 2,04±2,02%) ( $p<0,05$ ) — див. рис. 3, А, Б.

Сколіоз I ступеня важкості виявляли частіше в II групі пацієнтів порівняно з III (100±0% проти 77,55±5,96%) ( $p<0,01$ ) — див. рис. 4.

Сколіоз II ступеня важкості виявляли частіше в III групі пацієнтів порівняно з I (22,45±5,96% проти 0±0%) ( $p<0,05$ ), у III групі порівняно з II (22,45±5,96% проти 0±0%) ( $p<0,01$ ). Поперечну плоскостопість відзначали частіше в III групі пацієнтів порівняно з I (100±0% проти 78,95±9,35%) ( $p<0,01$ ).

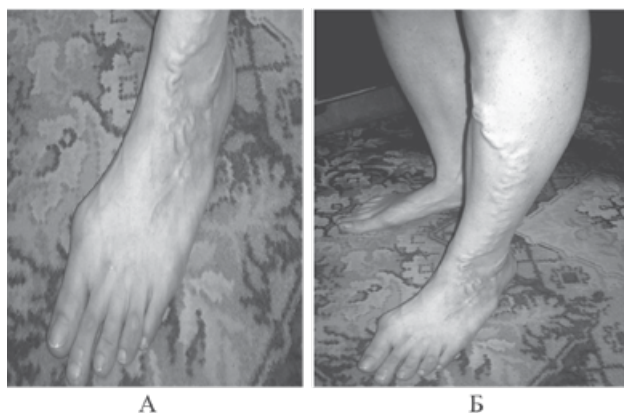
Вальгусну установку стоп спостерігали з вищими показниками в II групі пацієнтів порівняно з I (40,63±8,68% проти 10,53±7,04%) ( $p<0,05$ ), у III групі порівняно з I (57,14±7,07% проти 10,53±7,04%) ( $p<0,01$ ) — див. рис. 5.

Мозолі на тильній поверхні стоп виявляли частіше в III групі пацієнтів порівняно з I (53,06±7,13% проти 5,26±5,12%) ( $p<0,001$ ), у III групі порівняно з II ( $p<0,01$ ) — див. рис. 6, А, Б.

Макродактилію першого пальця стопи частіше визначали в II групі пацієнтів порівняно з



**Рис. 5. Пацієнтка М., 72 роки, з наявністю зовнішніх ознак ДСТ: вальгусна установка стоп**



**Рис. 6. Пацієнтка Т., 44 роки, з наявністю зовнішніх ознак ДСТ: поперечна плоскостопість, вальгусна установка стоп, мозолі на тильній поверхні стоп, другий палець стопи більший за перший (А, Б)**

I (40,63±8,68% проти 10,53±7,04%) ( $p<0,05$ ), у III групі порівняно з I (57,14±7,07% проти 10,53±7,04%) ( $p<0,01$ ). «Хрускіт» у суглобах спостерігався частіше в III групі пацієнтів порівняно з II (57,14±7,07% проти 31,25±8,19%) ( $p<0,05$ ). Серед стигм дизембріогенезу виявлено також сандалеподібну щілину між I і II пальцями стопи, яку частіше відмічали в II групі пацієнтів порівняно з III (15,63±6,42% проти 0±0%) ( $p<0,01$ ) — див. рис. 7.



**Рис. 7. Пацієнт М., 34 роки, з наявністю зовнішніх ознак ДСТ: сандалеподібна щілина**

Нами проаналізовано внутрішні фенотипові ознаки ДСТ. Достовірно частіше в групах пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів із боку серцево-судинної системи виявляли наявність додаткових хорд серця, що була вищою в I групі пацієнтів порівняно з II (63,16±11,07% проти 31,25±8,19%) ( $p<0,05$ ), у I групі порівняно з III (63,16±11,07% проти 28,57±6,45%) ( $p<0,01$ ). З порушень ритму серця виявлено шлуночкову екстрасистолію, яка частіше була в III групі пацієнтів порівняно з II (16,33±5,28% проти 0±0%) ( $p<0,05$ ). Зміни провідної системи серця, фібриляцію передсердь частіше виявляли в II групі пацієнтів порівняно з I (34,38±8,40% проти 0±0%) ( $p<0,01$ ), у III порівняно з I (22,45±5,96% проти 0±0%) ( $p<0,05$ ).

При вивченні змін із боку органів зору частіше відмічали ангіопатію сітківки: серед пацієнтів I групи в 19 осіб (100±0%), II — у 32 (100±0%), III — у 48 (97,96±2,02%) ( $p>0,05$ ). Міопію легкого ступеня важкості встановлено серед пацієнтів I та II груп у 5,26±5,12% та 3,13±3,08% випадків відповідно та серед пацієнтів III групи у 12,24±4,68% ( $p>0,05$ ). Гіперметропію виявлено серед пацієнтів II групи в 9,38±5,15%, III групи — у 4,08±2,83% ( $p>0,05$ ).

Серед внутрішніх ознак ДСТ щелепно-лицевої ділянки карієс зубів виявлено частіше в

I групі пацієнтів порівняно з II (78,95±9,35% проти 40,63±8,68%), у I порівняно з III (78,95±9,35% проти 40,82±7,02%) ( $p<0,01$ ). Пародонтит діагностували частіше в II групі пацієнтів порівняно з I (100±0% проти 78,95±9,35%), у III групі порівняно з I (100±0% проти 78,95±9,35%) ( $p<0,01$ ).

Серед ознак ДСТ із боку шлунково-кишкового тракту нерідко відмічали наявність дискінезії жовчовивідних шляхів на тлі анатомічних порушень. Перегини жовчовивідних шляхів частіше виявляли в III групі пацієнтів порівняно з I (28,57±6,45% проти 5,26±5,12%) ( $p<0,05$ ).

Частим проявом ДСТ була патологія нервової системи у вигляді вродженої мальформації судин головного мозку, яку частіше діагностували в II групі пацієнтів порівняно з I (93,75±4,28% проти 47,37±11,45%), у III групі порівняно з I (97,96±2,02% проти 47,37±11,45%) ( $p<0,001$ ).

При аналізі змін сечовидільної системи в багатьох випадках спостерігали неповне подвоєння нирок, особливо в III групі пацієнтів порівняно з I (32,65±6,70% проти 5,26±5,12%) ( $p<0,05$ ) і II групою (32,65±6,70% проти 3,13±3,08%) ( $p<0,01$ ).

Нами проведено оцінку ступеня вираженості ДСТ у пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів. Встановлено, що ДСТ середнього ступеня важкості була більш характерною для I групи пацієнтів порівняно з II (100±0% проти 62,50±8,56%) ( $p<0,01$ ) та III (100±0% проти 20,41±5,76%), а також для II групи порівняно з III (62,50±8,56% проти 20,41±5,76%) ( $p<0,001$ ). Важкий ступінь ДСТ був вищим у II групі осіб порівняно з I (37,50±8,56% проти 0±0%) ( $p<0,01$ ) та в III групі порівняно з I (79,59±5,76% проти 0±0%) і II (79,59±5,76% проти 37,50±8,56%) ( $p<0,001$ ).

Однією з основних амінокислот колагену, що відображає його катаболізм, є оксипролін. Саме рівень оксипроліну в крові об'єктивізує інтенсивність катаболізму колагену та швидкість обміну цієї амінокислоти. При порівнянні середніх значень вільного оксипроліну крові в пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів, поєднаною з ДСТ, достовірності між показниками досліджуваних груп не виявлено ( $p>0,05$ ). У пацієнтів I групи вміст вільного оксипроліну був вищим порівняно з пацієнтами III і II груп (61,28±31,52 мкмоль/л проти 57,32±28,81 мкмоль/л, 55,71±28,45 мкмоль/л) ( $p>0,05$ ). Аналіз змін середніх значень загального оксипроліну крові в пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів, поєднаною з ДСТ, виявив достовірність різниці між показниками III та II груп пацієнтів (98,20±39,64 мкмоль/л проти 80,09±38,18 мкмоль/л) ( $p<0,05$ ).

При аналізі показників загального оксипроліну крові в пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів, поєднаною з ДСТ, виявили достовірно частіше зростання ( $p<0,05$ ) значень цього показника серед осіб III групи порівняно з I (91,84±3,91% проти 52,63±11,45%) ( $p<0,001$ ).

Підвищення концентрації вільного оксипроліну в крові хворих на АГ II стадії 1-3-го ступенів, поєднану з ДСТ, виявили в I групі хворих у 19 (100%) осіб, у II — у 31 (96,88%), у III — у 47 (95,92%), що відображає ступінь розпаду колагену, який найбільш виражений на перших етапах патологічного процесу, що перебігає в СТ. Збільшення концентрації загального оксипроліну крові в I групі хворих виявили в 10 (52,63%) осіб, у II — у 25 (78,13%), у III — у 45 (91,84%), що свідчить про посилення обміну колагену, яке відмічається при запальних процесах у СТ.

На основі методу альтернативного послідовного аналізу Вальда для кожної ознаки ДСТ, що мала достовірність  $p < 0,05$ , у пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів визначали її прогностичний бал. За результатами розроблені прогностичні бали найпоширеніших ознак ДСТ щодо ризику розвитку АГ (табл.).

**Таблиця. Прогностичні бали найпоширеніших ознак дисплазії сполучної тканини в розвитку артеріальної гіпертензії**

№ з/п	Ознака дисплазії сполучної тканини	Прогностичні бали		
		Артеріальна гіпертензія 1-го ступеня	Артеріальна гіпертензія 2-го ступеня	Артеріальна гіпертензія 3-го ступеня
1	геморагічні шкірні прояви	10	3	3
2	поперекова посмугованість нігтів	7	1	3
3	вальгусна установка стоп	7	1	1
4	натоптиші	10	4	4
5	мозолі на тильній поверхні стоп	6	5	5
6	макродактилія першого пальця стопи	7	1	1
7	«хрускіт» у суглобах	1	3	3
8	перегин жовчного міхура	7	4	4
9	неповне подвоєння нирок	8	10	10
10	збільшення показників обміну сполучної тканини від 10 до 30% від норми	5	0	0
11	збільшення показників обміну сполучної тканини більше ніж 30% від норми	0	2	2

Сума прогностичних балів, визначених для окремих ознак ДСТ, дозволяє прогнозувати виникнення низького ризику АГ 1-го та 2-го ступенів при досягненні до 12 балів, середнього — від 13 до 19, високого — від 20 до 29 та дуже високого — від 30 і більше відповідно.

Для розвитку АГ 3-го ступеня низький її ризик мають пацієнти із сумою балів до 6, середній — від 7 до 14, високий — від 15 до 19 та дуже високий — від 20 і більше відповідно.

## Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Частота виявлення зовнішніх фенотипових ознак ДСТ у пацієнтів з АГ II стадії 1-3 ступенів була вищою в III групі порівняно з I та II відповідно. Серед них найчастіше спостерігали: атрофічні стрії в нижньогрудному або поперековому відділі хребта; геморагічні шкірні прояви; зміни з боку нігтів (м'які, ламкі, попереково посмуговані); зміни волосся (стоншення, ламкість, сухість, повільний ріст); зміни вушних раковин, у вигляді великих вух, що стирчать; зміни кістково-м'язової системи (сколіоз, біль у ділянці хребта, поперечна плоскостопість, вальгусна установка стоп, макродактилія першого пальця стопи, «хрускіт» у суглобах, другий палець стопи більший за перший).
2. Серед внутрішніх фенотипових ознак ДСТ найчастіше реєстрували в III групі пацієнтів з АГ II стадії 1-3-го ступенів порівняно з I та II відповідно. Відмічали такі зміни з боку серцево-судинної системи: додаткові хорди серця, фібриляція передсердь, варикозне розширення вен нижніх кінцівок легкого ступеня; органів зору — ангіопатія сітківки; щелепно-лицевої ділянки — карієс зубів, пародонтит; шлунково-кишкового тракту — дискінезія жовчовивідних шляхів на тлі анатомічних порушень (перегинів); сечовидільної системи — дисметаболічна нефропатія, неповне подвоєння нирок.
3. Для найпоширеніших ознак ДСТ визначено прогностичний бал щодо ризику розвитку АГ. Сума прогностичних балів, визначених для окремих ознак ДСТ, дозволяє прогнозувати виникнення низького ризику АГ 1-го та 2-го ступенів при досягненні до 12 балів, середнього — від 13 до 19, високого — від 20 до 29 та дуже високого — від 30 і більше відповідно. Для розвитку АГ 3-го ступеня низький її ризик мають пацієнти із сумою балів до 6, середній — від 7 до 14, високий — від 15 до 19 та дуже високий — від 20 і більше відповідно.

## Список використаної літератури

1. Усанова АА. Ревматология: учебное пособие. ГЭОТАР-Медиа. Россия. 2021:408.
2. Коваленко ВМ. Ревматичні хвороби. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Київ. 2021:399.
3. Земцовский ЭВ. Соединительнотканнные дисплазии сердца. СПб: ТОО Политекс-Норд-Вест. 2000:114.
4. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Дисплазия соединительной ткани. СПб.:ЭЛБИ. 2009:704.
5. Клинические рекомендации РНМОТ «Дисплазии соединительной ткани» утверждены на XII Национальном конгрессе терапевтов 22-24 ноября 2017 года / Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). 2017:181.
6. Мартынов АИ, Нечаева ГИ. Дисплазия соединительной ткани. Сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. МИА. 2017:400.

7. Мазуров В.И. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. Е-нота. Россия. 2021:696.
8. Насонов ЕЛ, Алекберова ЗС, Галушко ЕА. Ревматология. Российские клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа. 2020:448.
9. Нечаева ГИ, Викторова ИА. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Бланком. 2007:188.
10. Солейко ОВ, Рикало НА, Осипенко ІП, Солейко ЛП. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування. Вінниця. Нова Книга. 2014:168.
11. Солейко ОВ, Осипенко ІП, Солейко ЛП. Біохімічне обличчя» синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Ліки України. 2014;1(177):6-14.
12. Яковлев ВМ, Нечаева ГИ, Мартынов АИ, Викторова ИА. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения. Руководство для врачей. М.: КСТ Интерфорум, 2016:520.
13. Трисветова ЕЛ. Современные представления о фибромускулярной дисплазии коронарных артерий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(3):431-438. Doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-431-438.
14. Уэст СДж. Секреты ревматологии. ГЭОТАР-Медиа. Россия. 2021:760.
15. Верещагина ГН, Лисиченко ОВ. Сердечно-сосудистый синдром при системной дисплазии соединительной ткани у мужчин молодого возраста. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008;2:64-67.
16. Заремба ЕХ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ, Вірна ММ. Алгоритм ризику розвитку артеріальної гіпертензії за наявності ознак дисплазії сполучної тканини. Інформаційний лист. Київ. 2020;178:3.
17. Заремба ЕХ, Заремба-Федчишин ОВ, Рак НО, Заремба ОВ, Вірна ММ. Проблема первинної профілактики дисплазії сполучної тканини в практиці сімейного лікаря. Scientific research of the XXI century. Sherman Oaks, Los Angeles. 2021;1:167-172. Doi: 10.51587/9781-7364-13302-2021-001-167-172.
18. Zaremba YH, Rak NO, Zaremba OV, Zaremba-Fedchyshyn OV, Virna MM, Odhorih LO. Diagnostic criteria for undifferentiated connective tissue dysplasia in patients with arterial hypertension. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;2:49-54. Doi: 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.1130.
19. Zaremba YH, Rak NO, Zaremba OV, Zaremba-Fedchyshyn OV, Virna MM, Odhorih LO. Indicators of blood lipid profile, acute phase reactions and uric acid in patients with arterial hypertension combined with connective tissue dysplasia. Wiadomości Lekarskie. 2018;2(1);Tom LXXI:356-360. PMID: 29729173.280.
20. Brian FM. Rheumatology, an issue of medical clinics of North America (The Clinics: Internal Medicine) Kindle Editio. 2021:400.
21. EULAR — Annual European Congress of Rheumatology. <https://www.congress.eular.org/>
22. Kuzyk J, Boiko O, Stetsko T. Fibromuscular dysplasia of the coronary arteries: a case report and review of the literature. Turk Patoloji Derg. 2018;34:269-273. Doi: 10.5146/tjpath.2015.01341.
23. Maripat C. Pain in Rheumatic Diseases, an issue of rheumatic disease clinics of North America. 2021;47(2):240.
24. Maria G. Washington Manual Rheumatology Subspecialty Consult. 2020:408.
25. Mensink KA, Ketterling RP, Flynn HC, Knudson RA et al. Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature. J Med Genet. 2006;43(2):1-8. Doi: 10.1136/jmg.2005.034256: 10.1136/jmg.2005.034256.
26. McNair PW, Parker A, Taylor A, Battle R, Norton P, Sharma AM. Spontaneous coronary artery dissection and its association with fibromuscular dysplasia and other vascular abnormalities. The American Journal of Cardiology. 2020;125:34-39. Doi: org/10.1016/j.amjcard.2019.09.043.
27. Sherstyuk L, Nikolenko Y. Undifferentiated connective tissue dysplasia as a potential predictor of arterial hypertension development in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of VN Karazin` KhNU. 2018;36:23-32.

Надійшла до редакції 14.02.2022

## RISK ASSESSMENT OF HYPERTENSION IN PERSONS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

T.M. Solomenchuk, N.O. Rak, O.V. Zaremba-Fedchyshyn, O.V. Zaremba

### Abstract

**The aim of the study.** To find out the features and risks of arterial hypertension (AH) stage II 1-3, combined with connective tissue dysplasia (CTD), based on the study of external and internal signs of CTD, indicators of free and total oxyproline, the results of instrumental research methods, consultations specialists and develop an algorithm for assessing the risk of hypertension in the presence of CTD.

**Material and methods.** The study included 100 patients with stage II-3 grade AH combined with CTD, including 48 men (48%) and 52 women (52%). The mean age of patients was 59.72±2.42 years. The control group consisted of 30 people without high blood pressure and established CTD.

**Results.** The frequency of detection of external phenotypic signs of CTD in patients with hypertension stage II 1-3 degrees was higher in group III compared with I and II, respectively. Among them were most often observed: atrophic stretch marks in the lower thoracic or lumbar spine; hemorrhagic skin manifestations; changes on the part of the nails (soft, brittle, lumbar striped); hair changes (thinning, fragility, dryness, slow growth); changes in the auricles, in the form of large protruding ears; changes in the musculoskeletal system (scoliosis, pain in the spine, transverse flat feet, valgus feet, macrodactyly of the first toe, «crunch» in the joints, the second toe larger than the first).

Among the internal phenotypic features of CTD, most often registered in group III patients with hypertension stage II 1-3 degrees, compared with I and II, respectively. The following changes in the cardiovascular system were noted: additional chords of the heart, atrial fibrillation, varicose veins of the lower extremities of the mild degree; visual organs — retinal angiopathy; maxillofacial area — dental caries, periodontitis; gastrointestinal tract — dyskinesia of the biliary tract on the background of anatomical disorders (inflections); urinary system — dysmetabolic nephropathy, incomplete doubling of the kidneys.

Increases in the concentration of free oxyproline in the blood of patients with stage II hypertension of 1-3 degrees, combined with CTD, were found in group I in 19 people (100%), in group II — in 31 (96.88%), in group III — in 47 (95.92%); increase in the concentration of total oxyproline in the first group of patients in 10 people (52.63%), in the second — in 25 (78.13%), in the third — in 45 (91.84%).

Based on the scoring of the manifestations of CTD in relation to their prognostic value, an algorithm for assessing the risk of hypertension in persons with CTD has been developed.

**Conclusions.** For the most common signs of CTD, a prognostic score on the risk of developing hypertension was determined. The sum of prognostic points determined for individual signs of CTD allows to predict the occurrence of low risk of hypertension 1 and 2 degrees when reaching 12 points, medium — from 13 to 19, high — from 20 to 29 and very high — 0 from 30 and more, respectively. For the development of grade 3 hypertension, patients with a score of up to 6, medium — from 7 to 14, high — from 15 to 19 and very high — from 20 and more, respectively, have a low risk.

**Keywords:** arterial hypertension, connective tissue dysplasia, oxyproline of blood, daily monitoring of arterial pressure, risk of arterial hypertension.

# ДИНАМІКА ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В КАРДІОРЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТУСУ КУРЦЯ

Т.М. Соломенчук, В.Л. Луцька

Львівський національний медичний  
університет імені Данила  
Галицького, м. Львів

**Резюме.** У статті наведено порівняльну оцінку динаміки показників шкали Борга та функціонального стану хворих, які перенесли гострий коронарний синдром (ГКС), на етапі санаторно-курортного лікування (СКЛ) залежно від статусу курця. Усі пацієнти залежно від звички куріння були розподілені у дві групи. До першої (I) групи увійшли пацієнти з фактором куріння (курці,  $n=64$ , середній вік —  $54,94 \pm 1,6$  року), до другої (II) групи — хворі без фактора куріння (некурці,  $n=50$ , середній вік —  $58,64 \pm 1,4$  року). Наприкінці санаторно-курортної реабілітації для оцінки динаміки досліджуваних показників група I була розподілена на дві підгрупи: IA — курці ( $n=36$ ), які відмовились від куріння в процесі КР, та IB — курці ( $n=28$ ), які продовжували палити. У курців, що продовжували палити в процесі кардіореабілітаційного лікування, спостерігалася найменш виражена позитивна динаміка клінічної толерантності до фізичних навантажень та результатів дистанційної ходьби, що, імовірно, пов'язано з хронотропною некомпетентністю серця, підвищеною реактивністю і подальшим ремоделюванням кровоносних судин під впливом хронічного тютюнопаління.

**Ключові слова:** фактор куріння, кардіореабілітація, гострий коронарний синдром, фізична активність.

## Вступ

Кардіореабілітація (КР) є важливою полівекторною, мультидисциплінарною галуззю науки та практичної медицини, яка включає лікування пацієнтів та їх навчання, модифікацію факторів ризику, відмову від куріння, досягнення цільових значень показників артеріального тиску й ліпідного обміну, корекцію психосоціальних проблем, рекомендації щодо фізичної активності та фізичних тренувань (ФТ). Для підвищення ефективності КР у пацієнтів із перенесеним гострим коронарним синдромом (ГКС) необхідно дотримуватися принципів комплексного підходу, послідовності та індивідуалізації [1-3]. Кардіореабілітація рекомендована Європейським товариством кардіологів (ESC), Американською кардіологічною асоціацією (АНА), Американською колегією кардіологів (ACC) як частина лікування пацієнтів з ІХС та після гострої коронарної події (рівень доказовості I), а її метою є виявлення та усунення факторів ризику, стабілізація чи запобігання прогресуванню атеросклеротичного процесу, зниження захворюваності й смертності [5]. Британською асоціацією превентивної кардіології і реабілітації запропоновано визначення КР як

© Т.М. Соломенчук, В.Л. Луцька

скоординованої сукупності заходів впливу на причини ССЗ для створення найкращих фізичних, розумових та соціальних умов, які дають змогу пацієнтові власними силами зберегти або відновити оптимальне функціонування в суспільстві і за допомогою зміни способу життя сповільнити чи сприяти регресу захворювання [4, 6, 7]. Зокрема, у низці досліджень за останні роки було показано, що спеціальні програми ФТ забезпечують підвищення ефективності відновлюваного лікування хворих після ГКС, дозволяють моделювати навантаження з урахуванням індивідуального підходу та забезпечують адекватний контроль за виконанням реабілітаційної програми.

Для порівняння довготривалого посиленого мультифакторного освітнього та поведінкового втручання із стандартною або посиленою програмою КР після ІМ у центрах кардіологічної реабілітації було проведено 3-річне багатоцентрове дослідження. Посилена програма КР показала значно вищу прихильність до медикаментозної терапії і здорового способу життя та перевагу в ефективності впливу на фактори ризику. Також спостерігалася зниження показників кінцевих жорстких точок при інтенсивній програмі впливу: зниження частоти серцево-судинної смертності,

нефатального ІМ, інсульту на 33% ( $p=0,02$ ), кардіальної смертності і нефатального ІМ — на 36% ( $p=0,02$ ), загальної смертності — на 21% [8]. В Європейському журналі превентивної кардіології були опубліковані результати дослідження EUROASPIRE III, де значна кількість європейців з ІХС не отримують усіх переваг кардіореабілітаційних служб. Під час цього дослідження було встановлено, що пацієнти, які проходили кардіологічні реабілітаційні програми, мали вищі показники відмови від куріння, кращий рівень загального холестерину та більше застосовували кардіопротекторні препарати, порівняно з дослідженням EUROASPIRE II [9, 10].

Залишається актуальною проблема боротьби з тютюнопалінням, оскільки в досліджуваній популяції близько 13% пацієнтів продовжують палити після розвитку коронарної події, а значна частина курців не збираються припинити палити [24]. Відомо, що відмова від куріння є дуже важливою й економічно ефективною складовою КР і часто — складним завданням, яке потребує індивідуального консультування, навчання, а нерідко й застосування спеціальної фармакотерапії. У нашому дослідженні ми вивчали, як фактор невідмови від куріння впливає на результати кардіореабілітаційного лікування в персистуючих курців, оскільки дане питання залишається невивченим.

**Мета дослідження** — провести порівняльну оцінку динаміки показників шкали Борга та фізичного функціонального стану хворих, які перенесли гострий коронарний синдром (ГКС), на етапі санаторно-курортного лікування (СКЛ) залежно від статусу курця.

### Матеріали та методи

Обстежено 114 пацієнтів віком 42-68 років (середній вік —  $57,40 \pm 5,8$  року), які проходили програму кардіореабілітації у відділенні санаторно-курортного комплексу «Моршинкурорт» після нещодавно (не більше як 1 місяць тому) перенесеного ГКС. Залежно від звички куріння всі пацієнти були розподілені у дві групи. До першої (I) групи увійшли пацієнти з фактором куріння (курці,  $n=64$ , середній вік —  $54,94 \pm 1,6$  року), до другої (II) групи — хворі без фактора куріння (некурці,  $n=50$ , середній вік —  $58,64 \pm 1,4$  року). Наприкінці санаторно-курортної реабілітації для оцінки динаміки досліджуваних показників група I була розподілена на дві підгрупи: IA ( $n=36$ ) — курці, які відмовились від куріння в процесі КР, та IB ( $n=28$ ) — курці, які продовжували палити. Статус курця оцінювали за формулою індексу куріння ( $IK$ )= $4 \times C / 20$ , де  $4$  — число викурених сигарет (на добу),  $C$  — стаж куріння (роки).

Заходи програми реабілітації здійснювались згідно з рекомендаціями робочої групи ESC з

кардіореабілітації та фізичних тренувань [12], а також відповідно до Уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога)» [13] та «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога)» [14]. Програма кардіореабілітації включала дозовану лікувальну ходьбу, лікувальну гімнастику, лазеротерапію на кубітальну вену та оптимальну медикаментозну терапію (ОМТ). Тривалість перебування хворих у відділенні реабілітації становила 24 дні.

У реабілітаційних пацієнтів досліджуваних груп визначали основні показники функціонального стану й фізичної активності за допомогою тесту 6-хвилинної та дистанційної ходьби [15, 16] у першу і на 24-ту добу реабілітаційного лікування. Після припинення та під час виконання тесту 6-хвилинної проби фіксували виникнення симптомів: біль, задишку, серцебиття та втомлюваність. Їх інтенсивність оцінювали в балах за модифікованою шкалою Борга [17]. Кількість отриманих балів, що відображали вираженість кожного симптому при виконанні проби, сумувалась.

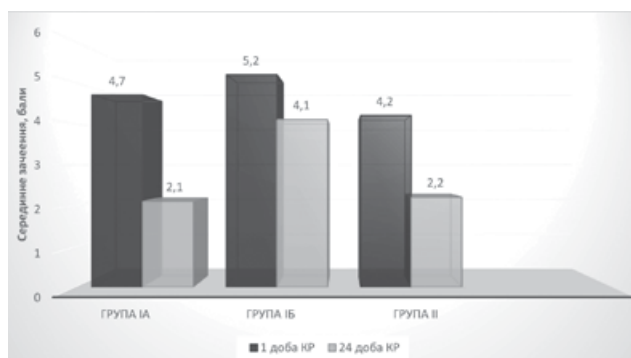
Критеріями виключення з дослідження були: виразна серцева недостатність (IIб-III стадій), аневризма лівого шлуночка, декомпенсований цукровий діабет, постійна форма фібриляції передсердь, складні порушення серцевого ритму (екстрасистоля політопна, типу бі- і тригемінії, пароксизмальні порушення ритму більше ніж 2 рази на місяць, атріовентрикулярна блокада II-III ступенів), ішемічні зміни на електрокардіограмі при дозованому фізичному навантаженні, важка ниркова та печінкова недостатність.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica (версія 10.0) і Microsoft Excel 2016. Визначили, що досліджувані параметри мали гаусівський і негаусівський розподіл, тому отримані результати наведено у вигляді середніх арифметичних показників та їх похибок ( $M \pm m$ ), а також медіан із 25- і 75-перцентиліями. Для порівняння показників застосували параметричний критерій Стюдента та критерій Манна — Уїтні. Для порівняння показників, представлених у відсотках, використовували метод  $\chi^2$ -квадрат. Достовірною вважалася різниця при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Аналіз виразності клінічних симптомів на початку проведення програми КР у пацієнтів після припинення 6-хвилинного тесту ходьби (задишки, серцебиття, болю та слабкості) показав, що в курців реєструються достовірно вищі бали за

шкалою Борга. Середнє значення шкали Борга становило 5,2 (4,2; 5,6) (I) проти 4,2 (4,0; 5,0) бала (II),  $p < 0,05$ . У групі пацієнтів із фактором куріння (I) переважними скаргами за інтенсивністю при виконанні проби були серцебиття (75%) та задишка (55%), у хворих із групи некурців (II) — слабкість (65%) та задишка (40%). Для оцінки впливу відмови від куріння нами був проведений порівняльний аналіз середніх значень за модифікованою шкалою Борга на 24-ту добу реабілітаційного лікування, у зв'язку з чим ми здійснили розподіл пацієнтів зі статусом курця (I) на дві підгрупи (IA та IB). Інтенсивність симптомів, що оцінювалися в балах за модифікованою шкалою Борга, значно зменшилася наприкінці санаторно-курортного лікування у всіх реабілітаційних групах. Проте в групі курців, що відмовилися від тютюнопаління (IA), спостерігалась найбільш виражена позитивна динаміка за шкалою Борга зі зниженням вираженості симптомів після 6-хвилинної проби у 2,2 рази (з 4,7 (4,0; 5,5) до 2,1 (1,1; 3,0) бала (IA),  $p < 0,01$ ) (рис. 1). Подібні результати були отримані в реабілітаційних пацієнтів групи некурців (II), серед яких переносимість фізичного навантаження покращилась, про що свідчило зниження сумарного бала вираженості симптомів за шкалою Борга у 2 рази (з 4,2 (4,0; 5,0) до 2,2 (1,5; 3,0) бала (IA),  $p < 0,01$ ). Реабілітаційні хворі, які продовжували палити (IB), мали менш виражену динаміку клінічних проявів, що виникали під час 6-хвилинного тесту ходьби (з 5,2 (4,1; 6,2) до 4,1 (2,5; 4,6) бала (IA),  $p < 0,05$ ).



**Рис. 1. Динаміка клінічних проявів у реабілітаційних пацієнтів після фізичного навантаження за модифікованою шкалою Борга на тлі СКЛ**

Отримані результати в персистуючих курців після проходження програми КР можна пояснити хронічним впливом нікотину на симпатoadреналову систему через посилене виділення катехоламінів із порушенням серцево-судинної регуляції. Так, у дослідженні, що було проведено в Афінах [18], вивчали вплив куріння на частоту серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою та під час і після фізичних тренувань. Встановлено, що

куріння асоціювалося з більш високою ЧСС та хронотропною некомпетентністю. У курців фіксувався повільніший приріст ЧСС під час фізичних навантажень зі зниженою здатністю досягати їх максимальну ЧСС, передбачену за віком. Крім того, автори дослідження спостерігали в курців послаблене зниження ЧСС під час відновлення після ФТ, що, імовірно, стало причиною найменш вираженої динаміки в групі наших реабілітаційних пацієнтів, які продовжували палити (IB). Подібні результати описані і в інших наукових дослідженнях [19-21].

Важливо зазначити, що хронічне активне тютюнопаління пов'язане також із зниженням варіабельності серцевого ритму, а відтак — із зниженням толерантності до фізичних навантажень [22]. Встановлено, що відмова від куріння підвищує варіабельність серцевого ритму протягом 7 днів у хронічних активних курців [23] та навіть у завзятих курців [24]. Європейською асоціацією кардіологів також встановлені довготривалі та короткотривалі переваги відмови від тютюнопаління, а саме: нормалізація АТ та ЧСС після 20 хв від моменту відмови від паління, повернення до норми рівня монооксиду вуглецю через 12 годин та покращення роботи серцево-судинної системи через 2-12 тижнів, що дозволяє легше ходити й бігати кардіореабілітаційним пацієнтам [25]. У нашому дослідженні пацієнти, які припинили палити під час проходження програми КР (IA), імовірно, підвищили свою толерантність до ФТ за рахунок зниження адреналінового сплеску та нормалізації серцево-судинної регуляції, а відтак і зменшили такі клінічні прояви, як посилене серцебиття та задишка в період відновлення після 6-хвилинного тесту ходьби, що переважали на старті КР у загальній групі курців (I).

Нами також був проведений порівняльний аналіз динаміки фізичної активності та загальної функціональної здатності кардіореабілітаційних пацієнтів, залежно від звички куріння. За результатами дистанційної ходьби в пацієнтів досліджуваних груп IA та II середня рухова активність на 24-ту добу санаторно-курортного лікування зростає в середньому вдвічі: з дистанції  $1,18 \pm 0,32$  (IA) та  $1,12 \pm 0,36$  (II) км ( $p < 0,01$ ) на початку спостереження до  $2,31 \pm 0,69$  (IA) та  $2,05 \pm 0,62$  (II) км ( $p < 0,01$ ) наприкінці реабілітаційної терапії. У кардіореабілітаційних пацієнтів групи курців, що не відмовились від паління (IB) впродовж санаторного лікування, динаміка дистанційної ходьби була менш вираженою і зростає в середньому в 1,5 рази: з  $0,95 \pm 0,31$  до  $1,50 \pm 0,47$  (II) км ( $p < 0,05$ ).

Ми також провели розподіл пацієнтів трьох досліджуваних груп за дистанційною ходьбою на категорії до 1 км, 1-3 та 3-6 км у процесі кардіореабілітаційного лікування. У категорії дистанційної ходьби (ДХ) до 1 км на 24-ту добу

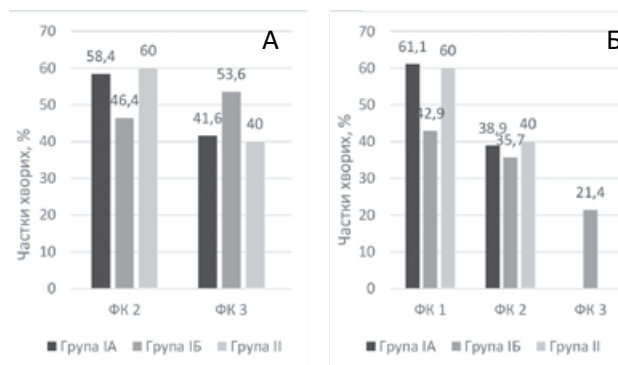
санаторно-курортного лікування в реабілітаційних хворих, які припинили палити (ІА), та групі некурців (ІІ) спостерігалась найвираженіша позитивна динаміка (з 41,7 до 0%,  $p < 0,001$  (ІА) та з 42 до 0%,  $p < 0,001$  (ІІ) відповідно) і не було зафіксовано жодного реабілітаційного хворого в даній категорії наприкінці проходження програми КР. У групі персистоючих курців (ІБ) фіксувалася найбільша частка реабілітаційних хворих категорії ДХ до 1 км — 14,3% (табл.). Аналіз категорії ДХ 3-6 км, у якій на початку КР не було зафіксовано жодного реабілітаційного хворого, показав, що в групі успішної відмови від паління (ІА) приріст реабілітаційних хворих був найбільшим і становив 27,8% порівняно з групами ІІ і ІБ, серед яких частка хворих становила 18 та 0% відповідно (табл.).

**Таблиця. Частки реабілітаційних хворих ІА, ІБ і ІІ груп, які проходять дистанцію до 1 км, 1-3 та 3-6 км у динаміці кардіореабілітаційного лікування**

Дистанція, км	ІА група (n=36)		ІБ група (n=28)		ІІ група (n=50)	
	1-ша доба	24-та доба	1-ша доба	24-та доба	1-ша доба	24-та доба
До 1	15 (41,7%)*	0 (0%)	16 (57,1%)*	4 (14,3%)	21 (42%)*	- (0%)
1-3	21 (58,3%)	26 (72,2%)	12 (42,8%)*	24 (85,7%)	29 (58%)*	41 (82%)
3-6	- (0%)*	10 (27,8%)	- (0%)	- (0%)	- (0%)*	9 (18%)

Примітка. \* $p < 0,01$  — достовірність різниці показників після реабілітації; # $p < 0,001$  — достовірність різниці показників після реабілітації.

Проведений аналіз динаміки функціональних класів (ФК) реабілітаційних хворих після завершення програми реабілітації засвідчив, що в пацієнтів ІА та ІІ груп переважав ФК 1 із часткою реабілітаційних хворих 61,1 та 60% відповідно, тоді як у групі ІБ — 42,9%. Важливо зазначити, що в групі курців, які продовжували палити (ІБ), 21,4% пацієнтів не продемонстрували позитивної динаміки під час проходження 6-хвилинного тесту ходьби та продовжили залишатися у ФК 3 (проти 0% в інших досліджуваних групах) (рис. 2).



**Рис. 2. Динаміка функціональних класів реабілітаційних хворих ІА, ІБ і ІІ груп на тлі санаторно-курортного лікування**

Примітка: А — 1-ша доба; Б — 24-та доба кардіореабілітації.

## Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

У курців, які продовжували палити, у процесі кардіореабілітаційного лікування спостерігалась найменш виражена позитивна динаміка клінічної толерантності до фізичних навантажень та результатів дистанційної ходьби, що, імовірно, пов'язано з хронотропною некомпетентністю серця, підвищеною реактивністю й подальшим патологічним ремоделюванням кровоносних судин під впливом хронічного тютюнопаління.

Успішна відмова від куріння повинна бути невід'ємною складовою санаторно-курортної реабілітації для покращення результатів кардіореабілітаційного лікування, зокрема для підвищення фізичної спроможності та активності хворих після перенесеної гострої коронарної події з метою швидкого відновлення оптимального функціонування їх у суспільстві.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні предикторів відмови від тютюнопаління в пацієнтів-курців, що перенесли гостру коронарну подію, на санаторному етапі кардіореабілітації.

## Список використаної літератури

- Contractor AS. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:51-5.
- Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of Cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(18):2007-18.
- Матруца WM. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2012;2(1):38-50.
- Крючкова ОН, Ицкова ЕА, Лутай ЮА, Турна ЭЮ. Современные направления реабилитации и вторичной профилактики, используемые после перенесенного инфаркта миокарда. *Крымский терапевтический журнал*. 2015;1:26.
- Куимов АД, Москаленко ИВ. Кардиореабилитация: новый взгляд на старые проблемы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;1:5-10.
- BACPR. The BACPR standards are core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation 2017 [Internet]. 3rd ed. [cited 2018 May 02]. Available from: [http://www.bacpr.com/reconrces/BACPR\\_Standards\\_and\\_Core\\_2017.pdf](http://www.bacpr.com/reconrces/BACPR_Standards_and_Core_2017.pdf)

7. British Cardiovascular Society [Internet]. [cited 2018 May 09]. Available from: <https://www.bcs.com/pages/default.asp>
8. Корчинський ВС. Кардіореабілітація: сучасний етап та пріоритети розвитку. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015;1:246-247.
9. Kotseva K, Ryden L, De Backer G, De Bacquer P, Wood D. EURObservational research programme: EUROASPIRE. *Eur Heart J*. 2015;36(16):950-1.
10. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer P, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in light European countries. *Lancet*. 2009;373(9667):929-40.
11. Коваленко ВН. Европейское исследование профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета EUROASPIRE IV: результаты госпитального этапа в Украине / ВН Коваленко, МН Довженко, ЕГ Несукай. *Український кардіологічний журнал*. 2014;4 (доп.):4-15.
12. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology / MF Piepoli, U Corrà, S Adamopoulos [et al.]. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:664-681.
13. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST: Наказ МОЗ України від 03.03.2016 р. № 164. К., 2016.
14. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST: Наказ МОЗ України від 02.07.2014 р. № 455. К., 2014.
15. Guyatt GH, Thompson PL, Berman LB et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease?. *J Chronic Dis*. 1985;28:517-524.
16. Абрамов ВВ. Фізична реабілітація, спортивна медицина: підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / ВВ Абрамов, ОЛ Смирнова. Дніпропетровськ: Журфонд, 2014:26.
17. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-381.
18. Papathanasiou G, Georgakopoulos D, Papageorgiou E, Zerva E, Michalis L, Kalfakakou V et al. Effects of smoking on heart rate at rest and during exercise, and on heart rate recovery, in young adults. *Hellenic J Cardiol*. 2013;54(3):168-77.
19. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005;352:1951-1958.
20. Savonen KP, Lakka TA, Laukkanen JA, et al. Heart rate response during exercise test and cardiovascular mortality in middle-aged men. *Eur Heart J*. 2006;27:582-588.
21. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelicher VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:215-221.
22. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of active and passive tobacco cigarette smoking on heart rate variability. *Int J Cardiol*. 2013;163(2):109-115.
23. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension Jan*. 1999;33:586-90.
24. Yotsukura M, Koide Y, Fujii K. et al. Heart rate variability during the first month of smoking cessation. *Am Heart J Jun*. 1998;135:1004-9.
25. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999-3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>

Надійшла до редакції 30.03.2022

---

## PHYSICAL ACTIVITY DYNAMICS IN CARDIAC REHABILITATION PATIENTS WITH A HISTORY OF ACUTE CORONARY SYNDROME DEPENDING ON SMOKING FACTOR

T.M. Solomenchuk, V.L. Lutska

### Abstract

The article presents a comparative assessment of the dynamics of the Borg scale and the functional status of patients with a history of acute coronary syndrome (ACS) during cardiac rehabilitation treatment depending on smoking factor. All patients have been divided into 2 groups according to smoking habit. Patients with smoking factor (smokers, n=64, average age 54.94±1.6 years old) belonged to the 1st group, patients without smoking factor (non-smokers, n=50, average age, 58.64±1.4 years old) belonged to the 2nd group. The 1st group was divided into 2 subgroups in the end of resort rehabilitation in order to evaluate dynamic of researched indices: IA — smokers (n=36), that gave up smoking during the process of cardiac rehabilitation (CR), and IB — smokers (n=28) that continued smoking. Smokers who continued to smoke during cardiac rehabilitation showed the least positive dynamics of clinical tolerance to physical training and long-distance walking, which is probably associated with chronotropic heart incompetence and increased reactivity and remodeling of blood vessels under the influence of smoking.

**Keywords:** smoking factor, cardiac rehabilitation, acute coronary syndrome, physical activity.

# ЕТІОЛОГІЧНІ Й ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (Огляд літератури та власні дані)

О.В. Скибчик

Львівський національний медичний  
університет імені Данила  
Галицького

**Резюме.** В Європейських рекомендаціях із профілактики серцево-судинних захворювань (ESC, 2016, 2021) генералізований пародонтит (ГП) виділяють як один із факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Припускають, що вогнища хронічної інфекції в порожнині рота при ГП можуть ініціювати розвиток атеросклерозу та погіршувати перебіг ІХС. З іншого боку, порушення системної й регіональної гемодинаміки внаслідок ІХС може спричиняти стійкі метаболічні та функціональні зміни в тканинах пародонта. **Мета** цієї публікації — аналіз літературних джерел щодо результатів поширеності, структури й особливостей клінічного перебігу ГП у хворих на ІХС, зокрема даних власних досліджень, а також обговорення взаємозв'язку основних етіологічних та патогенетичних механізмів вказаних захворювань.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, ішемічна хвороба серця, етіологія, патогенез, клінічні спостереження, огляд літератури.

Генералізований пародонтит (ГП) належить до числа найпоширеніших стоматологічних захворювань, що діагностуються в клінічній практиці лікаря-стоматолога, та незмінно залишається однією із найбільш актуальних проблем сучасної стоматології й медицини [1-3]. Розвиток ГП спричиняє ушкодження зубоутримувального апарату, зокрема руйнування альвеолярної кістки щелеп і періодонтальних зв'язок, що призводить до появи рухомості зубів та їх подальшої втрати. Згідно з епідеміологічними даними міжнародних досліджень, ГП посідає шосте місце серед найбільш поширених хвороб, частота якого загалом становить 45-50%, у тому числі на тяжкі форми ГП страждають 11,2% населення всього світу [4, 5].

На сьогодні з'являється все більше наукових праць, присвячених поглибленому вивченню взаємозв'язку, структури та поширеності ГП у хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ) [5-9]. ССЗ залишаються однією з основних причин смертності (близько 68%), тимчасової чи стійкої втрати працездатності населення в Україні та інших країнах світу [10-12]. Провідне місце в структурі ССЗ надалі посідає ішемічна хвороба серця (ІХС), яка діагностується у 20% дорослого населення України та в близько 70% випадків стає причиною смерті хворих на ССЗ [10, 12].

© О.В. Скибчик

Згідно з нашими спостереженнями, при стоматологічному огляді 130 хворих (середній вік —  $58,1 \pm 0,7$  року), які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ІХС, захворювання пародонта виявляли в  $93,1 \pm 2,2\%$  обстежених пацієнтів. Найчастіше діагностували хронічний генералізований пародонтит (ХГП), частка якого становила  $87,7 \pm 2,9\%$ . Основну частку в структурі захворювань пародонта у хворих на ІХС становили ХГП початкового I й II ступенів тяжкості —  $40,0 \pm 4,3$  та  $32,3 \pm 4,1\%$  відповідно. Дещо рідше діагностували ХГП III ступеня —  $15,4 \pm 1,2\%$ .

Взаємообтяжливий характер ГП та ІХС відображається в прямо пропорційному зв'язку тяжкості перебігу даних захворювань. Поглиблення дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта асоційоване із тяжкістю клінічно-функціонального стану міокарда, функціонального класу стенокардії напруги та серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, порушень ритму й провідності серця тощо [13, 14]. Особливістю клінічного перебігу ГП на тлі ІХС є достовірно вищі рівні таких показників: глибини пародонтальних кишень, втрати клінічного прикріплення ясен, вираженості кровоточивості ясен та резорбції кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп [15, 16]. У хворих на ГП та ІХС виявляли більшу кількість видалених зубів та, відповідно,

дефектів зубних рядів, патологічну стертість зубів, клиноподібні дефекти й гіперестезію [15-17].

Зміни в тканинах пародонта також можуть виникати на тлі застосування медичних препаратів, які використовують для профілактики та лікування ІХС [18, 19]. Наприклад, із метою нормалізації зсідання крові при ІХС призначають ацетилсаліцилову кислоту, тривале застосування якої може викликати стоматит і кровоточивість ясен [19]. Побічним ефектом дії таких кардіологічних препаратів, як нітрогліцерин та ізокет, є сухість слизової оболонки порожнини рота [18]. На противагу вищевказаним лікарським засобам, системне застосування статинів у пацієнтів із ГП сприятливо впливає на стан тканин пародонта [20, 21]. У пацієнтів, які систематично приймали статини, спостерігали достовірно менші показники ступеня запального процесу в тканинах пародонта, глибини пародонтальних кишень, ступеня кровоточивості ясен порівняно із пацієнтами, котрі не перебували на статинотерапії [20].

На сьогодні з'являється все більше результатів клінічних та експериментальних досліджень, які демонструють етіологічні й патогенетичні особливості взаємозв'язку ГП та ІХС [22, 24, 25]. ГП й ІХС вважаються мультифакторними захворюваннями, яких об'єднує наявність спільних факторів ризику, а саме вік, спадковість, артеріальна гіпертензія, наявність патології ендокринної системи, тютюнопаління та інші шкідливі звички, соціально-економічні й екологічні умови проживання, стрес тощо [14]. Патофізіологічні та морфологічні процеси, які відображають взаємозв'язок ГП й ІХС, насамперед пов'язані із порушеннями метаболізму, змінами гемодинаміки, імунологічними, нейрорегуляторними порушеннями тощо [25-27]. Зокрема, порушення гемомікроциркуляції, що вважається однією з основних причин розвитку дистрофічно-запальних процесів у тканинах пародонта, часто зумовлені саме патологією серцево-судинної системи, у тому числі ІХС. Відповідно, прогресування системного атеросклерозу викликає незворотні дистрофічні зміни в мікроциркуляторній системі, що призводять до гіпоксії та глибоких метаболічних порушень у тканинах пародонта з подальшим розвитком ГП [28].

З іншого боку, не менш важливим є вплив ГП на стан серцево-судинної системи. Припускають, що ГП може сприяти пошкодженню та розладам функціонування кровоносних судин, у тому числі коронарних артерій [29, 30]. З огляду на це в Європейських рекомендаціях із профілактики серцево-судинних захворювань (ESC, 2016, 2021), які спрямовані на виявлення та контроль основних факторів ризику хвороб системи кровообігу, ГП виділяють як фактор ризику ІХС поряд із загальноприйнятими факторами, такими як артеріальна гіпертензія, цукровий

діабет, дисліпідемія, ожиріння, тютюнопаління тощо [30, 31].

Актуальність вивчення даного напрямку зумовлюється доведеною участю в атерогенезі запального процесу, пов'язаного також із наявністю хронічних вогнищ інфекції, у даному випадку — ГП [32]. Основна роль у розвитку запалення тканин пародонта відводиться специфічній мікробіоті пародонтальних кишень, зокрема безпосередньому чи опосередкованому патогенетичному впливу пародонтопатогенів на процес атерогенезу [33-35]. З одного боку, основним фактором вірулентності пародонтальних грамнегативних мікроорганізмів виступають ендотоксини, які за своєю хімічною природою є ліпополісахаридами, що входять до складу клітинних мембран. Саме наявність ліпополісахаридів приводить до активації імунної системи організму, збільшення концентрації в плазмі крові прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- $\alpha$ ), підвищення таких біохімічних показників, як С-реактивний протеїн (СРП), фібриноген тощо, що, у свою чергу, є причиною розвитку системного запалення, а відтак — і атеросклерозу [35]. З іншого боку, взаємозв'язок пародонтальної мікробіоти та ССЗ, у тому числі ІХС, ендокартиту та ін., пов'язують із транзиторною бактеріємією, що виникає після проведення таких стоматологічних маніпуляцій, як професійна гігієна, видалення зубів та інших оперативних втручань у порожнині рота [36, 37]. Короткочасні чи тривалі епізоди бактеріємії призводять до поширення мікроорганізмів із кров'ю та прикріплення їх до стінок судин, ендокарда, клапанів серця та атеросклеротичних бляшок [36]. Методом полімеразної ланцюгової реакції було виявлено рДНК пародонтальних патогенів, зокрема *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* та ін., в атеросклеротичних бляшках сонних артерій людини до 30% випадків [37, 38].

З метою аналізу частоти виявлення специфічної пародонтопатогенної мікробіоти у хворих на ГП та ІХС нами було проведено мікробіологічне дослідження вмісту пародонтальних кишень 64 хворих на хронічний генералізований пародонтит (ХГП) та ІХС (середній вік — 56,9 $\pm$ 7,9 року), а також 20 осіб із ХГП, не обтяжених ІХС, що становили групу порівняння (середній вік — 45,2 $\pm$ 11,8 року) [39]. Порівняльний аналіз досліджуваних груп дозволив встановити, що у хворих на ХГП та ІХС частіше виявляли такі пародонтопатогени: *A. actinomycetemcomitans* (56,3 $\pm$ 6,2% проти 25,0 $\pm$ 9,7;  $p < 0,05$ ), *P. intermedia* (54,7 $\pm$ 6,2% проти 20,0 $\pm$ 8,9;  $p < 0,05$ ), *Eikenella corrodens* (35,9 $\pm$ 6,0% проти 15,0 $\pm$ 4,1;  $p < 0,05$ ), *Fusobacterium spp.* (34,4 $\pm$ 5,9% проти 10,0 $\pm$ 3,4%;  $p < 0,05$ ). Встановлено, що *P. gingivalis* як один із

найпоширеніших збудників ХГП однаково часто трапляється в пародонтальних кишнях і у хворих на ІХС, і в осіб, не обтяжених даним захворюванням ( $89,1 \pm 3,9\%$  проти  $90,0 \pm 6,7\%$ ;  $p > 0,05$ ). Проте деякі автори пов'язують *P. gingivalis* із патогенезом атеросклерозу, що підтверджується наявністю ДНК даного патогена в атеросклеротичних бляшках судин [37].

Одним із найбільш вагомих факторів, що призводить до ушкодження судинної стінки та розвитку атеросклеротичного процесу, є дисліпідемія [31, 32]. Існує гіпотеза, що патогенетичні механізми ГП та їх негативний вплив на біохімічні процеси в організмі можуть ініціювати чи посилювати порушення функції й складу ліпопротеїнів плазми крові [38, 40]. Даний процес здійснюється за рахунок прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) та СРП, які продукуються в тканинах пародонта. Потрапляючи в кровеносне русло, прозапальні медіатори сприяють стимулюванню й підтримуванню системного запалення, що призводить до виражених цитокін-індукованих пошкоджень, зокрема змін у структурі ліпопротеїнів, розвитку гіперліпідемії; викликають альтерацію ендотелію судин (ендотелію дисфункцію) із подальшою ліпідною інфільтрацією судинної стінки.

Про існування тісного взаємозв'язку порушення ліпідного обміну та гіперхолестеринемії із ГП свідчать також дослідження INVEST (Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study), згідно з якими встановлено, що покращення клінічних і мікробіологічних показників тканин пародонта сприяє зменшенню швидкості прогресування потовщення комплексу інтимі-медіа сонних артерій, тобто прогресуванню атеросклерозу [41]. Низкою клінічних досліджень проаналізовано зв'язок рівня ліпідів плазми із виразністю ГП, окремими пародонтологічними показниками, серед яких глибина пародонтальних кишень, втрата епітеліального прикріплення, кровоточивість тощо [40, 42, 43]. Згідно з літературними джерелами, у пацієнтів із ГП та ІХС в анамнезі рівень показників загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів тощо суттєво вищий порівняно із пацієнтами із ІХС і клінічно здоровим пародонтом [43]. Також наявність ГП було асоційовано зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [42].

Згідно з результатами власних досліджень з'ясовано, що значення показників ЗХС, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів і коефіцієнта атерогенності (КА) були нижчими в групі хворих на ІХС із клінічно здоровими яснами порівняно з рівнем

відповідних показників у групах хворих на ІХС та ХГП ( $p < 0,05$ ). Середні рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та КА у хворих на ІХС і ХГП збільшуються з наростанням деструктивно-запальних змін у тканинах пародонта, відповідно, ступенем тяжкості ХГП, що свідчить про прогресування атерогенезу поряд із посиленням запальних явищ у пародонті [44].

У рамках програми PAROKRANK study (Periodontitis and its Relation to Coronary Artery Disease) було проведено кілька досліджень щодо виявлення взаємозв'язку ГП із ССЗ [45, 46]. Зокрема, встановлено, що ризик виникнення першого інфаркту міокарда значно підвищується в осіб, у яких діагностовано ГП, навіть після врахування таких факторів ризику, як цукровий діабет, тютюнопаління, спадковість тощо. Поряд із цим наявність кальцифікованих атером (бляшок) сонних артерій асоціюється з інфарктом міокарда в поєднанні із пародонтитом. Також встановлено, що хворі із діагностованим ГП та кальцифікованими атеросклеротичними бляшками сонних артерій мали більш високий ризик виникнення інфаркту міокарда порівняно з особами, у яких окремо діагностували ГП або атеросклеротичні бляшки сонних артерій [46].

Низкою досліджень доведено важливу роль індивідуальної гігієни порожнини рота в профілактиці не тільки захворювань пародонта, але також ССЗ. Встановлено, що щоденне покращення гігієни порожнини рота може знизити ризик дисліпідемії шляхом підвищення рівня ХС ЛПВЩ і зниження рівня тригліцеридів [42]. Збільшення частоти чищення зубів принаймні на один раз зменшує ризик виникнення гострих коронарних подій на 9%, а регулярні відвідини стоматолога (один або більше разів на рік) та проведення професійної гігієни зменшують ризик серцево-судинних подій на 14% [48].

Таким чином, аналіз літературних джерел вказує на існування стійкого зв'язку ГП із ІХС, наявність взаємного впливу деяких етіологічних і патогенетичних механізмів на їх розвиток, прогресування та клінічний перебіг. Поглиблення дистрофічно-запальних процесів у тканинах пародонта та, відповідно, ступеня тяжкості ГП супроводжується наростанням атерогенних порушень ліпідного спектра крові, розвитком ендотелію дисфункції, звуженням просвіту судин за рахунок прогресування атеросклеротичних змін.

З огляду на вищесказане, проведення ефективною профілактики, вчасної діагностики й лікування захворювань пародонта, зокрема ГП, спрямоване не тільки на збереження стоматологічного здоров'я, але також на зниження ризику виникнення серцево-судинних захворювань.

## Список використаної літератури

1. Холодняк ОВ. Поширеність та структура захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку. Клінічна та експериментальна патологія. 2015;3(53):159-162. (Kholodnyak OV. Prevalence and structure of periodontal disease in young aged adults. *Clinical and experimental pathology*. 2015;3(53):159-162 [in Ukrainian]).
2. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.
3. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):268-288.
4. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-53.
5. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, Murray CJL, Marcenes W; GBD 2015 Oral Health Collaborators. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res*. 2017;96(4):380-387.
6. Островская СС, Герасимчук ПГ. Биологические аспекты связи сердечно-сосудистых заболеваний и тканей пародонта. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;4:58-60. (Ostrovska SS, Gerasimchuk PG. Biological aspects of association between cardiovascular diseases and periodontitis. *Bulletin of biology and medicine*. 2018;4:58-60. [in Russian]).
7. Bokhari SA, Khan AA, Butt AK, Hanif M, Izhar M, Tatakis DN, Ashfaq M. Periodontitis in coronary heart disease patients: strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers. *J Clin Periodontol*. 2014;41(11):1048-54.
8. Dietrich T, Sharma P, Walter C, Weston P, Beck J. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Clin Periodontol*. 2013;40(14):70-84.
9. Johansson CS, Ravald N, Pagonis C, Richter A. Periodontitis in patients with coronary artery disease: an 8-year follow-up. *J Periodontol*. 2014;85(3):417-25.
10. Гандзюк ВА. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2014;(3):45-52. (Gandzyuk VA. Analysis of ischemic heart disease morbidity in Ukraine. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2014;(3):45-52. [in Ukrainian]).
11. Bokhara GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-41.
12. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16812-16823.
13. Бойченко ОМ, Гасюк НВ, Палій ОВ. Структура та захворюваність хвороб пародонта у пацієнтів із ішемічною хворобою серця. *Світ медицини та біології*. 2013;1:21-22.
14. Скочко ОВ, Мамонтова ТВ, Веснина ЛЭ, Кайдашев ИП. Взаимосвязь заболеваний пародонта с факторами риска развития ишемической болезни сердца. *Український кардіологічний журнал*. 2015;(2):87-94. (Skochko OV, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. The relationship of periodontal disease to risk factors for the development of the ischemic heart disease. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2015;2:87-94 [in Russian]).
15. Górska R, Dembowska E, Konopka TP, Wysockińska-Miszczuk J, Pietruska M, Ganowicz E. Correlation between the state of periodontal tissues and selected risk factors for periodontitis and myocardial infarction. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(3):505-514.
16. Мазур ІП, Янішевський КА. Клініко-морфологічна оцінка перебігу генералізованого пародонтиту в пацієнтів з ішемічною хворобою серця. *Сучасна стоматологія*. 2018;(2):36-39. (Mazur IP, Yanishevskii KA. Clinical and morphological evaluation of the course of chronic periodontitis in patients with coronary heart disease. *Modern Dentistry*. 2018;(2):36-39 [in Ukrainian]).
17. Lebid O, Duda K. Peculiarities of the clinical course of generalized periodontitis in patients with ischemic heart disease. *Sworldjournal*. 2021;3(07-03):28-31.
18. Дворник ВМ, Рябушко НО, Дворник ІЛ. Вплив ішемічної хвороби серця та фармакотерапії цього захворювання на тканини порожнини рота. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2014;1(45):119-123. (Dvornik VM, Riabushko NA, Dvornik IL. Impacts of coronary heart disease and its pharmacotherapy on oral tissues. *Current issues of modern medicine*. 2014;1(45):119-123. [in Ukrainian]).
19. Емельянов ДВ. Стоматологічний статус хворих з ішемічною хворобою серця на тлі прийому ацетилсаліцилової кислоти в динаміці клінічного спостереження. *Медицина транспорту України*. 2013;(1):39-42. (Emelyanov DV. Dental status of patients with ischemic heart disease against the administration of acetylsalicylic acid in the dynamics of clinical observation. *Medicine of sport of Ukraine*. 2013;(1):39-42. [in Ukrainian]).
20. Subramanian S, Etami H, Vucic E, Singh P, Vijayakumar J, Fifer KM, Alon A, Shankar SS, Farkouh M, Rudd JHF, Fayad ZA, Van Dyke TE, Tawakol A. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):2382-2391.
21. Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health*. 2008;8:16.
22. Aarabi G, Zeller T, Seedorf H, Reissmann DR, Heydecke G, Schaefer AS, Seedorf U. Genetic Susceptibility Contributing to Periodontal and Cardiovascular Disease. *J Dent Res*. 2017;96(6):610-617.
23. Beck JD, Philips K, Moss K, Sen S, Morelli T, Preisser J, Pankow J. Periodontal disease classifications and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Periodontol*. 2020;91(11):1409-1418.
24. Winning L, Patterson CC, Linden K, Evans A, Yarnel J, McKeown PP, Kee F, Linden GJ. Periodontitis and risk of prevalent and incident coronary heart disease events. *J Clin Periodontol*. 2020;47(12):1446-1456.
25. Priyamvara A, Dey AK, Bandyopadhyay D, Katikineni V, Zaghlor R, Basyal B, Barssoum K, Amarin R, Bhatt DL, Lavie CJ. Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(7):28.
26. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Poor Response to Periodontal Treatment May Predict Future Cardiovascular Disease. *J Dent Res*. 2017;96(7):768-773.
27. Mesa F, Magan-Fernandez A, Castellino G, Chianetta R, Nibali L, Rizzo M. Periodontitis and mechanisms of cardiometabolic risk: Novel insights and future perspectives. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(2):476-484.
28. Скибчик ОВ, Ковалишин ВІ, Соломенчук ТМ, Мартовлос (Годована) ОІ. Ультроструктурні зміни слизової оболонки ясен пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом та ішемічною хворобою серця. *Сучасна стоматологія*. 2021;5:46-51. (Skybchuk O, Kovalyshyn V, Solomenchuk T, Martovlos (Hodovana) O. Ultrastructural changes of the gingival mucous membrane of patients with chronic generalized periodontitis and coronary artery disease. *Modern Dentistry*. 2021;5:46-51 [in Ukrainian]).
29. Gurav AN. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(10):1000-9.
30. Saffi MA, Furtado MV, Polanczyk CA, Montenegro MM, Ribeiro IW, Kampits C, Haas AN, Rösing CK, Rabelo-Silva ER. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. *World J Cardiol*. 2015;7(1):26-30.
31. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
32. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J [Internet]*. 2021;42(34):3227-337.
33. Joshi C, Bapat R, Anderson W, Dawson D, Hijazi K, Cherukara G. Detection of periodontal microorganisms in coronary atheromatous plaque specimens of myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(1):69-82.
34. Mäntylä P, Buhlin K, Paju S, Persson GR, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. Subgingival Aggregatibacter actinomycetemcomitans associates with the risk of coronary artery disease. *J Clin Periodontol*. 2013;40(6):583-90.
35. Pietiäinen M, Liljestrand JM, Kopra E, Pussinen PJ. Mediators between oral dysbiosis and cardiovascular diseases. *Eur Journal of Oral Sci*. 2018;126(1):26-36.

36. Мазур ІП, Вітовський РМ, Слободяник МВ. Поширеність пародонтопатогенної мікрофлори в пацієнтів із клапанною патологією серцево-судинної системи. *Сучасна стоматологія*. 2018;(2):24-30. (Mazur IP, Vitovsky MR, Slobodyanyk MV. Prevalence of parodontopathogenic microflora in patients with valvular pathology of the cardiovascular system. *Modern Dentistry*. 2018;(2):24-30. [in Ukrainian]).
37. Atarbashi-Moghadam F, Havaei SR, Havaei SA, Hosseini NS, Behadmehr G, Atarbashi-Moghadam S. Periopathogens in atherosclerotic plaques of patients with both cardiovascular disease and chronic periodontitis. *ARYA Atheroscler*. 2018;14(2):53-57.
38. Haynes WG, Stanford C. Periodontal disease and atherosclerosis: from dental to arterial plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(8):1309-11.
39. Hodovana OI, Skybchyk OV, Solomenchuk TM, Rumynska TM. Assessment of the microbial content of periodontal pockets in patients with chronic generalized periodontitis and coronary artery disease. *Wiad Lek*. 2021;74(10 pt 1):2428-2432.
40. Ljunggren S, Bengtsson T, Karlsson H, Starkhammar Johansson C, Palm E, Nayeri F, Ghafouri B, Davies J, Svensäter G, Lönn J. Modified lipoproteins in periodontitis: a link to cardiovascular disease? *Biosci Rep*. 2019;39(3):BSR20181665.
41. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Papananou PN, Sacco RL, Rundek T. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000254.
42. Song TJ, Kim JW, Kim J. Oral health and changes in lipid profile: A nationwide cohort study. *J Clin Periodontol*. 2020;47(12):1437-1445.
43. Tang K, Lin M, Wu Y, Yan F. Alterations of serum lipid and inflammatory cytokine profiles in patients with coronary heart disease and chronic periodontitis: a pilot study. *J Int Med Res*. 2011;39(1):238-48.
44. Skybchyk O, Chevtchik O, Solomenchuk T, Martovlos (Hodovana) O. Assessment of lipid metabolism in patients with coronary artery disease and generalized periodontitis. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2021;65(2):100-106.
45. Rathnayake N, Gustafsson A, Norhammar A, Kjellström B, Klinge B, Rydén L, Tervahartiala T, Sorsa T; PAROKRANK Steering Group. Salivary Matrix Metalloproteinase-8 and -9 and Myeloperoxidase in Relation to Coronary Heart and Periodontal Diseases: A Subgroup Report from the PAROKRANK Study (Periodontitis and Its Relation to Coronary Artery Disease). *PLoS One*. 2015;10(7):e0126370.
46. Rydén L, Buhlin K, Ekstrand E, de Faire U, Gustafsson A, Holmer J, Kjellström B, Lindahl B, Norhammar A, Nygren Å, Näsman P, Rathnayake N, Svenungsson E, Klinge B. Periodontitis Increases the Risk of a First Myocardial Infarction: A Report From the PAROKRANK Study. *Circulation*. 2016;133(6):576-83.
47. Gustafsson N, Ahlqvist J, Norhammar A, Näslund U, Rydén L, Wester P, Levring Jäghagen E. Association of high cardiovascular risk and diabetes with calcified carotid artery atheromas depicted on panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022;133(1):88-99.
48. Park SY, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Lee HJ, Yun PY, Chae IH et al. Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: A population-based study from Korea. *European Heart Journal*. 2019;40:1138-1145.

Надійшла до редакції 30.03.2022

## ETIOLOGICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN GENERALIZED PERIODONTITIS AND CORONARY ARTERY DISEASE (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

**O.V. Skybchyk**

**Abstract.** In the European Guidelines on cardiovascular disease prevention (ESC, 2016, 2021) generalized periodontitis (GP) is identified as one of the risk factors for coronary artery disease (CAD). It is suggested that foci of chronic infection in the oral cavity due to GP may initiate the development of atherosclerosis and worsen the course of CAD. On the other hand, disturbances in systemic and regional hemodynamics due to CAD can cause persistent metabolic and functional changes in periodontal tissues. The purpose of this publication is to review the literature on the prevalence, structure, and peculiarities of the clinical course of GP in patients with CAD, including own research data, as well as to discuss the relationship between the main etiological and pathogenetic mechanisms of these diseases.

**Keywords:** generalized periodontitis, coronary artery disease, etiology, pathogenesis, clinical observations, literature review.

Д.О. Микитенко<sup>1</sup>, Н.М. Микитенко<sup>2</sup>,  
М.С. Садовська<sup>1</sup>, М.В. Томяк<sup>1</sup>,  
О.А. Фесай<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клініка репродуктивної медицини  
«Надія», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Пологовий будинок «Лелека», м. Київ,  
Україна

# ПЛАЦЕНТАРНИЙ МОЗАЇЦИЗМ: ПОВНА ДИСКОРДАНТНІСТЬ ПЛАЦЕНТИ І ПЛОДА (клінічний випадок)

**Резюме. Мета.** Описати діагностичний алгоритм клінічного випадку повної дискордантності плаценти і плода, виявленої пренатально.

**Матеріал і методи дослідження.** Неінвазивне тестування хромосомних аномалій плода по крові вагітної (НІПТ), каріотипування, хромосомний мікроматричний аналіз (aCGH+SNP), повноекзомне секвенування (WES NGS).

**Результати.** Виявлено повну фетоплацентарну дискордантність у вигляді трисомії хромосоми 16 (плацента) та фрагментарної однобатьківської дисомії за хромосомою 16 (плід) і носійство мутації в гені синдрому Корнелії де Ланге з невстановленою клінічною значущістю. Розроблено алгоритм планування подальшої вагітності, спрямований на мінімізацію повторних генетичних ризиків.

**Висновок.** При підозрі на плацентарний мозаїцизм оптимальною тактикою є проведення амніоцентезу та плацентоцентезу одночасно з повним генетичним обстеженням отриманого матеріалу.

**Ключові слова:** плацентарний мозаїцизм, вроджені вади, НІПТ, каріотипування, хромосомний мікроматричний аналіз, планування вагітності.

Хромосомний мозаїцизм — наявність в організмі, який розвинувся з однієї зиготи, двох чи більше клітинних ліній із різним каріотипом. Він може поширюватися на усі тканини організму (істинний фетальний) чи бути обмеженим лише деякими з них (обмежений). У випадку, коли каріотип самого ембріона нормальний, а хромосомні аномалії виявляються лише в провізорних тканинах зародку (хоріон, плацента), говорять про обмежений плацентарний мозаїцизм. Хромосомні аномалії плаценти по-різному можуть впливати на ембріогенез: від повної відсутності впливу до затримки внутрішньоутробного розвитку та загибелі плода, що залежить від типу хромосомної аномалії, її поширення в екстраембріональних тканинах, кількісного співвідношення нормального й аномального клонів, пов'язаними епігенетичними ефектами [2, 4, 7].

Найбільш частим явищем є обмежений фетальний мозаїцизм (табл. 1), кумулятивна питома вага в загальній структурі сягає 87,3%. При цьому найчастіше до мозаїцизму залучаються маркерні хромосоми (31,6%), найбільш рідкісно — аномалії хромосом, за винятком вітальних та статевих (2,8%) — див. табл. 2 [3].

При цьому відомо, що саме мозаїцизм III типу найбільш значуще впливає на перебіг та наслідки вагітності, знаходячи прояв у «хибнопозитивних»

неспецифічних результатах скринінгових досліджень із розрахунком індивідуальних ризиків, зниженні рівня PAPP-A білка, плацентарній дисфункції, передчасних пологах, затримці розвитку

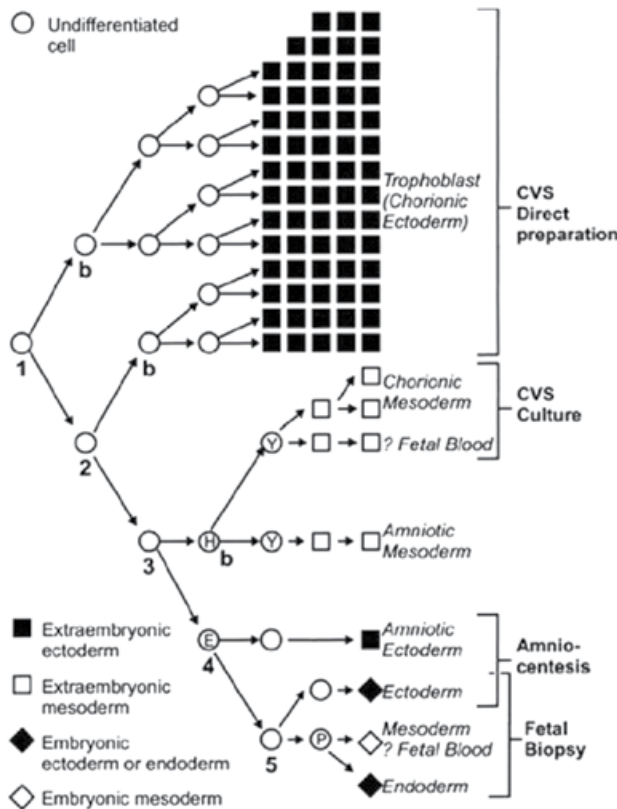
**Таблиця 1. Питома вага типів мозаїцизму в загальній його структурі (за даними [3])**

Тип мозаїцизму	Група	Каріотип			Питома вага
		Трофобласту	Мезенхіми	Амніоцитів	
I	ОПМ	Аномальний	Нормальний	Нормальний	34,80%
II	ОПМ	Нормальний	Аномальний	Нормальний	42,30%
III	ОПМ	Аномальний	Аномальний	Нормальний	10,20%
IV	ІФМ	Аномальний	Нормальний	Аномальний	1,60%
V	ІФМ	Нормальний	Аномальний	Аномальний	5,80%
VI	ІФМ	Аномальний	Аномальний	Аномальний	5,40%

Примітка. ОПМ — обмежений плацентарний мозаїцизм; ІФМ — істинний фетальний мозаїцизм.

**Таблиця 2. Питома вага мозаїчних аномалій у загальній структурі мозаїцизму (за даними [3])**

Аберация	Питома вага
47,+mar	31,60%
Анеуплоїдії статевих хромосом	26,00%
Часті (вітальні) трисомії (13, 18, 21)	20,00%
Структурні перебудови	9,90%
Поліплоїдія	3,30%
Рідкісні трисомії автосом	2,80%



**Рис. 1. Діаграма клітинних ліній, що диференціюються на ранніх етапах ембріонального розвитку [3]**

плода, завмерлій вагітності, вадах розвитку плода та інших несприятливих наслідках вагітності [1, 6].

Діагностика ж плацентарного мозаїцизму являє собою складну практично-методичну проблему, що потребує чіткого розуміння як можливостей кожного окремого аналітичного методу, так і особливостей гістогенезу ранніх етапів ембріонального розвитку, оскільки універсального методу діагностики, зокрема й для плацентарного мозаїцизму, не існує [3].

**Опис клінічного випадку.** Пацієнтка К., 31 рік, 16 тижнів вагітності (т.в.), за власною ініціативою звернулася до Клініки репродуктивної медицини «Надія» з метою проведення неінвазивного пренатального генетичного ДНК-тестування (НІПТ) на хромосомні аномалії плода NIPT Verify, Illumina (по всіх хромосомах). Дослідження було виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження було схвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників. На проведення дослідження було отримано інформовану згоду пацієнтки.

Отриманий результат: трисомія хромосоми 16. Запропоновано медико-генетичне консультування.

Анамнез: страждала на первинне безпліддя протягом 3 років.

Діагноз: вагітність перша, вилікуване шляхом допоміжних репродуктивних технологій

первинне безпліддя (внутрішньоматкова інсемінація на тлі контрольованої стимуляції овуляції). Передлежання плаценти.

Сімейний анамнез необтяжений. Професійні шкідливості не визначаються. Загострення HSV та гострий фарингіт у 9 т.в., ГРВІ — у 13-14 т.в. (без серологічної діагностики).

Скринінгові дослідження першого триместру вагітності: 12 тижнів 4 дні: КТР — 61,6 мм, комірцевий простір — 1,4 мм, бета-ХГЛ — 1,017 МОМ, PAPP-A — 0,177 МОМ, PIGF — 0,329 МОМ.

Індивідуальний розрахунковий комбінований ризик:

- трисомія 21: 1/50;
- трисомія 18: 1/1022;
- трисомія 13: 1/1220;
- затримка внутрішньоутробного розвитку: 1/8.

Пацієнтка була поінформована, що з більшою ймовірністю результат зумовлений обмеженим плацентарним мозаїцизмом, існує високий ризик внутрішньоутробної затримки чи загибелі плода.

Рекомендовано:

- ультразвукове дослідження (УЗД) плода;
- інвазивна генетична діагностика (плацентоцентез та амніоцентез із каріотипуванням);
- безоплатна верифікація результатів NIPT Verify за допомогою власного NIPT SAGE-Nadiya.

Результати досліджень 18-19 т.в.: NIPT SAGE-Nadiya: трисомія 16 (z-score 13,75 (N -6...+6)).

Плацентоцентез: 47,XX,+16.nuc ish(D16Z3x3). Жіночий каріотип із регулярною трисомією хромосоми 16. Верифіковано FISH: 3 сигнали, що відповідають хромосомі 16, 100%.

Амніоцентез: 46,XX.nuc ish(D16Z3x2). Нормальний жіночий каріотип. Верифіковано FISH: 2 сигнали, що відповідають хромосомі 16, 100%.

УЗД:

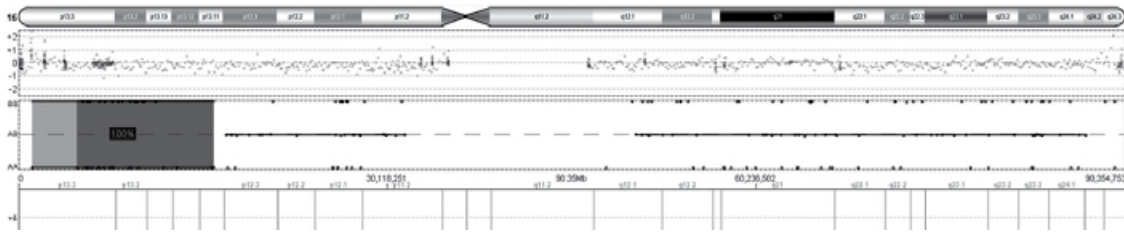
- юнілатеральна аплазія променевої кістки (НР:0011908);
- юнілатеральна агенезія нирки (НР:0000122);
- затримка внутрішньоутробного розвитку плода (НР:0001511).

Вагітність перервана через наявність медичних підстав.

Результати каріотипування фібробластів плода: 46,XX.nuc ish(D16Z3x2). Нормальний жіночий каріотип.

З метою виключення генетичних чинників патології плода, а також вирішення тактики планування вагітності, розрахунку апостеріорних генетичних ризиків зразок фібробластів плода було скеровано на хромосомний мікроматричний аналіз (методом порівняльної геномної гібридизації) та повноекзомне секвенування.

Хромосомним мікроматричним аналізом було виявлено часткову однобатьківську дисомію



**Рис. 2. Часткова однобатьківська дисомія короткого плеча хромосоми 16 (бенди 16p13.3-16p13.11)**

короткого плеча хромосоми 16: arr[hg19] 16p13.3p13.11(4,781,662-15,965,258)x2 hmz (11,18 Mb) (рис. 2).

У регіон однобатьківської дисомії входить 103 OMIM гена, з яких феномен геплонедостатності призводить до підтвердженої патогенності: 13, а саме: *ABAT*, *ALG1*, *CIITA*, *EMP2*, *ERCC4*, *GRIN2A*, *LITAF*, *MYH11*, *NDE1*, *PARN*, *PMM2*, *ROGDI* та *SETP12*.

Окрім цього, для даного регіону описано 2 мікроструктурні синдроми схильності до нейрокогнітивних розладів: синдром зворотної мікроделеції 16p13.11 та синдром зворотної мікродуплікації 16p13.11. Зазначені синдроми утворюються в статевих клітинах реципрокно, тобто дуплікація в одній буде супроводжуватися делецією в іншій і навпаки через наявність високогомологічних повторюваних фрагментів ДНК (LCR16's), та проявляються у вигляді затримки психоінтелектуального розвитку й певних вроджених вад. Тобто, молекулярна структура локусу 16p13 передбачає основу для генетичної нестабільності та підвищених ризиків клінічно значущих мікроструктурних порушень.

Також Schulze та співавт. [5] підтверджують наявність у хромосомі 16 локусів із диференційним метилуванням, порушення карти якого призводить до розвитку картини вродженої генетичної патології, підтвердженням чого є випадки діагностики затримки внутрішньоутробного розвитку плода та/або вроджених генетичних станів, що асоціювались із частковими однобатьківськими дисоміями й порушенням карти метилування ДНК різних локусів хромосоми 16 при нормальному каріотипі плода/дитини [8].

**Повноекзомне секвенування.** За результатами ідентифіковано мутацію в гетерозиготному статусі з невстановленою клінічною значущістю, що, імовірно, може мати клінічне значення у вигляді наведеної вище клінічної картини. Ген: *NIPBL*. Мутація: с.4332A>C (р.Arg1444Ser). Мутація знаходиться в гені, з яким пов'язано виникнення синдрому Корнелії де Ланге, тип 1 (автосомне домінантне успадкування). Більшість випадків захворювання є спорадичними, виникаючи de novo. Для синдрому Корнелії де Ланге типу 1 характерна виражена пренатальна

гіпоплазія, значна затримка фізичного та інтелектуального розвитку, значні вади розвитку.

Враховуючи, що клінічне значення мутації не ідентифіковане, рекомендовано дослідження генетичних батьків на носійство мутації с.4332A>C гена *NIPBL* із метою визначення її каузативності.

Випадкові знахідки повноекзомного секвенування містили: гетерозиготне носійство мутації автономно-рецесивної патології:

- ген спастичної параплегії типу 47 *AP4B1*, мутація с.1160\_1161del (p.Thr387Argfs\*30) (патогенна);
- ген дефіциту біотинідази *BTD*, мутація с.1336G>C (р.Asp446His) (патогенна) та автосомно-домінантної патології;
- гена Шарко — Марі — Тута типу 2Q *DHTKD1*, мутація сайту сплайсингу с.1897-1G>A (імовірно патогенна).

Із наведеного вище можна зробити висновок про доцільність обстеження подружньої пари на приховане носійство рецесивної патології (Carrier Screening) з метою мінімізації ризиків народження в них дитини з рецесивною генною патологією.

Дообстеження подружньої пари на носійство мутації с.4332A>C гена *NIPBL*, імовірно, дозволить прояснити походження описаної патології. Якщо мутація буде виявлена в одного з генетичних батьків, це слугуватиме підставою для виключення каузативності мутації та висновку про те, що мутація непатогенна, а отже, єдиним чинником вад розвитку плода може бути фрагментарна однобатьківська дисомія короткого плеча хромосоми 16. Остання, імовірно, трапилася після мейотичного нерозходження хромосом у гаметогенезі одного з батьків із подальшою самокорекцією ембріона, під час якої відбувся каскад процесів «розриву-збирання» хромосом (хромотрипсис) та утворення фрагментарної однобатьківської дисомії. Априорний повторний генетичний ризик для подружньої пари є низьким за однобатьківською дисомією та підвищеним стосовно можливих хромосомних аномалій (загальний — 8%, трисомія хромосоми 16 — 2%). У такому випадку подружній парі доцільно запропонувати в подальшому цикл ДРТ із проведенням преімплантаційного генетичного тестування з метою виключення переносу анеуплоїдного ембріона, а також хромосомний мікроматричний аналіз

на етапі пренатального обстеження з метою виключення однобатьківської дисомії.

Якщо мутація буде не ідентифікована в подружжя, це буде слугувати підставою для визнання можливої каузативності мутації. Більшість випадків синдрому Корнелії де Ланге виникають як *de novo* форми. Враховуючи можливість гонадного мозаїцизму батьків (мозаїцизму зародкової лінії батьків), повторний ризик становить 1,5%. Повторний ризик для хромосомних аномалій лишається, як наведено вище. У такому випадку доцільно буде доповнити діагностичну програму преімплантаційним генетичним тестуванням ембріонів на мутацію с.4332A>C гена *NIPBL*.

У результаті проведеного прекоцепційного генетичного дослідження виявлено, що чоловік є носієм мутації с.4332A>C гена *NIPBL*. Після проведення подружній парі аналізу на приховане носійство рецесивної патології (Carrier Screening) додаткових генетичних ризиків не виявлено. Пара

планує вагітність методами ДРТ із проведенням преімплантаційного генетичного тестування.

### Висновки

Проведення НІПТ з аналізом усіх хромосом є потужним інструментом, що дозволяє ідентифікувати плацентарний мозаїцизм, який, у свою чергу, може проявлятися як неспецифічне відхилення біохімічних маркерів, плацентарна дисфункція, затримка розвитку, вади розвитку плода, передчасні пологи тощо. При підозрі на плацентарний мозаїцизм найбільш оптимальною клінічною тактикою є проведення амніоцентезу та плацентоцентезу одночасно з повним генетичним обстеженням отриманого матеріалу. Тісна співпраця генетика та пацієнтів на етапі обстеження є запорукою точної генетичної діагностики й розробки програми планування вагітності за мінімізації генетичного ризику.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Grati FR. Chromosomal Mosaicism in Human Feto-Placental Development: Implications for Prenatal Diagnosis / FR Grati. *J Clin Med*. 2014.3(3):809-837.
2. Kalousek DK. Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conceptions / DK Kalousek, FJ Dill. *Science*. 1983. 221(4611):665-667.
3. McKinlay Gardner RJ. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling / RJ McKinlay Gardner, DJ Amor. *Oxford Monographs on Medical Genetics*. 5th Edition Oxford. New York: Oxford University Press, 2018:728.
4. Placental mosaicism: a new look at an old problem in the era of NIPT and PGT-A. [Електронний ресурс] / D Mykytenko, O Fesay, O Ryabenko, V Zukin. *Ob&Gyn Ultrasound and fetal medicine*. 2020;2. — Режим доступу: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/2054-ua-platsentarnyi-mozaityszm-novy-pohliad-na-staru-problemu-u-epokhu-nipt-ta-pgt-a-2.html?Itemid=357>
5. Novel parent-of-origin-specific differentially methylated loci on chromosome 16 / KV Schulze, P Szafranski, H Lesmana et al. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):60:1-10.
6. Toutain J. Confined placental mosaicism revisited: Impact on pregnancy characteristics and outcome / J Toutain, D Goutte-Gattat, J Horowitz, R Saura. *PLoS One*. 2018;13(4):1-11.
7. Warburton D. Mosaic autosomal trisomy in cultures from spontaneous abortions / D Warburton, CY Yu, J Kline, Z Stein. *Am J Hum Genet*. 1978;30(6):609-617.
8. Yingjun X. Chromosomal uniparental disomy 16 and fetal intrauterine growth restriction / X Yingjun, H Zhiyang, L Linhua et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;9:1-7.

Надійшла до редакції 20.01.2022

## PLACENTAL MOSAICISM: COMPLETE DISCORDANCE BETWEEN THE PLACENTA AND THE FETUS (CLINICAL CASE RECORD)

D.O. Mykytenko, N.M. Mykytenko, M.S. Sadovska, M.V. Tomiak, O.A. Fesai

### Abstract

**Goal.** To describe the diagnostic algorithm of a clinical case of complete fetoplacental discordance detected prenatally.

**Material and methods** of research. Non-invasive testing of fetal chromosomal abnormalities by the blood of pregnant woman (NIPT), karyotyping, chromosomal microarray analysis (aCGH + SNP), whole exome sequencing (WES NGS).

**Results.** Complete fetoplacental discordance was detected as the form of chromosome 16 trisomy (placenta) and fragmentary uniparental disomy on chromosome 16 (fetus) and carrying a mutation in the gene of Cornelia de Lange syndrome with unknown clinical significance. Developed algorithm for planning further pregnancies is aimed to minimization of recurrent genetic risks.

**Conclusion.** If placental mosaicism is suspected, the clinical tactic should include amniocentesis and placentocentesis simultaneously with a complete genetic examination of the obtained material.

**Keywords:** placental mosaicism, congenital malformations, NIPT, karyotyping, chromosomal microarray analysis, pregnancy planning.

В.П. Образцов

## ПРО ЕНТЕРОПТОЗ\*

Вчення Glenard'a про ентероптоз засновано на тому припущенні, що при постійному звуженні кишкового каналу падає тиск у черевній порожнині, унаслідок чого опускаються черевні органи. За нормальних умов роздуті газами кишки становлять головну силу, що утримує черевні органи в їх положенні. Але як тільки потуга кишківника спадає і травний канал звужується, питома вага черевних органів збільшується, і вони зісковзують донизу. Причини звуження кишківника слід шукати в механічних перешкодах і, головним чином, у перегибах кишок, які заважають подальшому просуванню шлунково-кишкового вмісту.

Прогресуюче зменшення вмісту кишківника поступово призводить до того, що інтестинальний тракт набуває характеру голодної кишки, за цього відомі відділи товстого кишківника, які спались та скоротились, можуть пальпуватись у вигляді щільних шнурів, colon transversum у вигляді «corde colique», а S.-romanum у вигляді S.-подібного циліндра, відповідно, виявляють нові властивості, характерні для ентероптозу. За будь-яких інших умов, як нормальних, так і патологічних, окрім, звісно, ентероптозу, товстий кишківник для пальпації недоступний. У подальшому своєму розвитку, унаслідок утворення нових перешкод для проходження шлунково-кишкового вмісту, ентероптоз веде до цілої низки диспептичних явищ, які зазвичай сприймаються як нервозні: за диспепсією слідує голодування та виснаження, за зниженням внутрішньочеревного тиску — ненормальна рухомість черевних органів та неврастенія тощо.

Ось таким є вчення Glenard'a про ентероптоз, вчення, що, здавалося, блискуче пояснює всю масу клінічних фактів на підставі фізіолого-механічних законів. Однак проти його теорії вже дуже швидко було зроблено низку заперечень, які зводилися до того, що ентероптоз є наслідком успадкованої або набутої слабкості тканин,

і насамперед зв'язок, що утримують черевні органи (ми не маємо тут на увазі ослаблення черевного пресу після повторної вагітності). Вже на підставі наявності при ентероптозі зміщеної нирки в дітей (Ewald) і десятого блукаючого ребра в жінок (Stiller), що може бути тільки успадкованим, можна припустити, що ентероптоз є наслідком схильності та структури черевних органів. Заперечувалося також виникнення неврастенії залежно від ентероптозу; стверджувалося зворотне, а саме те, що неврастенія передує останньому (Charcot, Bonveret). Але усім цим запереченням до певної міри бракувало принаймні необхідної доказовості, оскільки критики не були озброєні всіма методами дослідження, на які спиралася теорія Glenard'a. Оскільки товстий кишківник до сих пір ще всюди вважається недоступним для пальпації, а вчення Glenard'a про ентероптоз і було переважно засновано на пальпації кишківника, то, звісно, що всі заперечення проти Glenard'a мали теоретичний, спекулятивний характер. При обговоренні вчення Glenard'a необхідно насамперед вирішити основні питання щодо нормальних властивостей кишківника і, що особливо важливо, про їхнє нормальне положення та калібр. І ось саме в цьому відношенні теорія Glenard'a має величезне значення, оскільки вона вперше виходить із можливості промацування кишківника та вводить у клініку новий метод дослідження — метод, який у поєднанні з перкусією спроможний зіграти таку ж важливу роль у дослідженні травного каналу, як перкусія та аускультация в дослідженні грудних органів. Наприкінці 1886 року, отже, пізніше Glenard'a, але зовсім незалежно від нього, став проводити пальпацію кишківника і я. Перш ніж пропальпувати вперше поперечно-ободову кишку, я, як і Glenard, займався питанням блукаючої нирки, питанням, яке привернуло увагу мого вчителя С.П. Боткіна. Але ми йшли різними шляхами: у Glenard'a промацування кишківника нерозривно пов'язано з ентероптозом; поза ентероптозом для нього пальпація як спосіб дослідження не існувала. Навпаки, я, навчившись пальпувати кишківник, звернувся до його вивчення, тобто до більш точного визначення положення, діаметра, якості стінок, вмісту тощо; і ось на підставі таких досліджень я дійшов до цілої низки висновків, які не зовсім подібні до висновків Glenard'a щодо ентероптозу і, крім того, охоплюють собою набагато

\*У попередніх номерах журналу «Практикуючий лікар» (№ 2-4 за 2018, № 1-4 за 2019, № 1-4 за 2020, № 1, 3-4 за 2021 роки) публікацією адаптованих українською мовою оригінальних текстів видатного вітчизняного вченого-клініциста В.П. Образцова редакція започаткувала нову рубрику «Класика методів діагностики». Сьогодні продовжуємо цю тему текстом статті «Про пальпацію воротаря шлунка» із монографії В.П. Образцова «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца», Киев, 1915 г. [Адаптовано Михайлом Дзедманом (доцент, к.м.н.), Анатолієм Гладуном (голова технічного підкомітету ПК-6 ТК-20 «Інформаційні технології» зі стандартизації в Україні, доцент, к.т.н.), Олександром Власом (керівник проекту)].

ширшу галузь знань, ніж ентероптоз. Насамперед на підставі свого власного досвіду я можу однозначно стверджувати, що товстий кишківник промацується не тільки при ентероптозі, але й при багатьох інших хворобах, які не мають нічого спільного з ентероптозом; далі, він може бути визначений і пропальпований не тільки у вигляді щільного шнура, але і в різних інших формах, наприклад, у вигляді трубки, наповненої газами і рідиною. Що ж стосується, зокрема, ентероптозу, то можна сказати, що схема нормального положення кишківника, накреслена<sup>1</sup> Glenard'ом згідно з настановами описової анатомії, відповідає не нормальному, а посмертному, отже, патологічно здутому інтестинальному каналу. Прикладом такого патологічно зміненого кишківника може бути інтестинальний канал при *fuhrut abdominalis*. На підставі своїх подальших пальпаторних досліджень я далі можу стверджувати, що за нормальних умов, тобто в людей, які не страждають на диспептичні явища, товстий кишківник за своїм положенням і об'ємом швидше наближається до схеми, яку Glenard вважає патологічною і характерною для ентероптозу. А саме найчастіше я знаходив соесум 4-5 см у діаметрі, поперечно-ободову 3-4 см і *S.-romanum* 2-3 см. Необхідно також визнати, що *s.-romanum* у нормальному стані є більш-менш скороченим, і що, навпаки, є ненормальним, коли він у не особливо жирних суб'єктів не пальпується. Далі я виявив, що Glenard не зовсім ще довів, що його «*corde colique*» є дійсно *colon transversum*. Цей «*corde colique*» насправді досить часто при гастроптозі знаходиться вище від пупка і при цьому має всі ті характерні ознаки, які приписав йому Glenard у своїй першій роботі про ентероптоз. Але це не є *transversum*, а іноді промацуваний при гастроптозі *pylorus* разом з *antrum pyloricum*<sup>2</sup>. Насправді у всіх цих випадках поперечно-ободова кишка, що варіює у своєму калібрі, знаходиться на 2-8 см нижче від пупка, де вона також буває доступною для пальпації. Крім того, за нормальних умов поперечно-ободова кишка не лежить перед шлунком, як це багато хто стверджує. Виняток становлять лише відомі випадки непрохідності кишківника та дифузного перитоніту, при яких стискається шлунок і значною мірою зменшується його об'єм унаслідок прогресуючого розвитку кишкового метеоризму.

Не можу погодитися із твердженням Glenard'а, що при гастроптозі, тобто при такому співвідношенні, коли нижня межа шлунка перебуває на рівні пупка або нижче від нього, «*corde colique*» пальпується, проте якщо вище від пупка, тоді

<sup>1</sup> Glenard. *Application de la methode naturelle u l'analyse de la dyspepsia nerve use. Lyon medical. T. XLVIII, pag. 576*

<sup>2</sup> Див. стор. 24. Про можливість прийняття цього «*corde colique*» за *pylorus* і *antrum pyloricum* згадує і сам Glenard у своїй роботі: «*Sur la palpation de l'intestin. Revue des maladies de la nutrition*», 1891, pag. 91.

лежить позаду шлунка. Правда, на секційному столі, унаслідок посмертних змін поперечно-ободова кишка нерідко лежить позаду шлунка, але в живих при клінічному дослідженні вона завжди лежить нижче від нього, безпосередньо межуючи з *curvatura major*. Виняток із цього, окрім випадків зрощення *coli* з черевною стінкою й тонкою кишкою, — явище досить часте при спайковому перитоніті — становить зміщення *coli transversi* від *curvatura major*, що спостерігається в сильно виснажених суб'єктів із човноподібно-втягнутими черевними покривами, наприклад, при *strictura cardiae*. Я згадую тут про цей патологічний стан поперечно-ободової кишки, щоб дещо критично поставитися до думки Glenard'а щодо значення *ligamenti gastro-colicum* як причини звуження *coli transversi* при ентероптозі. Особливо чітко мало б виявитись значення цієї зв'язки при значному віддаленні поперечної кишки від *curvatura major*, що я спостерігав при *strictura cardiae* (*curvatura major* на 8 см вище від пупка, а поперечна кишка на 3-6 см нижче від пупка). Проте підняття вгору частини поперечної кишки, відповідно *lig. gastro-colicum*, я не спостерігав, так само не знайшов і різниці в калібрі правого та лівого відділу *coli transversi*. Взагалі я в жодному разі, за винятком, звичайно, випадків органічних стриктур кишки, не виявив більш або менш постійної відмінності в калібрі правого і лівого відділів поперечної кишки.

Після цих коротких критичних зауважень я можу перейти до своєї власної теми. Навряд чи хтось сумніватиметься в тому, що ентероптоз існує насправді. Усі згодні також із тим, що Glenard першим став розглядати зміщення черевних органів із загальної точки зору. До того, як я познайомився з теорією Glenard'а про ентероптоз, я припускав можливим пояснити<sup>3</sup> зміщення черевних органів також із загальної точки зору і вважав, та й тепер вважаю за необхідне шукати цю вихідну точку зору десь в іншому місці, а не там, де її знаходить Glenard.

Теорія ентероптозу передбачає точне знання нормального положення черевних органів. Положення нижньої межі шлунка я намагався з'ясувати<sup>4</sup> по можливості досконально. Обравши цей пункт своїм базисом, я хотів би повідомити тепер високошановному зібранню результати своїх досліджень про ентероптоз.

Де в нормі знаходиться нижня межа шлунка? Від 2 до 4 см вище від пупка, читаємо ми в багатьох підручниках останнього часу. Це можу підтвердити і я на підставі своїх досліджень, які я виконував за допомогою перкуторної пальпації

<sup>3</sup> В етіології блюваючої нирки. Щотижнева клінічна газета Боткіна 1899 г.

<sup>4</sup> Про фізичне дослідження шлунка та кишок. *Deutsche Archiv für klinische Medicin*, 1888. Bd. XLVIII.

та перкусії шлунка, *nota bene* при положенні хворого на спині та помірному наповненні шлунка. У жінок ця границя лежить трохи нижче. За фізіологічних умов, тобто при різному наповненні шлунка харчовими засобами, ця межа змінюється несуттєво при дослідженні хворого на спині; при наповненому шлунку вона знаходиться на 1-2 см нижче, а при порожньому — на 1-2 см вище. Навпаки, за патологічних умов *curvatura major* пересувається в дуже широкому діапазоні.

Крім випадків опущення нижньої межі шлунка при плевриті, емфіземі, пневмотораксі тощо, а також випадків її патологічного підняття, як це буває при метеоризмі різного походження, перитоніті, асциті, при великих пухлинах живота, вагітності тощо, необхідно згадати ще про один особливо важливий фактор, а саме *про стан повноти*. Нижня межа шлунка лежить тим вище, чим більшою є загальна огрядність, і тим нижче, чим вона гірша. Яким же чином впливає повнота на положення нижньої межі шлунка? Під повнотою ми розуміємо наявність відомого запасу жиру в організмі, у його підшкірних, міжм'язових, підсерозних тканинах тощо. І в черевній порожнині ми також знаходимо відомі скупчення жиру в *cap ula adipose renum*, *mesenterium*, *appendices*, *omentum*, у малому тазі тощо. Накопичення жиру в черевній порожнині діє як стороння речовина, що наповнює черевну порожнину, отже, до певної міри подібно до скупчення рідини при асциті. Живіт розширюється при цьому однаково у всіх напрямках, причому розширення його у вертикальному діаметрі, яке відбувається внаслідок підняття діафрагми, зумовлює підняття нижньої межі шлунка; остання лежить іноді на 8-12 см вище від рівня пупка.

Разом зі шлунком піднімаються, звичайно, й інші органи, що лежать близько до діафрагми, такі як печінка, *colon transversum*, петлі тонкої кишки і т. ін. Таким чином, це буде *підняття черевних органів*. При об'єктивному дослідженні ми знаходимо в таких випадках напружені черевні стінки, широкий нижній грудний отвір, *epigastrium*, що випинається та не видає при перкусії печінкової тупості і в якому тимпанічний тон шлунка визначається безпосередньо біля *processus xiphoides*. На правій реберній дузі по *lin. mamillaris dextra* лежить пояс 2-4-6 см завширшки, що дає також тимпанічний тон. Суб'єктивними симптомами в цих випадках є тиск у *sub scrobiculo cordis*, особливо після їди, відрижка, печія, утруднення дихання тощо. Ця хвороба, шановне панство, відповідає, як мені здається, насамперед тому, що раніше називали *plethora abdominalis*. Я думаю, що останній може відповідати щойно описаному симптомокомплексу, який спричиняється великим накопиченням жиру в черевній порожнині. Зрозуміло, що підняття черевних органів при

*plethora* не може реалізуватися без підвищення внутрішньочеревного тиску. Зовсім інша картина — при зниженні рівня загальної огрядності організму. Зі зникненням жиру в підшкірній та міжм'язовій клітковині *він зникає також і в черевній порожнині, вміст черевної порожнини зменшується, внутрішньочеревний тиск падає; черевні органи набувають більшої питомої ваги, як у просторі, наповненому розрідженим середовищем, і опускаються вниз*. Утворюється ентероптоз! З попереднього видно, що *ентероптоз і plethora abdominalis* — два антиподи, два протилежні полюси, що залежать від стану повноти. Чи існує при цих діаметрально протилежних станах відмінність у калібрі кишківника? Важко дати точну відповідь, тому що пальпація кишок при *plethora abdominalis* є утрудненою у високій мірі. Єдиний відділ, який іноді вдається промацати, — це *s.-rotundum*. Остання за хорошого стану живлення є більш товстою, ніж при поганому, але ця відмінність може бути також віднесена і на рахунок *різниці в кількості їжі*, яка споживається хворими при цих протилежних станах. Саме при ентероптозі кількість їжі нерідко зводиться до *minimum*'у, причому товста кишка стає насправді тоншою за нормальну, набуває характеру «голодної кишки».

Наступним важливим етіологічним моментом для виникнення ентероптозу є *патологічна зміна м'язів черевного преса з одного боку і розлади його іннервації* — з іншого.

Різновидом такої зміни мускулатури черевного преса може бути *відвислий живіт* (Landan), що утворюється після повторної вагітності і супроводжується ентероптозом. До цієї категорії відноситься також і недостатність черевного преса, що виникає в дуже товстих суб'єктів, які страждають на анемічну форму ожиріння.

Найчастішою формою розладу іннервації черевного преса є неврастенія, що носить зазвичай конституціональний характер і має в основі свій швидше спадковий, ніж набутий схильність.

Розлад іннервації виражається іноді в *патологічному підвищенні тону* черевного преса. У таких випадках м'язи черевного преса, що скорочуються, зсовують черевні органи вгору, як це буває при *meningitis*. Подібне підняття черевних органів, унаслідок підвищення тону черевних м'язів, відбувається також і в тих випадках, коли тканини тіла виявляються надзвичайно сухими після великої втрати води (холера) або внаслідок порушення всмоктування рідин (*strictura cordiae*, *strictura pylori*).

Порушення іннервації черевного преса значно частіше виражається в *зменшенні тону* черевних м'язів і пов'язаному з ним зниженні внутрішньочеревного тиску та ентероптозі. Сюди належать випадки істинного *тривалого*

ентероптозу; хворі цієї групи найчастіше скаржаться на нервову диспепсію. Тимчасовий ентероптоз, як це буває при сильному схудненні після перенесеного гострого захворювання, *не викликає явищ нервової диспепсії*. При істинному ентероптозі, крім опущення черевних органів та розладів загального харчування, конституційні дефекти іннервації черевних м'язів найчастіше поєднуються з успадкованою, можливо, ненормальною анатомічною структурою останніх. У цих моментах, імовірно, і слід шукати підстави, чому *неврастенія дуже часто супроводжується ентероптозом*, причому останній підтримує неврастенію і значною мірою погіршує становище хворого. Ентероптоз при неврастенії нерідко супроводжується також й *опущенням діафрагми*. Таке опущення часто буває в чоловіків-неврастеніків. Характерним симптомом низького стояння діафрагми може бути *pulsatio epigastrica*, що спостерігається при вертикальному положенні хворого в *sub scrobiculo cordis* (отже, *pulsatio epigastrica cardiaca*, а не *aortalis!*). Здебільшого при цьому не вдається виявити ні найменших ознак емфіземи легень. За наявності цього феномену верхня межа серцевої тупості, зведена до *minimum*'у (як і при емфіземі), знаходиться на 5-му, а печінкова тупість (по *lin. mamillaris dextra*) — на 7-му ребрі. Ця *pulsatio epigastrica*, яку я знаю і спостерігаю вже 3-4 роки, є для мене такою ж безперечною об'єктивною ознакою — *stigma neurasthenicum*, як для *Stiller'a*<sup>5</sup>, відкрита ним у жінок *costa fluctuans decima*. У жінок *pulsatio epigastrica* спостерігається рідко, тому що в них діафрагма стоїть вище, ніж у чоловіків.

Останнім часом на своєму амбулаторному прийомі я досліджував висоту стояння діафрагми в 500 чоловіків і стільки ж у жінок, причому верхню межу серцевої тупості я визначав на лінії, що лежить між *I.sternalis* і *I.parasternalis*, а печінкову тупість — на *linea mamillaris dextra*. Серцева тупість починалася в третьому, а печінкова — у п'ятому міжребер'ї в 17 (3,4%) чоловіків та 59 (11,8%) жінок; серцева — на четвертому, а печінкова — на шостому ребрі в 113 (22,6%) чоловіків та 312 (62,4%) жінок; серцева тупість — у 4-му та печінкова — у 6-му міжреберному проміжку в 174 (34,8%) чоловіків та 98 (19,5%) жінок; серцева тупість — на п'ятому, а печінкова — на шостому ребрі в 185 (37%) чоловіків та 31 (6,2%) жінки, і, нарешті, серцева тупість починалася в п'ятому міжребер'ї, а печінкова — у шостому в 11 (2,2%) чоловіків, у жінок такого низького стояння діафрагми я не спостерігав у жодному

<sup>5</sup> *Stiller. Über Enteroptose im Lichte eines neuen stigma neurasthenicum rehv für Verdauungskrankheiten von Boas. 1896, Bd. II.*

випадку. Із досліджених 1000 хворих *pulsationem epigastricam* виявили в 113 (22,6%) чоловіків і лише 20 (4%) жінок. Випадки із серцевими захворюваннями та плевритами виключені. Причина такого парадоксального явища, парадоксального тому, що ентероптоз трапляється набагато частіше в жінок, ніж у чоловіків, полягає, імовірно, у дії корсета. Корсет надає черевній порожнині жінки форму пісочного годинника з перетяжкою на рівні останнього ребра (*Bouveret, Charpot, Hayem Flemer* тощо) та зумовлює високе стояння діафрагми. Не можна також не вказати на інше припущення, а саме що високе стояння діафрагми в жінок — фізіологічна особливість жіночого організму — має своїм призначенням збільшити під час вагітності здатність черевної порожнини до розтягнення. Значне звуження нижнього отвору грудної клітки в жінок жодним чином не перешкоджає зміщенню нирок, селезінки, печінки та шлунка, причому обидва останні органи при високому стоянні діафрагми можуть приймати під час свого опущення вертикальне положення.

Чи буває *природжений ентероптоз*? *Навряд чи*. Найпомітнішою ознакою ентероптозу є зміщення нирок. Але таке зміщення в дітей до 10 років трапляється надзвичайно рідко; точно так само і знаходження межі шлунка нижче від пупка є в цьому віці великою рідкістю. Таким чином, якщо ми спостерігаємо опускання черевних органів у дітей з обтяженою спадковістю і незадовільним живленням у віці до 10 років, *то повного розвитку ентероптозу в його вираженій формі ми можемо зазвичай очікувати тільки в період статевого дозрівання або дещо пізніше*.

Взагалі *спадковість* у розвитку ентероптозу відіграє *визначну* роль. Займаючись питанням блукаючої нирки, я знайшов, за даними анамнезу, більше ніж у 50% випадків туберкульоз, алкоголізм у батьків і туберкульоз, хлороз тощо в найближчих родичів.

Це відкриття спонукало мене ще в 1889 р. *визнати ентероптоз, l'entite morbide якого я не заперечую, насамперед симптомом виродження*<sup>6</sup>.

Декілька слів ще про терапію ентероптозу. Лікування ентероптозу ґрунтується на такому принципі. Якщо при лікуванні *plethora abdominalis* користуються *голодною дієтою*, рухом, проносними мінеральними водами та викликають потовиділення, то при *ентероптозі*, навпаки, насамперед застосовують посилене харчування. Відповідний пояс приносить також істотне полегшення, особливо при обвислому животі. Не слід залишати поза увагою й лікування неврастенії.

<sup>6</sup> *Zur Aetiologie der beweglichen Nieren I. c.*

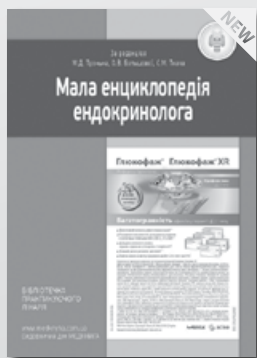
<https://medknyha.com.ua>

GO

За ред. М.Д. Тронька, О.В. Большової, 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 орфаних 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.



В.І. Кривенко, Ю.І. Корнієвський, М.Ю. Колесник [та ін.]  
**Фітотерапія в гастроентерології**

**Навчальний посібник**

Структура посібника «Фітотерапія в гастроентерології» представлена розділами: Основні принципи фітотерапії. Біологічно активні сполуки рослин. Фармакогностична характеристика основних лікарських рослин, які використовуються при шлунково-кишкових захворюваннях. Виготовлення лікарських форм у домашніх умовах. Фітотерапія в гастроентерології. Література. Алфавітний покажчик українських наукових назв лікарських рослин. Алфавітний покажчик латинських назв лікарських рослин.

Посібник рекомендовано як додатковий матеріал для самостійної роботи або факультативного навчання до розділу програми «Немедикаментозні методи лікування», а також використання під час тематичного удосконалення лікарів загальної практики — сімейної медицини.



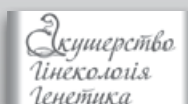
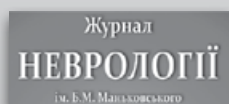
Нейростоматологія. Навчальний посібник для студентів стома-тологічних факультетів. За редакцією Гриб В.А.	<b>NEW</b>
Практична психосоматика: тривога. Навчальний посібник. За заг. ред. О.О. Чабана, О.О. Хаустової.	<b>NEW</b>
Лабораторна діагностика, діагностичні тести в ендокринології. Власенко М.В., Біляєва К.С., Паламарчук А.В. та ін.	<b>NEW</b>
Практична психосоматика: депресія. За заг. ред. О.С. Чабана, О.О. Хаустової.	<b>NEW</b>
Довідник з клінічної ендокринології. За ред. Тронька М.Д., Большової О.В.	<b>NEW</b>
Основи діагностики та лікування захворювань суглобів. Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О.	<b>NEW</b>
Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба. Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудіус П.Г.	<b>NEW</b>
Захворювання серцево-судинної системи і вагітність. Катеренчук І.П., Громова А.М.	<b>NEW</b>
Алгоритми діагностично-лікувальних навичок і вмінь із внутрішніх хвороб для лікаря загальної (сімейної) практики: захворювання дихальної, імунної та серцево-судинної систем (книга 1).	

## 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](mailto:med_peredplata@ukr.net)
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
  - «Практикуючий лікар»
  - «Акушерство. Гінекологія. Генетика»
  - «Ендокринологія»
  - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
  - «ТЕРАПЕВТИКА»
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  
www.facebook.com/EndoSchool  
www.youtube.com/c/EndoTime

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, хірурги,  
лікарі загальної практики

### Календар\*

#### ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2022:

- 23-26 лютого м. Київ
- 13-16 квітня м. Ужгород
- 08-11 червня м.Трускавець
- 07-10 вересня м.Львів
- 26-29 жовтня м.Одеса

#### ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

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

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

Онлайн-формат (проведення на [www.endotime.com.ua](http://www.endotime.com.ua)) - дати можуть бути відкореговані

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

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



### ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться весною 2022 року!

**Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2022 році.**

## Формат проведення: **ONLINE**

- 17-18 березня**  
м. Харків  
**Науково-практична конференція з міжнародною участю**  
**«СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ**  
**ТА ЛІКУВАННЯ НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»**  
ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
- 24 березня**  
м. Київ  
**Науково-практична конференція з міжнародною участю**  
**«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ В УКРАЇНІ І СВІТІ»**  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
- 31 березня**  
м. Київ  
**Науково-практична конференція з міжнародною участю**  
**«ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ.**  
**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ»**
- 15-16 квітня**  
м. Київ  
**Міжнародна науково-практична конференція**  
**«ПОСТКОВІДНИЙ СВІТ: ВИКЛИКИ ТА МОЖЛИВОСТІ»**
- 2-3 червня**  
м. Київ  
**Науково-практична конференція з міжнародною участю**  
**«КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ПСИХІЧНИХ ТА ПОВЕДІНКОВИХ**  
**РОЗЛАДАХ (НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ)»**  
ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

## УЧАСТЬ ДЛЯ ЛІКАРІВ БЕЗКОШТОВНА

**Реєстрація для слухачів обов'язкова за посиланням – [mediamed.com.ua](https://mediamed.com.ua)**

*Для отримання сертифікату Ви маєте прослухати не менше 50% відсотків матеріалу.*

*Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту.*

# МЕДІАМЕД

 +38 098 080-72-66    E-mail: [info@mediamed.com.ua](mailto:info@mediamed.com.ua)

[www.mediamed.com.ua](https://www.mediamed.com.ua)     @mediamedconferences

 mediamedconferences

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

Шановний лікарю!

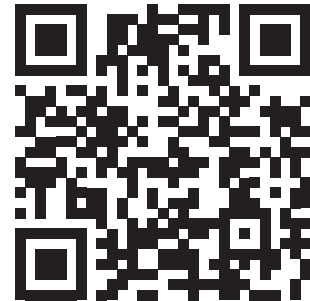
Запрошуємо Вас долучитися до читачів та авторів  
нового квартального медичного науково-практичного часопису

# ТЕРАПЕВТИКА

імені професора М.М. Бережницького

Щоб оформити безкоштовну передплату  
на електронні номери видання:

- ✓ відскануйте QR-код своїм телефоном
- ✓ заповніть анкету
- ✓ очікуйте щоквартально на Ваш примірник журналу
- ✓ читайте із задоволенням та користю 😊



## Кілька фактів про журнал

- Заснування журналу в 75-ті роковини Івано-Франківського Національного Медичного Університету присвячено світлій пам'яті визначного представника Прикарпатської медичної школи, засновника кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету університету професора-інтерніста Мирослава Миколайовича Бережницького.
- Квартальник інформуватиме лікарів і науковців про перспективи, досягнення й досвід у царині діагностики, терапії й профілактики внутрішньої та стоматологічної патології. Планується всебічне висвітлення актуальних проблем поєднання та взаємовпливу цих напрямків.
- Журнал публікуватиме результати оригінальних досліджень, практичні матеріали для фахівців, клінічні випадки закордонних колег, оглядові статті щодо актуальних проблем внутрішньої медицини й стоматології, рецензії, історичні розвідки тощо.
- Особливого значення надаватиметься публікаціям кращих науково-дослідних робіт, виконаних сподвижниками Студентських Наукових Товариств медичних вузів України.

**Головні співредактори журналу «Терапевтика»** — *Бульда Володимир Іванович*, д.м.н., професор, завідувач кафедри фармакології та внутрішньої медицини № 3 імені професора М.М. Бережницького, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», *Скрипник Надія Василівна*, д.м.н., професор, завідувач кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету

**Видавець: Видавничий дім Медкнига, м. Київ**

**Передплатний індекс журналу «Терапевтика» у «Каталозі видань України» на 2021 рік — 76464.**

ДО ЗУСТРІЧІ НА СТОРІНКАХ ВИДАННЯ!



[www.terapevtyka.com.ua](http://www.terapevtyka.com.ua)



[www.medknyha.com.ua](http://www.medknyha.com.ua)



<https://www.facebook.com/medkniga.kiev/>

**5-7 ЖОВТНЯ 2022**

МВЦ, Броварський пр-т, 15, Київ



**International  
Dental  
Forum**

Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів  
і серія науково-практичних та бізнес заходів



## ВСЕ ДЛЯ СТОМАТОЛОГА



Виставка новітніх технологій  
стоматологічної індустрії



TOP спікери



Понад 100 лідерів ринку (виробники,  
імпортери матеріалів та обладнання)



Актуальні питання в стоматології:  
ток-шоу, дискусійні клуби



Гарячі новинки та акційні пропозиції  
продукції від учасників



Non-stop  
майстер-класи

ОРГАНІЗАТОРИ / ORGANISERS:

**PREMIER**  
www.pe.com.ua

**ІА ІВСП**  
www.imdp.in.ua

ПРОХОДИТЬ ОДНОЧАСНО:

**31-а Міжнародна медична виставка**  
PUBLIC HEALTH

Тел: +38 (044) 496-86-45  
e-mail: dentalforum@pe.com.ua  
www.dentalforum.com.ua

Запрошення на сайті виставки **dentalforum.com.ua**  
з промокодом **MEDB** безкоштовно



# LABEXPO

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень

# 5-7

## Жовтня 2022

Київ, Україна, Міжнародний виставковий центр, Ⓜ Лівобережна



Загальнолабораторне обладнання



Лабораторні прилади та інструменти



Медична лабораторія



Експрес-діагностика



Вимірювальне обладнання



Лабораторний посуд



Реактиви, тест-системи



Лабораторні меблі



Автоматизація та програмне забезпечення



SMART Лабораторія



Очистка та фільтрація

**PREMIER**  
EXPO

Організатор: ДП «Прем'єр Експо»  
Тел.: +38 (044) 496-86-45  
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)  
Ваш промокод **MEDB**

31-а Міжнародна медична виставка  
**Public Health**  
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



**НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!**

**5-7 ЖОВТНЯ 2022**

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень



Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор виставки:

**PREMIER** EXPO Тел: +38 (044) 496 86 45  
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

**Ваш промокод MEDB**