

# Клінічна характеристика та ведення хворих на стабільну стенокардію з перенесеним інфарктом міокарда в амбулаторній практиці кардіологів України (дослідження GO-OD)

О. М. Пархоменко<sup>1</sup> ID<sup>1,A,C,E,F</sup>, М. Ю. Колесник<sup>2</sup> ID<sup>2,B,C,D</sup>, О. А. Коваль<sup>3</sup> ID<sup>3,C,E,F</sup>, С. А. Тихонова<sup>4</sup> ID<sup>4,C,E,F</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ, <sup>2</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>3</sup>Дніпровський державний медичний університет, Україна, <sup>4</sup>Одеський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – визначити клініко-анамнестичні характеристики та особливості ведення хворих на стабільну стенокардію з інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі в реальній амбулаторній практиці кардіологів України для визначення наступних заходів з оптимізації та індивідуалізації лікування цих пацієнтів.

**Матеріали і методи.** До неінтервенційного обсерваційного багатоцентрового проспективного дослідження GO-OD залучено 1529 пацієнтів зі стабільною стенокардією, 39,7 % із них мали в анамнезі інфаркт міокарда. Період спостереження за учасниками дослідження становив 3 місяці. Дослідників проінструктували продовжувати спостереження і лікування пацієнтів відповідно до звичної практики та міжнародних рекомендацій. Дослідження не передбачало застосування додаткових діагностичних або моніторингових процедур, проте лікарі могли корегувати терапію та давати рекомендації щодо модифікації способу життя.

**Результати.** Серед постінфарктних пацієнтів визначили достовірно більшу частку чоловіків, осіб молодого віку й активних курців ( $p < 0,001$ ). Обтяжений сімейний анамнез (ІМ у родичів першої лінії та передчасна смерть батька у віці до 55 років) зафіксовано частіше у хворих із перенесеним ІМ ( $p < 0,05$ ), позитивний сімейний анамнез за інсультом – у групі пацієнтів без ІМ ( $p < 0,001$ ). Обстежені з ІМ мали в середньому 6 нападів стенокардії на тиждень, і потреба у прийманні препаратів нітрогліцерину короткої дії для зняття нападів у них достовірно більша, ніж у пацієнтів без ІМ. У хворих із давністю ІМ менше ніж три роки частіше виконували черезшкірні коронарні втручання, а в пацієнтів з ІМ в анамнезі понад три роки тому починала превалювати питома вага виконання аорто-коронарного шунтування. На час залучення до дослідження пацієнти найчастіше приймали бета-блокатори, на другому місці за частотою призначення – триметазидин. При оптимізації антиангінальної терапії найбільших модифікацій зазнала терапія триметазидином, а також збільшилася частка пацієнтів, які одержували бета-блокатори та антагоністи кальцію, що призвело до значного зменшення симптомів. Рекомендована високоінтенсивна статинотерапія призначена тільки 44,2 % хворим, і жоден пацієнт не отримував комбінованої гіполіпемічної терапії.

**Висновки.** В українських амбулаторних пацієнтів зі стенокардією та перенесеним ІМ в анамнезі незадовільним залишається контроль модифікованих факторів ризику. Незважаючи на виконання процедур коронарної ревааскуляризації в минулому, зафіксована істотна симптомність у пацієнтів зі стенокардією та ІМ. У більшості хворих прихильність до терапії низька. Менше ніж половина пацієнтів з ІМ в анамнезі отримують необхідні дози статинів. Модифікація медикаментозної терапії шляхом оптимізації доз гіполіпемічних, антиангінальних препаратів і додавання оригінального триметазидину в дозі 80 мг 1 раз на добу дала змогу суттєво знизити частоту нападів стенокардії та поліпшити якість життя пацієнтів.

## Ключові слова:

стабільна стенокардія, перенесений інфаркт міокарда, антиангінальне лікування, оптимізація лікування, прихильність до терапії, триметазидин.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 5-12

\*E-mail: zsmumk@gmail.com

## Clinical characteristics and management of post-myocardial infarction patients with stable angina in the outpatient practice of Ukrainian cardiologists (GO-OD study)

O. M. Parkhomenko, M. Yu. Kolesnyk, O. A. Koval, S. A. Tykhonova

**Aim.** To identify the clinical and anamnestic characteristics and features of the stable angina management in patients with a history of myocardial infarction (MI) in the actual outpatient practice of Ukrainian cardiologists in order to determine the follow-up activities for optimizing and individualizing the treatment of this patient cohort.

**Materials and methods.** The non-interventional observational multicenter prospective study GO-OD enrolled 1529 patients with coronary artery disease, stable angina, 39.7 % of whom had a history of MI. The follow-up period for the study participants was 3 months. Physicians were instructed to continue monitoring and treatment of patients in accordance with routine practice and international guidelines. No additional diagnostic or monitoring procedures were performed. However, physicians could adjust therapy and provide recommendations for lifestyle modification.

**Results.** Among post-infarction patients, the proportion of young people, active smokers and men was significantly higher ( $p < 0.001$ ). A positive family history of MI in first-degree relatives or sudden death in the patient's father before 55 years of age have been identified to be more common in MI patients ( $p < 0.05$ ), a positive family history of stroke has been found in the group of patients without MI ( $p < 0.001$ ). Patients with MI had an average of 6 anginal attacks per week, and the need for short-acting nitroglycerin to relieve attacks was significantly higher than that in patients without MI. PCI was used more often for MI patients within up to 3 years post-MI, the proportion of CABG gained prevalence among patients over 3 years after MI. At the time of study enrollment, the patients mostly used beta-blockers, trimetazidine, was the second most often prescribed. When optimizing

## Keywords:

stable angina, previous myocardial infarction, antianginal treatment, management optimization, treatment adherence, trimetazidine.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(1):5-12

antianginal therapy, trimetazidine therapy underwent the greatest modifications, the proportion of patients taking beta-blockers and calcium antagonists also increased, which resulted in a significant symptom alleviation in patients. Recommended highly intensive statin therapy was prescribed only to 44.2 % of patients and none of the patients received combined lipid-lowering therapy.

**Conclusions.** Controlling the modifiable risk factors remains unsatisfactory among Ukrainian outpatients with angina and a history of MI. Despite prior coronary revascularization procedures, significant symptomatology in patients with angina and MI has been detected. Low therapy adherence has been documented in most patients. Fewer than half of patients with a history of MI receive the required doses of statins. Pharmacological therapy optimization through adjustment of hypolipidemic and antianginal medication dosages, and the inclusion of original trimetazidine at a dose of 80 mg once a day have resulted in a significantly reduced frequency of anginal attacks and improved quality of patients' life.

За даними дослідження STEPS (2019), що здійснене за ініціатииви Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідною причиною смертності в Україні та спричиняють 67 % від загальної кількості смертей [1]. Стабільна стенокардія – одне з найпоширеніших ССЗ, на яке хворіють майже 3 млн українців.

Для пошуку оптимальних рішень щодо зменшення захворюваності та смертності від ССЗ, зокрема стенокардії, важливу роль відіграє здійснення масштабних багатоцентрових досліджень у реальній клінічній практиці. Вони допомагають краще схарактеризувати клініко-анамнестичні дані пацієнтів, а також зіставити повноту їхнього обстеження й лікування відповідно до міжнародних стандартів. Зауважимо, що в Україні кількість таких досліджень вкрай недостатня. Це обґрунтовує актуальність обсерваційного проспективного багатоцентрового дослідження GO-OD за участю пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) та стенокардією в умовах реальної амбулаторної практики кардіологів. У попередніх публікаціях наведено загальну характеристику учасників дослідження та аналіз окремих підгруп, зокрема залежно від статі та віку, наявності цукрового діабету, рівня артеріального тиску (АТ) тощо [2,3].

Особливо «вразливими» у когорті пацієнтів зі стабільної стенокардією можна вважати осіб, які мають перенесений інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі [4,5]. Перенесена серцево-судинна катастрофа значно підвищує глобальний ризик пацієнтів і потребує особливої уваги. У рекомендаціях 2019 року з хронічних коронарних синдромів цю когорту хворих вирізняють як окремі клінічні сценарії [6]. Даних щодо ведення цих пацієнтів в Україні в реальній клінічній практиці, поширеності ключових факторів ризику, особливостей медикаментозного та хірургічного лікування недостатньо.

## Мета роботи

Визначити клініко-анамнестичні характеристики та особливості ведення хворих на стабільну стенокардію з інфарктом міокарда в анамнезі в реальній амбулаторній практиці кардіологів України для визначення наступних заходів з оптимізації та індивідуалізації лікування цих пацієнтів.

## Матеріали і методи дослідження

До неінтервенційного обсерваційного багатоцентрового проспективного «Дослідження профілю пацієнта з ІХС, стабільною стенокардією в реальній клінічній практиці

українського кардіолога та оцінка ефективності чинних підходів до лікування ІХС, стабільної стенокардії в Україні, GO-OD» (IC4-06795-067-UKR) залучено 1529 пацієнтів. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь. Детальна характеристика дизайну опублікована раніше [2].

Дослідження здійснили в період з 26 лютого до 16 липня 2021 року (під час пандемії COVID-19). Період спостереження за учасниками дослідження становив 3 місяці, впродовж яких здійснили 4 візити: ініціальний, через 2 тижні, через 1 і 3 місяці. Середній вік учасників становив  $62,50 \pm 8,95$  року; 579 (39,7 %) пацієнтів мали в анамнезі інфаркт міокарда.

Критерій залучення до дослідження – наявність в амбулаторній медичній документації діагнозу ІХС, стабільна стенокардія, зокрема у хворих із перенесеним ІМ. До критеріїв виключення належали серцева недостатність III–IV ФК за NYHA, IV клас стенокардії за CCS, неконтрольована артеріальна гіпертензія (АТ  $>180/110$  мм рт. ст.), цукровий діабет 2 типу в стадії декомпенсації, терапія інсуліном, швидкість клубочкової фільтрації  $<30$  мл/хв, фібриляція та тріпотіння передсердь, синдром слабкості синусового вузла, синоатріальна й атріовентрикулярна блокади II і вище ступеня, активні онкологічні захворювання, хвороба Паркінсона, паркінсонізм, тремор, синдром неспокійних ніг та інші пов'язані рухові розлади, хірургічне втручання менш ніж за 1 місяць до залучення до дослідження, вагітність, гостре порушення мозкового кровообігу й інфаркт міокарда менше ніж за 6 місяців до залучення, зловживання алкоголем чи наркотичними засобами.

Більшість пацієнтів на час залучення до дослідження вже отримували лікування з приводу стабільної стенокардії; не приймали жодного препарату 8 % ( $n = 125$ ) учасників. Дослідників проінструктували продовжувати спостереження і лікування пацієнтів відповідно до звичної практики та міжнародних рекомендацій. Дослідження не передбачало застосування додаткових діагностичних або моніторингових процедур, проте лікарі могли корегувати терапію та давати рекомендації щодо модифікації способу життя.

Статистичний аналіз даних здійснили за допомогою вбудованих засобів Microsoft Excel і пакету прикладних програм SPSS 13.0. Під час аналізу застосовано методи описової статистики (для кількісних змінних обчислили такі показники, як  $n$ , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум; для категоріальних – частота і частка у %). Нормальність розподілу даних перевірено за допомогою критерію Шапіро–Вілка при рівні значущості 0,01. Для порівняння підгруп за категоріальними змінними

**Таблиця 1.** Клініко-демографічні й анамнестичні характеристики пацієнтів дослідження GO-OD залежно від наявності в анамнезі ІМ

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з ІМ в анамнезі, n = 579	Пацієнти без ІМ в анамнезі, n = 880	p
Чоловіки, n (%)	428 (73,9)	392 (44,5)	<0,001
Жінки, n (%)	151 (26,1)	488 (55,5)	
Вік, роки (M ± СВ)	60,9 ± 9,27	63,6 ± 8,56	0,830
Вік менше ніж 55 років, n (%)	161 (27,8)	141 (16,0)	<0,001
Вік 55–64 роки, n (%)	207 (35,8)	324 (36,8)	
Вік 65 років і більше, n (%)	211 (36,4)	415 (47,2)	
Статус куріння:			
– курить, n (%)	84 (14,5)	83 (9,4)	<0,001
– кував раніше, n (%)	254 (43,9)	301 (34,2)	
– ніколи не кував, n (%)	239 (41,3)	491 (55,8)	
Позитивний сімейний анамнез за:			
– інсультом, n (%)	121 (20,9)	256 (29,1)	<0,001
– ІМ, n (%)	198 (34,2)	247 (28,1)	0,015
– рання смерть від ССЗ у батька, n (%)	66 (11,4)	68 (7,7)	0,020
– рання смерть від ССЗ у матері, n (%)	43 (7,4)	62 (7,0)	0,836
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± СВ)	29,5 ± 4,36	29,8 ± 4,26	0,957
Надлишкова маса тіла / ожиріння, n (%)	510 (88,1)	775 (88,1)	0,066
Обвід талії вище за норму, n (%)	360 (62,2)	612 (74,4)	0,005
Інсульт / ТІА в анамнезі, n (%)	29 (5,0)	71 (8,1)	0,026
Процедури коронарної реваскуляризації в анамнезі (ПКВ / АКШ), n (%)	371 (64,1)	103 (11,7)	<0,001
Цукровий діабет + переддіабет, n (%)	151 (26,1)	193 (21,9)	0,077
САТ, мм рт. ст. (M ± СВ)	139,7 ± 16,4	143,9 ± 15,8	0,850
ДАТ, мм рт. ст. (M ± СВ)	84,5 ± 9,4	86,1 ± 9,7	0,900
АТ ≥140/90 мм рт. ст., n (%)	352 (60,8)	635 (72,2)	<0,001
ЧСС, уд./хв (M ± СВ)	73,2 ± 10,3	75,2 ± 10,0	0,889
ЧСС понад 80 уд./хв, n (%)	171 (29,5)	306 (34,8)	0,001
Кількість епізодів стенокардії на тиждень	6,13 ± 4,93	5,69 ± 4,61	0,050
Кількість прийомів препаратів нітроглицерину короткої дії на тиждень	4,76 ± 4,44	3,89 ± 4,33	<0,001
Клас стенокардії:	n = 576	n = 866	<0,001
– ФК I, n (%)	39 (6,8)	112 (12,9)	
– ФК II, n (%)	317 (55,0)	549 (63,4)	
– ФК III–IV, n (%)	220 (38,2)	205 (23,7)	

використали критерій хі-квадрат Пірсона або точний критерій Фішера залежно від виконання передумов аналізу. Для порівняння підгруп за кількісними змінними виконали однофакторний дисперсійний аналіз (ДА), надалі застосували критерій множинних порівнянь Тьюкі. Нормальність залишків ДА перевірено за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Якщо розподіл залишків не відповідав нормальному, виконали ДА на рангах. Усі тести двобічні; статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## Результати

Серед 1529 учасників дослідження GO-OD 579 (39,7 %) хворих мали ІМ в анамнезі (табл. 1). Порівняли дані цієї когорти та хворих на стабільну стенокардію без перенесеного ІМ. Розподіл учасників за віком засвідчив, що частка осіб молодого віку (до 55 років) більша серед постінфарктних пацієнтів – 27,8 % проти 16,0 % ( $p < 0,001$ ). У структурі за статтю у когорті осіб із перенесеним ІМ суттєво превалювали чоловіки – 73,9 % проти 26,1 % ( $p < 0,001$ ).

Аналіз за факторами ризику показав, що у підгрупі з ІМ частка активних курців достовірно більша та становить 14,5 %, а в підгрупі без ІМ в анамнезі – 9,4 % ( $p < 0,001$ ). Статус куріння в минулому мали 43,9 %

**Таблиця 2.** Результати аналізу приймання антиангіальних препаратів залежно від часу, що минув після ІМ, до часу залучення пацієнта до дослідження

Антиангіальний препарат	Менше ніж 1 рік <sup>1</sup>		Понад 1 рік, але менше ніж 3 роки <sup>2</sup>		3 роки та більше <sup>3</sup>		p-значення <sup>4</sup>
	n	%	n	%	n	%	
Бета-блокатори	96	89,7	157	92,4	215	88,1	0,373
Антагоністи кальцію	27	25,2	39	22,9	90	36,9	0,005 <sup>5</sup>
Нітрати тривалої дії	19	17,8	36	21,2	55	22,5	0,006 <sup>5</sup>
Триметазидин	31	29,0	64	37,6	94	38,5	0,208
Ранолазин	2	1,9	2	1,2	2	0,8	0,697
Івабрадин	5	4,7	9	5,3	12	4,9	0,971
Молсидомін	19	17,8	35	20,6	40	16,4	0,549

1: 107 = 100 %, один пацієнт може бути врахований кілька разів; 2: 170 = 100 %, один пацієнт може бути врахований кілька разів; 3: 244 = 100 %, один пацієнт може бути врахований кілька разів; 4: обчислено за допомогою точного критерію Фішера, двостороннє; 5: відмінності між групами статистично значущі при 0,05.

хворих із перенесеним ІМ проти 34,2 % у підгрупі без ІМ ( $p < 0,001$ ). Не встановили статистично значущі відмінності за рівнем фізичної активності між хворими залежно від наявності ІМ в анамнезі ( $p = 0,101$ ). Переважна більшість учасників дослідження (понад 88 %) мали надлишкову масу тіла або ожиріння без достовірних відмінностей між підгрупами. Проте серед пацієнтів із ІМ більше осіб із нормальним обводом талії – 32,8 % проти 25,6 % учасників без ІМ в анамнезі ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 3.** Результати аналізу антиангінальної терапії на час залучення до дослідження (візит 1), враховуючи міжнародну непатентовану назву і дози

Клас препарату	МНН	Препарат		Доза			
		n	%	Добова доза	n	% серед МНН	Середня доза
Бета-блокатори	Загалом	518	100				
	Бісопролол	318	61,4	1,25 мг	7	2,20	4,43
				2,50 мг	115	36,16	
				5,00 мг	169	53,14	
				7,50 мг	1	0,31	
				10,00 мг	26	8,18	
	Небіволол	118	22,8	1,25 мг	4	3,39	3,92
				2,50 мг	45	38,14	
				5,00 мг	69	58,47	
				10,00 мг	0	0	
	Карведілол	61	11,8	6,250 мг	10	16,39	19,06
				9,375 мг	0	0,00	
				12,500 мг	22	36,07	
				18,75 мг	2	3,28	
				25,00 мг	22	36,07	
				37,50 мг	1	1,64	
				50,00 мг	4	6,56	
	Метопролол	19	3,67	12,5 мг	2	10,53	57,89
				25,0 мг	7	36,84	
50,0 мг				6	31,58		
100,0 мг				2	10,53		
Бетаксолол	2	0,39	5 мг	1	50,00	7,50	
			10 мг	1	50,00		
			20 мг	0	0,00		
Блокатори кальцієвих каналів	Загалом	174	100				
	Амлодіпін	152	87,4	2,5 мг	9	5,92	6,00
				5,0 мг	108	71,05	
				10,0 мг	35	23,03	
	Леркандипін	21	12,1	10 мг	15	71,43	13,81
				20 мг	5	23,81	
40 мг				1	4,76		
Фелодипін	1	0,57	5 мг	1	100	5	
Нітрати тривалої дії	Загалом	129	100				
Триметазидин	Загалом	210	100	35 мг	1	0,48	
				70 мг (35 мг 2 р/д)	144	68,57	
				80 мг	65	30,95	
Ранолазин	Ранолазин	6	100	500 мг	2	33,33	1000,00
				1000 мг	3	50,00	
				2000 мг	1	16,67	
Івабрадин	Івабрадин	30	100	2,5 мг	3	10,00	9,58
				5,0 мг	3	10,00	
				7,5 мг	2	6,67	
				10 мг	16	53,33	
				15 мг	6	20,00	
Молсидомін	Молсидомін	104	100				

МНН: міжнародна непатентована назва.

У результаті оцінювання обтяженої спадковості визначили, що ІМ у родичів першої лінії та передчасна смерть батька у віці до 55 років зафіксовані частіше серед хворих із перенесеним ІМ ( $p = 0,015$  та  $p = 0,02$  відповідно), а позитивний сімейний анамнез за інсультом – частіше у групі пацієнтів без ІМ ( $p < 0,001$ ).

Серед коморбідних станів гостре порушення мозкового кровообігу або транзиторна ішемічна атака достовірно частіше зареєстровані в анамнезі хворих без ІМ ( $p = 0,026$ ), а переддіабет ( $p = 0,017$ ) і цукровий діабет ( $p = 0,03$ ) частіше фіксували у групі пацієнтів із перенесеним ІМ.

Пацієнти з ІМ очікувано частіше мали процедури черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ) та/або аорто-коронарного шунтування (АКШ) – 64,1 % проти 11,7 % ( $p < 0,001$ ).

Контроль таких гемодинамічних факторів ризику, як підвищений артеріальний тиск (АТ) і висока частота серцевих скорочень (ЧСС) у спокої (понад 80 уд./хв) вірогідно кращий у групі пацієнтів з ІМ в анамнезі ( $p < 0,001$ ). Однак у 60,8 % хворих цієї підгрупи АТ залишався неоптимальним (понад 140/90 мм рт. ст.), а ЧСС понад 80 уд./хв визначено у 29,5 % пацієнтів з ІМ. Статистично значущих відмінностей за рівнями САТ і ДАТ, а також за ЧСС у стані спокою між підгрупами не виявлено.

Пацієнти з ІМ мали в середньому 6 нападів стенокардії на тиждень, і потреба у прийманні препаратів нітрогліцерину короткої дії для зняття нападів у них достовірно більша, ніж у пацієнтів без ІМ – до 5 разів на тиждень. Частка хворих із тяжкими клінічними проявами стенокардії (на рівні III–IV ФК) більша серед учасників із перенесеним ІМ – 38,2 % проти 23,7 % ( $p < 0,001$ ).

У результаті аналізу ревазуляризаційних втручань встановили, що у хворих із давністю ІМ менше ніж 1 рік частіше виконували ЧКВ – у 24,4 % випадків, лише у 7,7 % учасників здійснили АКШ. Якщо давність ІМ становила від 1 до 3 років, також переважало виконання ЧКВ щодо АКШ – 40,9 % проти 26,9 %. Проте у пацієнтів з ІМ в анамнезі понад 3 роки тому починала превалювати питома вага виконання АКШ порівняно з ЧКВ – у 65,4 % проти 34,7 % випадків.

Детальний аналіз прихильності хворих до терапії наведено у попередній публікації [2]. Загалом прихильність до терапії низька у більше ніж половині пацієнтів – 51,6 %. Характер приймання антиангінальної терапії залежно від давності перенесеного ІМ не мав достовірних відмінностей за переважною більшістю препаратів і в монотерапії, і в комбінаціях (табл. 2). Втім, пацієнти із давністю ІМ понад 3 роки частіше вживали нітрати пролонгованої дії та антагоністи кальцію. Це почасти може бути підтвердженням поступового зменшення ефективності процедур ревазуляризації з часом. Порівняльний аналіз частоти приймання різних комбінацій антиангінальної терапії не виявив достовірних відмінностей між підгрупами з різною давністю ІМ.

Аналіз характеру антиангінальної терапії на час залучення до дослідження показав, що найчастіше пацієнти отримували бета-блокатори (табл. 3). З-поміж препаратів цього класу найчастіше призначали бісопролол і небіволол; середня доза препаратів становила 4,43 мг для бісопрололу (максимальна – 10 мг) та 3,92 мг для небівололу (максимальна – 5 мг). Призначення таких доз бета-блокаторів може почасти пояснити, що у 29,5 % пацієнтів ЧСС спокою становила понад 80 уд./хв. На другому місці за частотою призначення – триметазидин. Дві третини учасників дослідження (68,5 %) на час залучення приймали цей препарат у дозі 35 мг двічі на добу, решта – у дозі 80 мг 1 раз на добу.



Наступний за частотою призначення клас антиангінальних препаратів – антагоністи кальцію. У 87 % призначень обирали амлодипін із середньою дозою 6,0 мг (максимальна – 10 мг), у 13 % випадків – леркандипін із середньою дозою 13,8 мг (максимальна – 20 мг). Серед інших антиангінальних засобів з майже однаковою частотою (на рівні 20 %) учасники дослідження приймали нітрати пролонгованої дії та молсидомін. Значно рідше хворим було призначено івабрадин і ранолазин.

Аналіз модифікації антиангінальної терапії наведено у таблиці 4. За дизайном дослідження, лікарі могли корегувати антиангінальну терапію згідно з їхньою стандартною практикою. Найбільших модифікацій зазнала терапія триметазидином – у 63,0 % хворих препарат призначений *de novo* у дозі 80 мг; на цю дозу перевели ще 24,7 % учасників, які попередньо приймали його у дозі 35 мг двічі на добу. Наприкінці дослідження збільшилася частка пацієнтів, котрі одержували бета-блокатори, – з 72,4 % до 87,9 % на фінальному візиті. Подібну тенденцію визначили щодо призначення антагоністів кальцію (збільшення частки пацієнтів з 24,9 % до 34,5 %) та івабрадину (з 4,8 % до 10,5 %). Значущих змін щодо режиму призначення інших класів препаратів не зафіксовано.

Наведені модифікації терапії вплинули на симптомність пацієнтів наприкінці дослідження (рис. 1). Так, частка безсимптомних хворих зросла з 1,2 % до 28,2 %, а також суттєво зменшилася когорта пацієнтів із частими нападами стенокардії ( $\geq 7$  нападів на тиждень) – з 30,6 % до 5,3 %.

Важливим видом терапії, що впливає на прогноз пацієнтів зі стенокардією та ІМ в анамнезі, є гіполіпідемічна (табл. 5). Хворим цієї групи рекомендована високоінтенсивна статинотерапія, що, за чинними рекомендаціями, передбачає приймання 40–80 мг аторвастатину або 20–40 мг розувастатину. Згідно з результатами дослідження GO-OD, необхідні дози отримують тільки 44,2 % хворих (32,0 % – розувастатин, 12,2 % – аторвастатин). Зазначимо, що 8,6 % хворих взагалі не приймали статинів (причини під час цього дослідження не аналізували), а 7,1 % пацієнтів одержували симвастатин, який не належить до групи препаратів високоінтенсивної терапії. Рівень холестерину ЛПНЩ становив  $2,93 \pm 1,15$  ммоль/л, що суттєво перевищує рекомендований для пацієнтів із перенесеним ІМ (менше ніж 1,4 ммоль/л). Зауважимо також, що жоден пацієнт не отримував комбінованої гіполіпідемічної терапії.

## Обговорення

Дослідження GO-OD у хворих на стабільну стенокардію, зокрема з ІМ в анамнезі, є нині найбільшою національною базою даних щодо ведення таких пацієнтів у реальній клінічній практиці.

Термін здійснення дослідження припав на пандемію COVID-19, коли якість медичної допомоги могла бути неоптимальною. Для порівняння отриманих результатів з міжнародними даними використано дані з реєстру CLARIFY [4].

Ключовою відмінністю характеристик пацієнтів, які взяли участь у дослідженні GO-OD, є значна симптомність – у 98,8 % випадків, і тільки 23,0 % учасників дослідження CLARIFY скаржилися на напади стенокардії.

**Таблиця 4.** Модифікація призначення антиангінальної терапії з візиту 1 до візиту 4

Препарат антиангінальної терапії	Візит 1		Візит 2		Візит 3		Візит 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Бета-блокатори</b>								
Терапія без змін	419	72,4	473	81,7	492	85,0	509	87,9
Збільшили дозу	50	8,6	35	6,0	19	3,3	9	1,6
Зменшили дозу	10	1,7	16	2,8	13	2,2	6	1,0
Скасували призначення	3	0,5	6	1,0	4	0,7	3	0,5
Замінили препарат	36	6,2	10	1,7	9	1,6	9	1,6
Призначили препарат	25	4,3	3	,5	3	0,5	2	0,3
Не призначений на поточному та попередньому візитах	36	6,2	36	6,2	39	6,7	41	7,1
<b>Антагоністи кальцію</b>								
Терапія без змін	144	24,9	184	31,8	195	33,7	200	34,5
Збільшили дозу	12	2,1	8	1,4	5	0,9	4	0,7
Зменшили дозу	4	0,7	4	0,7	6	1,0	3	0,5
Скасували призначення	10	1,7	4	0,7	4	0,7	5	0,9
Замінили препарат	4	0,7	1	0,2	3	0,5	1	0,2
Призначили препарат	37	6,4	16	2,8	4	0,7	2	0,3
Не призначений на поточному та попередньому візитах	368	63,6	362	62,5	362	62,5	364	62,9
<b>Нітрати тривалої дії</b>								
Залишили препарат	104	18,0	126	21,8	103	17,8	103	17,8
Скасували призначення	25	4,3	11	1,9	38	6,6	38	6,6
Призначили препарат	33	5,7	15	2,6	4	0,7	4	0,7
Не призначений на поточному та попередньому візитах	417	72,0	427	73,7	434	75,0	434	75,0
<b>Триметазидин (ТМЗ)</b>								
Для візиту 1:								
Призначили ТМЗ 35	1	0,2	–	–	–	–	–	–
Призначили ТМЗ 80	368	63,6	–	–	–	–	–	–
Замінили ТМЗ 35 на ТМЗ 80	143	24,7	–	–	–	–	–	–
Був і залишили ТМЗ 80	65	11,2	–	–	–	–	–	–
Був і залишили ТМЗ 35	2	0,3	–	–	–	–	–	–
Для візитів 2, 3 і 4:								
Скасували призначення	–	–	577	99,7	576	99,5	574	99,1
Прибрали препарат	–	–	2	0,3	1	0,2	2	0,3
Замінили препарат	–	–	0	0	0	0	0	0
Немає даних на поточному та попередньому візитах	–	–	0	0	2	0,3	3	0,5
<b>Ранолазин</b>								
Залишили препарат	4	0,7	4	0,7	6	1,0	9	1,6
Скасували призначення	3	0,5	3	0,5	1	0,2	2	0,3
Призначили препарат	3	0,5	3	0,5	5	0,9	2	0,3
Не призначений на поточному та попередньому візитах	569	98,3	569	98,3	567	97,9	566	97,8
<b>Івабрадин</b>								
Залишили препарат	28	4,8	42	7,3	53	9,2	61	10,5
Скасували призначення	2	0,3	7	1,2	2	0,3	0	0
Призначили препарат	21	3,6	13	2,2	8	1,4	1	0,2
Не призначений на поточному та попередньому візитах	528	91,2	517	89,3	516	89,1	517	89,3
<b>Молсидомін</b>								
Залишили препарат	71	12,3	84	14,5	83	14,3	60	10,4
Скасували призначення	33	5,7	10	1,7	17	2,9	31	5,4
Призначили препарат	23	4,0	16	2,8	8	1,4	3	0,5
Не призначений на поточному та попередньому візитах	452	78,1	469	81,0	471	81,3	485	83,8

Таблиця 5. Розподіл пацієнтів за підгрупами приймання статинів на візиті 1

Підгрупа за видом статинів, дозою	n	%	
Аторвастатин	<20 мг	12	2,1
	20–39 мг	144	24,9
	40–79 мг	69	11,9
	≥80 мг	2	0,3
Розувастатин	<20 мг	76	13,1
	20 мг	151	26,1
	>20 мг	34	5,9
Симвастатин	10 мг	1	0,2
	20 мг	30	5,2
	40 мг	10	1,7
Без статинів	50	8,6	
Загалом	579	100,0	

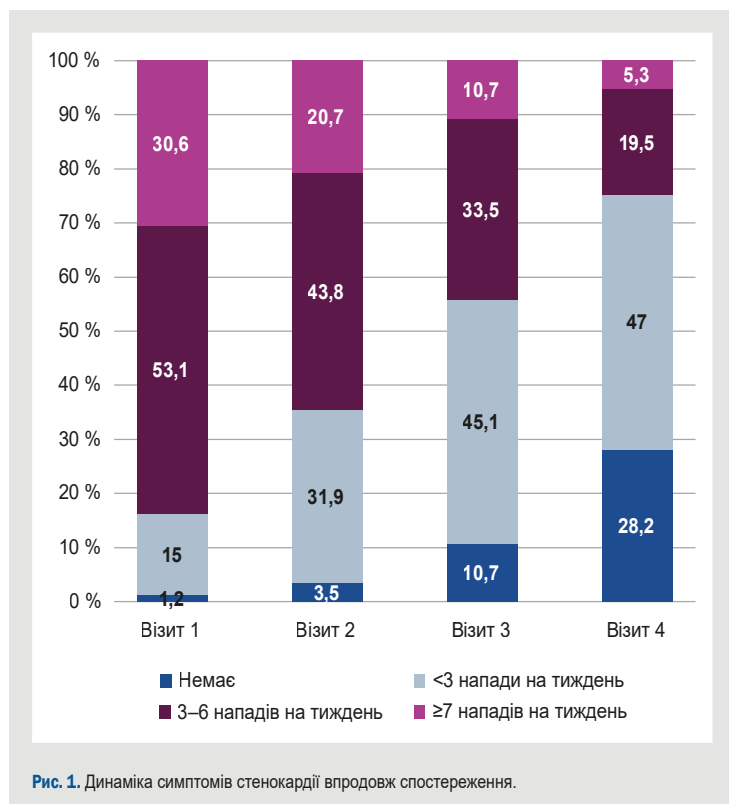


Рис. 1. Динаміка симптомів стенокардії впродовж спостереження.

Середній вік українських пацієнтів дещо менший – 60,9 року проти 63,1 року. Поширеність таких факторів ризику, як куріння, ожиріння й обтяжений сімейний анамнез зіставна. Визначено відмінності за контролем гемодинамічних факторів ризику. Так, рівень середньої САТ вищий на 9,6 мм рт. ст. в учасників GO-OD (139,7 мм рт. ст. та 130,1 мм рт. ст. відповідно); ДАТ – на 7,2 мм рт. ст. (84,5 мм рт. ст. та 77,3 мм рт. ст. відповідно), а середня ЧСС перевищувала на 5 уд./хв (73,2 уд./хв та 68,3 уд./хв відповідно за дослідженнями).

Це один потенційний фактор великої кількості симптомних пацієнтів з ІМ в анамнезі – менша частота виконання процедур ревазуляризації (64,0 % проти 81,8 %). Наголосимо на достатньо низькому відсотку здійснення ЧКВ у хворих із діагнозом ІМ менше ніж рік тому (24,4 %). Це може бути результатом організаційних проблем надання допомоги хворим під час пандемії COVID-19.

Частота призначення і прогноз-модифікувальних препаратів, і антиангінальних засобів зіставна, за даними аналізу дослідження GO-OD та реєстру CLARIFY. Втім, ключовим питанням є ступінь прихильності хворих до терапії. У 51,6 % українських пацієнтів прихильність до терапії оцінили як низьку.

Оптимізація антиангінальної терапії може суттєво вплинути на симптомність пацієнтів навіть у межах доволі нетривалого (тримісячного) спостереження. На фінальному візиті дослідження GO-OD зареєстровано збільшення частки призначення гемодинамічних препаратів: бета-блокаторів, антагоністів кальцію тривалої дії, івабрадину. Оригінальний триметазидин ОД у дозі 80 мг, що потребує одноразового приймання на день, і тому підвищує прихильність до терапії, призначений також 99 % пацієнтів. Наведені зміни істотно вплинули на симптомність хворих. Так, частка безсимптомних пацієнтів зростає до 28,2 %, ще у 47,0 % учасників кількість нападів стенокардії стала менша ніж 3 на тиждень. Для порівняння: після 5 років спостереження за українськими пацієнтами з реєстру CLARIFY тільки 12,5 % позбулися клінічних симптомів захворювання, і кожен третій із них мав тяжку стенокардію на рівні III ФК [7].

Відсутність нападів стенокардії в анамнезі пацієнтів з ІМ пов'язана не тільки з кращою якістю життя, але й прогнозом. Так, у міжнародному реєстрі CLARIFY у безсимптомних пацієнтів із перенесеним ІМ частота серцево-судинних ускладнень достовірно не відрізнялася від показника хворих без ІМ. Разом із тим, пацієнти з ІМ і стенокардією мали найвищий ризик серцево-судинних ускладнень у найближчі 5 років. Пояснюємо це тим, що наявність епізодів ішемії у хворих із морфологічним субстратом, як-от рубцевими змінами, потенційно спричиняє розвиток порушень ритму, що загрожують життю, чи гострої серцевої недостатності [8].

Призначення оптимальних доз гіполіпемічної терапії – це один інструмент впливу, який може істотно покращити прогноз пацієнтів. Середній рівень холестерину ЛПНЩ 2,93 ммоль/л (при цільовому рівні менше ніж 1,4 ммоль/л) свідчить про її недостатню ефективність. Зіставні дані одержали й у результаті п'ятирічного спостереження за українською популяцією, що здійснене у межах дослідження CLARIFY. Так, встановлено, що тільки 6,6 % хворих мали показники холестерину ЛПНЩ, що менші за цільові [7]. Ефективним рішенням цієї проблеми може бути ширше використання комбінованої гіполіпемічної терапії, яку, за результатами дослідження GO-OD, майже не призначають у реальних умовах.

## Висновки

1. Клініко-демографічними особливостями українських амбулаторних пацієнтів зі стенокардією та перенесеним ІМ є значна частка осіб молодого віку (віком до 55 років), превалювання чоловіків, а також наявність позитивного сімейного анамнезу щодо ІМ та/або передчасної смерті батька. Незадовільним залишається контроль модифікованих факторів ризику: понад 88 % хворих мають надлишкову масу тіла або ожиріння, більше ніж половина пацієнтів визначають низьку фізичну активність, 14,5% продовжують курити. Кожен четвертий хворий має супутній цукровий діабет

або переддіабет; понад 60 % пацієнтів мають неконтрольований артеріальний тиск, а у 29,5 % випадків ЧСС у стані спокою перевищує 80 уд./хв.

2. Визначена істотна симптомність пацієнтів зі стенокардією та ІМ в анамнезі – в середньому 6 нападів на тиждень, незважаючи на виконання у 64 % хворих процедур коронарної ревазуляризації в минулому. Більше ніж третина хворих мають стенокардію III–IV ФК.

3. Українські пацієнти зі стенокардією та перенесеним ІМ мають зіставну з міжнародними даними частоту призначення прогноз-модифікувальних та антиангінальних препаратів. У 51,6 % українських пацієнтів прихильність до терапії оцінили як низьку.

4. Необхідні дози статинів призначено менше ніж половині пацієнтів з ІМ в анамнезі, середній рівень холестерину ЛПНЩ становить 2,93 ммоль/л, що значно перевищує рекомендовані значення (менше ніж 1,4 ммоль/л).

5. Модифікація медикаментозної терапії шляхом оптимізації доз гіполіпідемічних, антиангінальних препаратів і додавання оригінального триметазидину в дозі 80 мг 1 раз на добу дала змогу через 3 місяці суттєво знизити частоту нападів стенокардії та поліпшити якість життя пацієнтів.

**Перспективи подальших наукових досліджень** полягають в аналізі особливостей застосування антиангінальної терапії в окремих когортах хворих на стабільну стенокардію.

#### Фінансування

Дослідження здійснили за підтримки ТОВ «Серв'є Україна».

#### Подяки

Колектив авторів щиро вдячний усім учасникам дослідження. **Київ:** Огороднійчук А. С., Підобід М. Д., Коміно О. В., Кітарева В. І., Пророченко І. В., Овсянник І. В., Яновська К. О., Чевжик К. О., Яценко А. М., Рудь В. М., Перевертнюк Н. М., Самбір О. В., Лукашенко І. О., Тігай Т. А., Волкова Н. І., Вітренко С. Г., Скуратович О. А., Барчіна І. В., Трубіна С. Ю., Ціва Т. А., Шаніна С. І., Чорнописька З. Б., Носова Н. М., Юрченко Н. Е.; **Бровари:** Юрченко Л. В.; **Біла Церква:** Яремчук М. Л.; **Вінниця:** Токарчук Ю. В., Присяжнюк А. В., Душкевич М. Т., Вознюк А. Ю., Осипенко І. П., Малачевська А. І.; **Бердичів:** Лозінський С. Ф.; **Житомир:** Гуз Н. Л., Німець О. В.; **Умань:** Ольговецький В. М.; **Черкаси:** Кулик А. В., Зінченко О. М.; **Рокитне:** Мітлицька І. С.; **Буча:** Лук'янчук Т. В.; **Ірпінь:** Антонівська Н. В.; **Чернігів:** Грищенко Л. В., Онищук О. І.; **Дніпро:** Титаренко В. О., Биковська Л. Ю., Златкіна О. О., Жилюк Н. Ю., Бабієнко О. А., Мірошніченко Г. О., Українець О. П., Соколовська В. М., Коцаба Н. В., Крамаренко В. В., Ткаленко О. М., Пономарьова О. В., Фролікова В. М., Петулько О. М.; **Кривий Ріг:** Магденко Н. М., Рудік Л. С., Курбет Н. В., Мальцев С. В.; **Залоріжжя:** Шльонський Б. А., Милославська Ю. О., Величко К. В., Давиденко В. В., Комарова-Лазько О. В., Малихіна І. Ю., Скрипник Л. В., Надєїна Н. В., Пупиниць Л. Г., Назарова І. Л., Войтюк Ю. О., Гура Ю. В., Біла Г. В.; **Полтава:** Андреева Л. М., Роечко О. М., Дацун І. Г.; **Миргород:** Василенко Л. О.; **Горішні Плавні:** Лантратова О. Г.; **Гадяч:** Кулик Н. М.; **Кременчук:** Стебельська М. М.; **Харків:** Бережна Т. П., Батанова І. В., Масандіка Н. А., Мухортов С. М., Молотіягіна С. П., Гриненко К. В., Скобелева О. О., Старіченко В. О., Корчагіна Д. А., Веселова Г. С., Аветісянц І. В., Макаренко Л. Я., Залізняка О. В., Литвиненко О. А., Білоус Н. М., Бондаренко Т. І., Мірошник Т. Д., Магдаліц Т. І., Шевченко Т. І., Іваненко О. М.; **Суми:** Герасимець В. О., Губар А. О., Ярова О. Д.; **Херсон:** Кутючий В. І., Спіріна О. І., Карпенко Л. Д.; **Миколаїв:** Поліщук І. В., Бовкунова І. О.; **Одеса:** Лісова Н. Є., Риспаєв У. Д., Кундельська О. В., Столярів Н. М., Стах О. М., Корніснюк Г. С., Пламеневська С. А., Снісаренко Т. Ю., Тетенко

Н. М., Байдан І. С.; **Львів:** Халавка Г. І., Чушак С. С., Коростиль Л. В., Гарцула Н. Т., Власюк Ж. Г., Пірко І. А., Яніцька Г. З., Гуцул О. І.; **Хмельницький:** Бонар О. О., Козак І. М., Д'якова І. Г., Петрова І. М., Прилепа О. О., Яржемська І. А.; **Рівне:** Самусенко О. О., Підлісна В. С.; **Мостиська:** Фартух М. І.; **Пустомити:** Черемісіна І. А.; **Івано-Франківськ:** Панчук Л. М., Саюк М. В.; **Коломия:** Цимбалюк У. Б.; **Іршава:** Ізай Д. В.; **Виноградів:** Цуцуп Ю. Т.; **Тячів:** Шурдюк (Ганко) Н. О.; **Ужгород:** Цьока А. В.; **Червоноград:** Ярицька І. Ю.; **Жовква:** Шняк І. Ю.; **Калуш:** Андрусів М. В.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 20.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.01.2025

#### Відомості про авторів:

Пархоменко О. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділу реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ; чл.-кор. НАМН України.

ORCID ID: 0000-0002-3563-9627

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

Коваль О. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0776-0603

Тихонова С. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5501-785X

#### Information about the authors:

Parkhomenko O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Scientific Center "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" of NAMS of Ukraine, Kyiv; Corresponding Member of NAMS of Ukraine.

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Koval O. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 3, Dnipro State Medical University, Ukraine. Tykhonova S. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Odesa National Medical University, Ukraine.

#### References

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. STEPS prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2020. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/336642>
2. Parkhomenko OM, Tykhonova SA, Koval OA, Kolesnyk MY. [Characteristics of patients with CAD and stable angina in Ukraine, assessment of treatment approaches according to the multicenter GO-OD study]. Ukrainian Journal of Cardiology. 2024;31(2):7-20. Ukrainian. doi: 10.31928/2664-4479-2024.2.720
3. Tykhonova SA, Parkhomenko OM, Koval OA, Kolesnyk MY. [Features of angina pectoris and management of patients with stable ischemic heart disease depending on gender, age and concomitant clinical conditions in the real outpatient practice of cardiologists in Ukraine]. Ukrainian Journal of Cardiology. 2024;31(4):35-52. Ukrainian. doi: 10.31928/2664-4479-2024.4.3552
4. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from

- the international CLARIFY registry. *Eur Heart J.* 2020;41(3):347-56. doi: [10.1093/eurheartj/ehz660](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz660)
5. Tashchuk VK, Muhamed Vasek AS, Amelina TM, Makovychuk IO, Dinova OP. [Clinical-functional peculiarities of stable angina of different functional classes considering myocardial infarction in an anamnesis]. *Zaporozhye medical journal.* 2020;22(6):749-54. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2020.6.218300](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218300)
  6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425). Erratum in: *Eur Heart J.* 2020;41(44):4242. doi: [10.1093/eurheartj/ehz825](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz825)
  7. Lutay MI, Parkhomenko OM, Lysenko GF, Gollkova IP, Greenlaw N, Ferrari R, et al. [Patient with stable ischemic heart disease in Ukraine and Europe: The CLARIFY registry 5-year results]. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2018;25(4):19-30. Ukrainian. doi: [10.31928/1608-635X-2018.4.1930](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.1930)
  8. Thomsen AF, Winkel BG, Golvano LC, Porta-Sánchez A, Jøns C, Ferro E, et al. Myocardial scarring and recurrence of ventricular arrhythmia in patients surviving an out-of-hospital cardiac arrest. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023;34(11):2286-95. doi: [10.1111/jce.16058](https://doi.org/10.1111/jce.16058)



# The glucose-potassium ratio as a marker of adverse prognosis in patients with chronic heart failure

V. V. Syvolap<sup>id</sup> A,C,E,F, V. A. Lysenko<sup>id</sup> \*B,C,D,E

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

The glucose-potassium ratio (GPR) has previously proven its prognostic role in acute pathological conditions: ischemic and hemorrhagic strokes, aortic aneurysm and dissection, myocardial infarction. However, changes in the serum GPR in patients with chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) remain unclear. It is known that tubulointerstitial injury occurs in patients with CHF. The renal tubulointerstitium plays a leading role in the reabsorption of glucose, potassium, and sodium. Therefore, impaired glucose-potassium ratio in patients with CHF is expected.

**Aim.** To examine changes in the glucose-potassium ratio in patients with ischemic HFpEF and to determine its impact on the short-term (1 year) prognosis.

**Materials and methods.** The study involved 57 patients (men – 43.9 % (n = 25); women – 56.1 % (n = 32)) with ischemic CHF, stage II A–B, NYHA FC II–IV, 49.1 % (n = 28) with sinus rhythm, and 50.9 % (n = 29) with atrial fibrillation (AF). Patients with sinus rhythm and AF were comparable in age (p = 0.968), height (p = 0.167), weight (p = 0.539), BMI (p = 0.774), body surface area (p = 0.296). The serum GPR was calculated as the serum glucose level divided by the serum potassium level. ROC analysis and logistic regression analysis were performed.

**Results.** According to the univariate regression model, an increase in the GPR above 1.1697 increased the number of adverse cardiovascular events by 11.15 times at the end of the 1st year of follow-up (95 % CI 1.33–93.50, p = 0.0048).

**Conclusions.** Chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction is accompanied by impaired tubulointerstitial function, which is confirmed by an increase in the glucose-potassium ratio, and its increase above 1.1697 (sensitivity 88.9 %, specificity 60.8 %) is associated with 11.15 times (p = 0.0048) higher odds ratio of adverse cardiovascular events within a year.

**Keywords:**  
chronic heart failure  
with preserved  
ejection fraction,  
tubulointerstitial  
injury, glucose-  
potassium ratio.

Zaporozhye  
Medical Journal.  
2025;27(1):13-19

\*E-mail:  
Vladm.d22@gmail.com

## Глюкозо-калієве відношення як маркер несприятливого прогнозу в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

В. В. Сиволап, В. А. Лисенко

Показано прогностичну роль глюкозо-калієвого відношення (ГКВ) у сироватці крові при гострих патологічних станах: ішемічних і геморагічних інсультах, розшарувальній аневризмі аорти, інфаркті міокарда. Втім, зміни відношення глюкози / калій у сироватці крові в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі збереженою фракцією викиду залишаються нез'ясованими. Відомо, що у хворих на ХСН відбувається ураження тубулоінтерстицію. Тубулоінтерстицію нирок належить провідна роль у реабсорбції глюкози, калію, натрію. Отже, очікуваним є порушення ГКВ у хворих на ХСН.

**Мета роботи** – дослідити зміни глюкозо-калієвого відношення у хворих на ХСН ішемічного генезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та з'ясувати його вплив на наблизений (1 рік) прогноз.

**Матеріали і методи.** До дослідження залучено 57 хворих (25 чоловіків – 43,9 %; 32 жінки – 56,1 %) на ХСН ішемічного генезу, II A–B стадії, II–IV ФК за NYHA. З поміж обстежених – 28 (49,1 %) пацієнтів із синусовим ритмом, 29 (50,9 %) – із фібриляцією передсердь. Хворі з синусовим ритмом і фібриляцією передсердь зіставні за віком (p = 0,968), зростом (p = 0,167), масою тіла (p = 0,539), ІМТ (p = 0,774), площею поверхні тіла (p = 0,296). ГКВ у сироватці крові обрахували, поділивши показник глюкози в сироватці крові на рівень калію в сироватці крові. Здійснили ROC-аналіз і логістичний регресійний аналіз.

**Результати.** За даними уніваріантної регресивної моделі, підвищення глюкозо-калієвого відношення понад 1,1697 збільшувало кількість несприятливих серцево-судинних подій на кінець першого року спостереження в 11,15 разів (95 % ДІ 1,33–93,50, p = 0,0048).

**Висновки.** ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка супроводжується порушенням функції тубулоінтерстицію, що підтверджено зростанням глюкозо-калієвого відношення, а збільшення ГКВ понад 1,1697 (чутливість – 88,9 %, специфічність – 60,8 %) асоціюється з підвищенням відношення шансів несприятливих серцево-судинних подій упродовж року в 11,15 разів (p = 0,0048).

**Ключові слова:**  
хронічна серцева  
недостатність  
зі збереженою  
фракцією викиду  
лівого шлуночка,  
ураження тубуло-  
інтерстицію,  
глюкозо-калієве  
відношення.

Запорізький  
медичний журнал.  
2025. Т. 27, № 1(148).  
С. 13-19

Chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) is highly prevalent worldwide. With the rapid progression of the aging population all over the world, the incidence of heart failure (HF) is increasing steadily [1]. HFpEF represents more than half of all HF hospitalizations. Effective treatment remains a significant unmet clinical need,

regardless of a clear diagnosis [2]. HFpEF is associated with high morbidity and mortality, leading to a poor clinical prognosis. However, risk stratification and clinical management of HFpEF continue to be challenging [3].

Studies have demonstrated a complex interaction between blood glucose and potassium in the human

body. Given the potential combined effects of these two variables, the glucose-potassium ratio (GPR) concept has been introduced [4].

Serum glucose and potassium are key biomarkers frequently utilized in clinical practice. Glucose, as the primary energy source for cells in the human body, is essential for maintaining cellular metabolism. Potassium ions, the most abundant cations within human cells, are integral to various physiological processes, including nerve conduction, cardiac rhythm, muscle contraction, and the assurance of normal renal functions [5].

Recently, the GPR has served as a novel biomarker in several studies, demonstrating its potential as an early indicator of central nervous system injuries, including aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), acute intracerebral hemorrhage, severe traumatic brain injury, and neuropsychiatric disorders following carbon monoxide poisoning. Additionally, a study has highlighted the prognostic value of GPR for predicting mortality in patients with ischemic stroke [5].

Although the GPR potentially integrates these chronic pathophysiological alterations, its prognostic value in chronic conditions, particularly in patients with HFpEF, remains unclear.

## Aim

To examine changes in the glucose-potassium ratio in patients with ischemic HFpEF and to determine its impact on the short-term (1 year) prognosis.

## Materials and methods

The study was performed at the clinical base of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University and at the Cardiology Department of the Municipal Non-Commercial Enterprise "City Hospital No. 6" of the Zaporizhzhia City Council, in accordance with the Good Clinical Practice standards and the Helsinki Declaration principles. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

Following informed consent, 57 patients with ischemic CHF, stage II A–B, NYHA FC II–IV, were enrolled in the study. Of them, 43.9 % (n = 25) were male and 56.1 % (n = 32) were female. Among the participants, 49.1 % (n = 28) had sinus rhythm, while 50.9 % (n = 29) had atrial fibrillation (AF). Patients with sinus rhythm and AF were comparable in terms of age ( $69.32 \pm 10.31$  years vs.  $69.59 \pm 8.45$  years,  $p = 0.968$ ), height ( $166.57 \pm 10.86$  cm vs.  $170.24 \pm 8.68$  cm,  $p = 0.167$ ), weight ( $83.64 \pm 17.73$  kg vs.  $86.93 \pm 19.92$  kg,  $p = 0.539$ ), BMI ( $24.99 \pm 4.39$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $25.40 \pm 5.08$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.774$ ), and body surface area ( $1.92 \pm 0.23$  m<sup>2</sup> vs.  $1.98 \pm 0.24$  m<sup>2</sup>,  $p = 0.296$ ).

Inclusion criteria: manifestation of subjective symptoms and objective signs of CHF (NYHA FC II–IV); objective evidence of left ventricular (LV) myocardial dysfunction in patients over 18 years; verification of ischemic CHF genesis (history of myocardial infarction and/or clinical symptoms of stable angina or ischemia signs based on ECG monitoring);

ECG evidence of prior myocardial infarction (MI); coronary artery atherosclerosis confirmed by CAG or MSCT; previous percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG); written informed consent from a patient.

Exclusion criteria: acute coronary syndrome (within the last 6 months); acute cerebrovascular accident (within the last 6 months); acute infectious diseases; decompensated diabetes mellitus; parenchymal kidney diseases; renal failure (GFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>); liver cirrhosis; oncological and oncohematological diseases; mental illnesses; patient refusal to participate in the study.

Ischemic CHF was diagnosed according to the 2021 Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure by the Ukrainian Cardiology Association and the Ukrainian Association of Heart Failure Specialists [6,7]. Doppler echocardiographic examination was conducted using an "Esaote MyLab Eight" device (Italy) with a standard method to determine baseline parameters [8], including end-diastolic and end-systolic dimensions of the left ventricle (LVEDD, cm; LVESD, cm), left ventricular ejection fraction (LVEF, %), relative wall thickness of the left ventricle (RWT), LV myocardial mass index (LVMI) according to the Penn Convention, left atrial volume index (LAVI, ml/m<sup>2</sup>), early diastolic filling velocity of the left ventricle (E, cm/s), early diastolic velocity of the medial and lateral walls of the mitral valve fibrous ring (E'med and E'lat, cm/s), and the E/e' ratio, which indicates the end-diastolic pressure in the left ventricle according to tissue Doppler (E/e' med) [9].

The HFpEF diagnosis was verified by the presence of the HFA-PEFF diagnostic algorithm criteria [10]. The HFA-PEFF diagnostic algorithm can be calculated even if not all parameters are obtained, which increases its practical value.

The serum GPR was calculated as the serum glucose level (mmol/L) divided by the serum potassium level (mmol/L).

Statistical analysis of the material was performed using the Statistica 13.0 software package (StatSoft Inc., USA), license number JPZ8041382130ARCN10-J and MedCalc.10.2.0.0. The normality of the distribution of quantitative characteristics was analyzed using the Shapiro–Wilk test. The parameters with a normal distribution were given as the arithmetic mean and standard deviation (M ± SD). The results with non-normal distribution were demonstrated by descriptive statistics as median, lower and upper quartiles – Me (Q25; Q75). The normal and non-normal distributed quantitative variables in the groups were compared by T-test or the Mann–Whitney test, respectively, after ascertaining the distribution normality. To determine the optimal point for the distribution of quantitative features (optimal ratio of sensitivity and specificity), ROC analysis with characteristic curve construction was used. Logistic regression analysis was performed to construct a univariate model. Odds ratios of adverse cardiovascular events were calculated during one year of observation. Adverse events were considered to be myocardial infarction, stroke, progressive angina, and progressive HF requiring hospitalization. Data were presented as odds ratios (ORs) and confidence intervals (95 % CIs). The differences were considered significant at a p-value <0.05.

**Table 1.** Structural-geometric and functional parameters of the heart in patients with ischemic HFpEF

Parameter, measurement units	HFpEF, n = 57	HFpEF with sinus rhythm, n = 28	HFpEF with atrial fibrillation, n = 29	p
Age, years	69.46 ± 9.33	69.32 ± 10.31	69.59 ± 8.45	0.968
Height, cm	168.44 ± 9.90	166.57 ± 10.86	170.24 ± 8.68	0.167
Weight, kg	85.32 ± 18.78	83.64 ± 17.73	86.93 ± 19.92	0.539
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.20 ± 4.72	24.99 ± 4.39	25.40 ± 5.08	0.774
BSA, m <sup>2</sup>	1.95 ± 0.23	1.92 ± 0.23	1.98 ± 0.24	0.296
LAd, cm	5.05 ± 0.69	4.81 ± 0.67	5.29 ± 0.64	0.015
LVEDD, cm	5.30 ± 0.74	5.47 ± 0.84	5.12 ± 0.60	0.129
LVESD, cm	3.38 ± 0.67	3.47 ± 0.78	3.30 ± 0.54	0.566
LVEF, %	65.26 ± 7.82	66.46 ± 7.64	64.10 ± 7.95	0.257
RWT, cm	0.42 ± 0.15	0.43 ± 0.18	0.42 ± 0.13	0.962
LVMI, g/m <sup>2</sup>	126.49 ± 40.71	129.86 ± 48.03	123.24 ± 32.67	0.743
PASP, mmHg	47.19 ± 11.39	44.18 ± 11.92	49.66 ± 10.50	0.145
E/e' med, c. u.	8.78 ± 5.41	8.11 ± 3.87	9.44 ± 6.57	0.534
E' med, cm/s	9.12 ± 3.41	7.61 ± 2.04	10.59 ± 3.84	0.001
E' lat, cm/s	11.79 ± 4.09	10.04 ± 3.44	13.41 ± 4.03	0.001
LAVI, ml/m <sup>2</sup>	47.23 ± 17.23	43.40 ± 6.96	50.42 ± 22.98	0.855
SBP, mmHg	149.61 ± 12.06	149.61 ± 13.75	149.62 ± 10.43	0.774
Potassium, mmol/l	4.37 ± 0.31	4.36 ± 0.35	4.38 ± 0.27	0.930
Sodium, mmol/l	143.77 ± 3.22	143.24 ± 2.95	144.28 ± 3.42	0.254
Blood glucose, mmol/l	5.08 ± 1.04	5.24 ± 1.20	4.92 ± 0.86	0.434
GPR	1.17 ± 0.25	1.21 ± 0.29	1.13 ± 0.20	0.350

## Results

Initially, the probability of HFpEF was assessed using the H<sub>F</sub>PEF score [11] in patients with ischemic CHF included in the study.

According to the assessment criteria, each patient was assigned 1 point for the presence of arterial or pulmonary hypertension, elevated end-diastolic pressure, age over 60 years, 2 points for obesity, and 3 points for AF. The sum of the points from 2 to 6 indicated an intermediate probability, up to 2 points – low, 6–9 points – high probability of HFpEF.

All the examined patients (n = 57) with CHF had arterial hypertension and used more than two antihypertensive drugs, 84 % (n = 48) were older than 60 years, in 14 % of cases (n = 8), obesity was documented (BMI over 30 kg/m<sup>2</sup>), systolic pressure in the pulmonary artery exceeded 35 mm Hg in 75 % (n = 43), and increased LV filling pressure (E/e' >9 conventional units) was in 100 % (n = 57). Persons with AF accounted for 51 % (n = 29) of all the examined.

Additionally, the diagnosis of HFpEF was confirmed based on the criteria outlined in the HFA-PEFF diagnostic algorithm [10], where the first stage (pretest) (P) should be performed for any patient with symptoms and/or signs compatible with the diagnosis of HF. Dyspnea on exertion (New York Heart Association class II or III) is very sensitive for the CHF diagnosis. Patients with HFpEF often report reduced physical activity and fatigue, disproportionate to cardiac abnormalities at rest.

Risk factors and comorbid conditions consistent with HFpEF in a symptomatic patient include older age (≥70 years for men and women), overweight / obesity, metabolic syndrome / diabetes mellitus, insufficient physical activity / detraining, arterial hypertension, AF. According to the diagnostic algorithm, if HFpEF is suspected after the first stage (P), a more detailed evaluation can confirm or rule out this diagnosis – it is the second stage, or echocardiographic (E).

The second stage (E) requires a comprehensive echocardiography and is usually performed by a cardiologist. Measurements involve early diastolic mitral annulus velocity (e'), LV filling pressure estimated by E/e', left atrial volume index, LV mass index, relative LV wall thickness, tricuspid regurgitation velocity, and global longitudinal LV systolic strain estimated by speckle-tracking echocardiography.

The score combines a number of functional, morphological and biomarker parameters, either of which is assigned 1 point (for minor criteria) or 2 points (for major criteria). A score of ≥5 points means proven HFpEF; ≤1 point makes the diagnosis of HFpEF unlikely. An intermediate score (2–4 points) means diagnostic uncertainty, that is functional testing (F1) with echocardiographic or invasive hemodynamic stress tests are recommended at the third stage. The HFA-PEFF diagnostic algorithm remains applicable even in the absence of certain parameters, which enhances its practical utility.

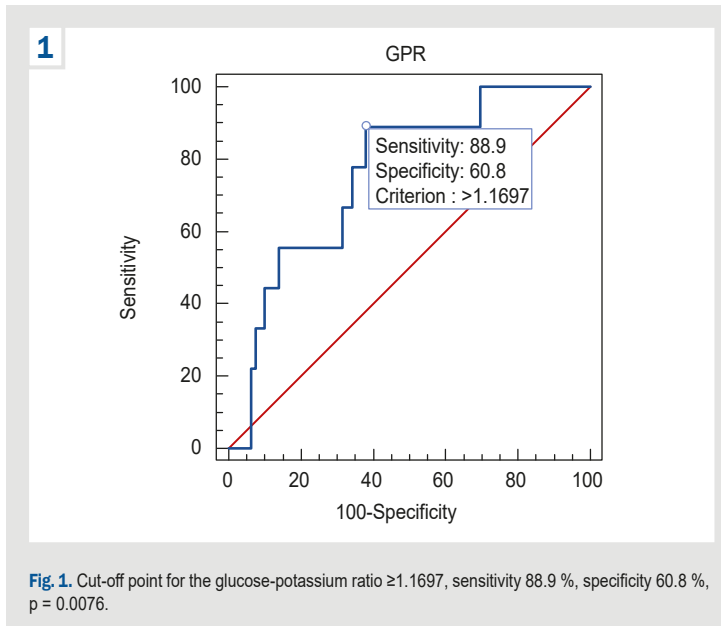
At the first stage, the primary symptoms of CHF were assessed, including dyspnea during physical exertion (functional classes II to IV according to the NYHA classification), reduced tolerance to physical activity, decreased physical capacity, and fatigue disproportionate to the degree of cardiac dysfunction at rest. Among the risk factors and comorbidities typical of HF, 100 % of the examined subjects had hypertension, with a mean BMI of 25.20 ± 4.72 kg/m<sup>2</sup>. Also, AF was present in 51 % (n = 29) of patients, and the mean age of the cohort was 69.46 ± 9.33 years.

At the second (E) stage, an echocardiographic assessment was performed to verify the diagnosis of HFpEF. Table 1 presents changes in the structural, geometric, and functional parameters of the heart in patients with ischemic HFpEF.

Assessment of major echocardiographic functional parameters (with a weight of 2 points) in the examined patients has revealed a decrease in early diastolic velocity of the medial (e' med) in 25 % (n = 14), lateral wall of the

**Table 2.** Univariate prediction models of adverse cardiovascular events during the first year of follow-up for serum glucose, potassium, and glucose-potassium ratio

Variable	Odds Ratio	95 % CI	p
Potassium	0.5561	0.0655–4.7221	0.5908
Glucose	1.5809	0.9852–2.5370	0.05769
GPR	11.1515	1.3299–93.5046	0.02623

**Fig. 1.** Cut-off point for the glucose-potassium ratio  $\geq 1.1697$ , sensitivity 88.9 %, specificity 60.8 %,  $p = 0.0076$ .

mitral annulus (e'lat) – in 37 % ( $n = 21$ ), an increase in the mean E/e' index  $>15$  standard units – in 51 % ( $n = 29$ ), indicating an increase in end-diastolic pressure in the LV. An increase in systolic pressure in the pulmonary artery over 35 mmHg has been detected in 75 % ( $n = 43$ ) of the examined patients. A decrease in global longitudinal systolic strain of the LV (according to longitudinal global strain  $\leq 16$  %) has been detected in 100 % ( $n = 57$ ) of the examined patients. The last indicator belongs to small functional criteria and is rated at 1 point.

Major echocardiographic morphological criteria with a weight of 2 points include an increase in the left atrial volume index of more than 34 ml/m<sup>2</sup>. This sign has been diagnosed in all 100 % ( $n = 57$ ) of the examined patients. The second major morphological criterion is an increase in the LVMI of  $\geq 149$  g/m<sup>2</sup> for men (according to the Penn convention formula), that has been documented in 12 % ( $n = 7$ ) of the examined patients, and  $\geq 122$  g/m<sup>2</sup> for women – in 25 % ( $n = 14$ ) of the corresponding sex patients.

The minor morphological criterion of 1 point includes an increase in the LVMI (according to the Penn convention formula) of  $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> for men, and  $\geq 95$  g/m<sup>2</sup> for women. LVMI indicators that met the minor morphological criterion were in 32 % ( $n = 18$ ) of men and 39 % ( $n = 22$ ) of women.

Therefore, counting the point number of major and minor criteria has generated a sum of 5 points for each patient involved in the study to confirm the presence of HFpEF in them.

In order to determine the cut-off value of the GPR for this patient population, ROC analysis was performed.

According to its results, the GPR cut-off point has been found to be  $\geq 1.1697$ . The area under the curve 0.758;

standard error 0.0966; 95 % CI 0.655–0.843; z statistic 2.671;  $p = 0.0076$ .

According to the univariate regression model, an increase in the GPR above 1.1697 increased the number of adverse cardiovascular events by 11.15 times (95 % CI 1.33–93.50,  $p = 0.0048$ ) during the 1st year of follow-up. However, when testing the hypothesis, univariate models of the glucose ( $p = 0.0576$ ) and potassium ( $p = 0.5908$ ) influence in patients with HFpEF have not proven their own prognostic value, which is shown in Table 2.

Therefore, the GPR may be a marker of functional tubulointerstitial disorders in patients with HFpEF. An increased GPR index is associated with a higher odds ratio for adverse cardiovascular events during the one-year follow-up in HFpEF patients.

## Discussion

HFpEF is a leading cause of morbidity and mortality without specific symptoms in patients with cardiovascular diseases [12]. Previously, the probability of HFpEF was calculated using the H<sub>2</sub>FPEF scale [11]. According to the evaluation criteria, each patient was assigned 1 point for the presence of arterial or pulmonary hypertension, elevated end-diastolic pressure, age over 60 years, 2 points for obesity, and 3 points for AF. The sum of points from 2 to 6 indicated an intermediate, up to 2 points – low, 6–9 points – high probability of CHF. However, this system had its drawbacks, and in 2019 a new algorithm for verifying HFpEF was proposed, which is still valid [10].

In accordance with the recommendations of the European Society of Cardiology, the serum level of NTproBNP is a generally accepted marker of HF. However, a normal NTproBNP level does not rule out the HF presence. Therefore, the calculation of points based on the functional and morphological parameters of echocardiography is an alternative method of HFpEF verification. In our study, all the examined patients had a sum of 5 points on the HFA-PEFF diagnostic algorithm scale, that has reliably confirmed HFpEF.

Patients with AF were more likely to develop HFpEF than those with sinus rhythm. Furthermore, the risk of an unfavorable prognosis was higher for patients with AF. Therefore, to consider the impact of AF on outcomes, we have purposely formed an observation group with AF occurrence in half of the patients. This approach enabled us to adjust the prognostic model for age, sex, and heart rhythm. These factors have not affected the model statistical performance.

According to German sonologists [13], the early diastolic velocity of the mitral annulus, E', is the most feasible, reproducible, and prognostically relevant of the tissue Doppler parameters. However, no specific cut-off values for E' have been given for patients with AF. For this parameter, it would be appropriate to analyze either the septal (medial) early diastolic velocity E', lateral early diastolic velocity E', or a mean value of both.

These parameters were also monitored in our study. We have obtained a significant difference in HFpEF group between patients with sinus rhythm and AF, represented by parameters of early diastolic velocity of the medial (e'med) –  $7.61 \pm 2.04$  cm/s vs.  $10.59 \pm 3.84$  cm/s,



$p = 0.001$ , respectively, and lateral wall of the mitral annulus ( $e'_{lat}$ ) –  $10.04 \pm 3.44$  cm/s vs.  $13.41 \pm 4.03$  cm/s,  $p = 0.001$ , respectively. This, in turn, is supported by a study of E. Fukuhara et al., proving that patients with asymptomatic AF showed a lower  $E/e'$  ratio, due to higher early diastolic velocity of the medial and lateral walls of the mitral annulus, in contrast to the group of patients with sinus rhythm [14].

Serum glucose and potassium are crucial circulating biomarkers for prognosis. Hyperglycemia is a recognized risk factor for CHF and is associated with a higher rate of hospitalizations [15]. Both postprandial and fasting glucose levels have been linked to the CHF incidence. A meta-analysis [16] has revealed that fasting blood glucose levels were correlated with an elevated risk of stroke in the general population. In addition, the GPR upon hospitalization may serve as a promising predictor of short-term outcomes in patients with ischemic stroke [5].

The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) trial has demonstrated that diabetes was an independent risk factor for mortality in HF patients. The cardiovascular mortality conferred by diabetes was significantly higher in patients with HFpEF compared to patients with HFrEF. HFpEF patients with diabetes also had a higher risk of hospitalization and a trend towards a higher ventricular hypertrophy and fibrosis [17].

In the study of F. R. Khan et al., it has been shown that the association between GPR and poor endpoints was also significant in patients without diabetes in this study. Stress hyperglycemia was common in non-diabetic acute HF patients. Moreover, patients with stress hyperglycemia were associated with worse clinical outcomes than those with proven diabetes. Consequently, the predictive value of GPR for outcomes was stronger in the patient population without diabetes, where the confounding effect of diabetes was absent. It has been shown that special attention should also be paid to an elevated serum glucose levels in non-diabetic patients [18].

In our study, the mean blood glucose value was  $5.08 \pm 1.04$  mmol, confirming the hypothesis of the study by F. R. Khan et al. about a leading diagnostic role of GPR in the patient population even without diagnosed diabetes [18].

A study by Y. Chen et al. has shown that serum GPR was closely related to the prognosis of cerebrovascular diseases. A high GPR was an independent risk factor for in-hospital mortality in patients with acute type A aortic dissection and acute chest trauma [4].

The GPR has proved to be a more comprehensive index with better predictive value compared to serum glucose or serum potassium levels alone, in cases of acute methylxanthine intoxication and blunt abdominal trauma [19]. It has been recognized as the best predictor of life-threatening cardiovascular and neurological complications among methylxanthine users (HR = 2.92; 95 % CI = 2.02–4.23). With an excellent area under the curve (0.906) and a cutoff value of 2.44, that ratio could correctly classify patients based on their prognostic risk of life-threatening events with 73 % accuracy (sensitivity 88 % and specificity 70 %) [19].

In our study, the cut-off point for GPR was 1.1697 (sensitivity 88.9 %, specificity 60.8 %). Exceeding this

cut-off level significantly increased the number of adverse cardiovascular events at the end of the 1st year of follow-up ( $p = 0.0048$ ).

Another study [3] has revealed a U-shaped relationship between serum glucose levels and cardiovascular mortality in acute HF patients. Meanwhile, a linear relationship has been reported between serum potassium and ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and all-cause mortality in the general cohort. In a study by L. Shan et al. [3], a total of 1749 patients with HFpEF were included. The mean GFR values were  $1.7 \pm 0.8$  for men and  $1.6 \pm 0.8$  for women with significant sex-specific differences. The cut-off point for the GPR was 1.1697 in our study, being identical to the study by L. Shan et al.

During follow-up, 514 (29.4 %) patients have reached the primary endpoint. In univariate Cox regression analysis, patients with higher levels of GPR have demonstrated a significantly increased risk of a primary cumulative endpoint (HR 1.35; 95 % CI = 1.07–1.70,  $p = 0.012$ ) and hospitalization for HF (HR 1.57; 95 % CI = 1.20–2.05,  $p = 0.001$ ). In multivariate Cox regression analysis, the results also have shown an independent association between the GPR and the risk of the primary cumulative endpoint ( $p = 0.001$ ). The curve has demonstrated a J-shaped trend between the GPR and the primary endpoint (non-linear,  $p = 0.002$ ) [3].

This finding suggests that clinicians should consider monitoring glucose and potassium levels in combination rather than alone. Notably, the GPR has demonstrated a J-shaped association with the primary outcome. An extremely low level of GPR was affected by hyperkalemia and hypoglycemia, which could increase the mortality risk [20].

Dyskalemia (including both hypokalemia and hyperkalemia) is a prevalent comorbidity in HF. While dyskalemia is generally associated with poor prognosis, the distinct prognostic impacts of hypo- and hyperkalemia have not yet been fully understood [21]. The concurrent presence of hypokalemia and hyperglycemia often indicates disrupted metabolic homeostasis and chronic inflammatory states, both of which are well-established prognostic factors in CHF [22].

The GPR has clinical significance in the prognostic assessment of patients hospitalized in the intensive care unit with such diagnoses as acute coronary syndrome, acute decompensated HF, and life-threatening cardiac arrhythmias that activate the body's stress response. Thus, a study [23] examined correlations between the serum GPR and mortality in patients hospitalized in the intensive care unit. The results have shown a significant association between the serum GPR and in-hospital mortality among intensive care unit patients. Therefore, the GPR has the potential to be a simple and rapid prognostic parameter of in-hospital mortality in cardiovascular intensive care units.

Our evidence suggests that the GPR may be a convenient and reliable biomarker of adverse cardiovascular events in patients with HFpEF and serve as a risk stratification criterion.

Our study has demonstrated the predictive value of the GPR. According to the univariate regression model, an increase in the GPR above 1.1697 was associated



with an 11.15-fold increase in the incidence of adverse cardiovascular events during the one-year follow-up (95 % CI 1.33–93.50,  $p = 0.0048$ ).

## Conclusions

1. Chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction is associated with tubulointerstitial dysfunction, as reflected by an increase in the serum glucose-potassium ratio.

2. The glucose-potassium ratio has demonstrated its significance as an accessible and reliable biomarker in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction.

3. ROC analysis has indicated the cut-off value of the glucose-potassium ratio of 1.1697 in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction (sensitivity 88.9 %, specificity 60.8 %,  $p = 0.0076$ ).

4. In patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction, exceeding this cut-off value is associated with an 11.15-fold increase in the odds ratio for adverse cardiovascular events during the one-year follow-up ( $p = 0.0048$ ).

**Prospects for further research** are to study the influence of kidney tubulo-interstitial dysfunction markers, the GFR and a decreased serum sodium level, on the early cumulative endpoints in HFpEF patients.

## Funding

The work is a fragment of the initiative departmental research project: "Diagnosis, treatment and prognosis of the course of arterial hypertension against the additional cardiovascular risk factors (dysmetabolic syndrome, cerebrovascular accident)", state registration No. 0123U100222 (2022–2027).

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 20.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 08.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 16.01.2025

## Information about the authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9865-4325

Lysenko V. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-7502-0127

## Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Лисенко В. А., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

## References

- Nishihara T, Tokitsu T, Sueta D, Takae M, Oike F, Fujisue K, et al. Serum Potassium and Cardiovascular Events in Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Patients. *Am J Hypertens.* 2018;31(10):1098-105. doi: 10.1093/ajh/hpy101
- Hoek AG, Dal Canto E, Wenker E, Bindraban N, Handoko ML, Elders PJ, et al. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise. *Diabetologia.* 2024;67(4):574-601. doi: 10.1007/s00125-023-06068-2
- Shan L, Zheng K, Dai W, Hao P, Wang Y. J-shaped association between serum glucose potassium ratio and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction with stronger predictive value in non-diabetic patients. *Sci Rep.* 2024;14(1):29965. doi: 10.1038/s41598-024-81289-y
- Chen Y, Peng Y, Zhang X, Liao X, Lin J, Chen L, et al. The blood glucose-potassium ratio at admission predicts in-hospital mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Sci Rep.* 2023;13(1):15707. doi: 10.1038/s41598-023-42827-2
- Lu Y, Ma X, Zhou X, Wang Y. The association between serum glucose to potassium ratio on admission and short-term mortality in ischemic stroke patients. *Sci Rep.* 2022;12(1):8233. doi: 10.1038/s41598-022-12393-0
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(15):1551. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.002
- Voronkov LH, Amosova KM, Dziak HV, Zharinov OY, Kovalenko VM, Korkushko OV, et al. Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany.* 2017;1(Suppl 1):1-66. Ukrainian.
- Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(4):412. doi: 10.1093/ehjci/jev041. Erratum for: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014
- Orso D, Sabbadin M, Bacchetti G, Simeoni G, Bove T. Correlation Between Tissue Doppler Imaging Method (E/e') and Invasive Measurements of Left Ventricular Filling Pressures: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2024;38(12):3200-14. doi: 10.1053/j.jvca.2024.08.014
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):391-412. doi: 10.1002/ehfj.1741
- Reddy YN, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
- Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1835-78. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.393
- Hagendorff A, Stöbe S, Helfen A, Knebel F, Altioek E, Beckmann S, et al. Echocardiographic assessment of atrial, ventricular, and valvular function in patients with atrial fibrillation—an expert proposal by the german working group of cardiovascular ultrasound. *Clin Res Cardiol.* 2025;114(1):4-24. doi: 10.1007/s00392-024-02491-6
- Fukuhara E, Mine T, Kishima H, Kitagaki R, Ishihara M. Increase in heart rate-dependent left atrial pressure is associated with symptoms in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022;33(5):855-63. doi: 10.1111/jce.15411
- Oesterle A, Buzkova P, Pellegrini CN, Hirsch C, Tracy RP, Siscovick DS, et al. Fasting and Post-Load Glucose and Non-Esterified Fatty Acids and Risk of Heart Failure and Its Subtypes in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023;78(7):1164-71. doi: 10.1093/gerona/glac229
- Shi H, Ge Y, Wang H, Zhang Y, Teng W, Tian L. Fasting blood glucose and risk of Stroke: A Dose-Response meta-analysis. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3296-304. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.054
- Lejeune S, Roy C, Slimani A, Pasquet A, Vancaeraynest D, Vanoverschelde JL, et al. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):48. doi: 10.1186/s12933-021-01242-5
- Khan FR, Nawaz T, Sajjad W, Ali H, Hussain S, Amin M. Shifting the Paradigm: How Stress Hyperglycemia Alters the Landscape of Heart Failure Management. *Cureus.* 2024;16(5):e59659. doi: 10.7759/cureus.59659

19. Sharif AF, Kasemy ZA, Mabrouk HA, Shoeib O, Fayed MM. Could the serum glucose/potassium ratio offer an early reliable predictor of life-threatening events in acute methylxanthine intoxication? *Toxicol Res (Camb)*. 2023;12(2):310-20. doi: [10.1093/toxres/tfad023](https://doi.org/10.1093/toxres/tfad023)
20. Djupsjö C, Kuhl J, Andersson T, Lundbäck M, Holzmann MJ, Nyström T. Admission glucose as a prognostic marker for all-cause mortality and cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 6;21(1):258. doi: [10.1186/s12933-022-01699-y](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01699-y). Erratum in: *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):292. doi: [10.1186/s12933-022-01721-3](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01721-3)
21. Miura Y, Higuchi S, Kohno T, Shiraishi Y, Kitamura M, Nagatomo Y, et al. Association of Potassium Level at Discharge with Long-Term Mortality in Hospitalized Patients with Heart Failure. *J Clin Med*. 2022;11(24):7358. doi: [10.3390/jcm11247358](https://doi.org/10.3390/jcm11247358)
22. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3587. doi: [10.3390/ijms23073587](https://doi.org/10.3390/ijms23073587)
23. Demir FA, Ersoy İ, Yılmaz AŞ, Taylan G, Kaya EE, Aydın E, et al. Serum glucose-potassium ratio predicts inhospital mortality in patients admitted to coronary care unit. *Rev Assoc Med Bras. (1992)*. 2024;70(10):e20240508. doi: [10.1590/1806-9282.20240508](https://doi.org/10.1590/1806-9282.20240508)

# Вивчення асоціативних взаємозв'язків дисфункції лівого шлуночка з розвитком серцевої недостатності в пацієнтів із гострим коронарним синдромом і клінічною маніфестацією COVID-19

Д. В. Бондарець<sup>ID</sup>\*B,C,D, К. В. Руденко<sup>ID</sup>A,E,F

Державна установа «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

черезшкірні втручання, аортокоронарне шунтування, вірус SARS-CoV-2, фракція викиду лівого шлуночка, серцева недостатність.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 20-24

## \*E-mail:

dmitry.bondarets94@gmail.com

**Мета роботи** – встановити асоціативні взаємозв'язки дисфункції лівого шлуночка та розвитку серцевої недостатності в пацієнтів із гострим коронарним синдромом і COVID-19.

**Матеріали і методи.** До дослідження залучили пацієнтів із гострим коронарним синдромом і маніфестацією COVID-19 (n = 100). Матеріал для аналізу – дані ехокардіографії та коронарографії. Учасникам дослідження здійснили реваскуляризацію міокарда.

**Результати.** Встановили, що фракція викиду до реперфузії вища на 2,4 % в основній групі (p ≥ 0,05), а після реперфузії вона в середньому зросла на 1,2 % (p ≥ 0,05). У групі порівняння середнє значення фракції викиду до та після реперфузії не змінилося. Порівняльний аналіз фракції викиду після реперфузії показав, що в середньому вона збільшилася на 52,0 % в основній групі та на 48,0 % у групі порівняння. Ці дані підтверджують ефективність лікування. Коефіцієнт OR вказував на зниження ризику серцевої недостатності в 0,85 раза в групі порівняння (OR = 0,85; 95 % CI: 0,36–2,01, p = 0,8). Встановлено, що у пацієнтів, у яких фракція викиду не змінилася після реперфузії, ризик серцевої недостатності зменшився в 0,78 раза у пацієнтів із групи порівняння (OR = 0,78; 95 % CI: 0,26–2,31, p = 0,8). У хворих, у котрих фракція викиду зменшилася, встановлено, що ризик серцевої недостатності збільшений у 1,47 раза у групі порівняння (OR = 1,47; 95 % CI: 0,57–3,79, p = 0,5).

**Висновки.** Визначені коефіцієнти OR показали асоціативні зв'язки зниження ризику серцевої недостатності в групі порівняння з односудинними (OR = 0,67; 95 % CI: 0,06–7,31, p = 0,5), двосудинними (OR = 0,40; 95 % CI: 0,01–10,17, p = 0,5) та багатосудинними (OR = 0,79; 95 % CI: 0,26–2,38, p = 0,8) ураженнями коронарних артерій при ефективній реперфузії. Встановлено асоціативні зв'язки підвищеного ризику серцевої недостатності при односудинних (OR = 4,67; 95 % CI: 0,29–90,01, p = 0,4) і багатосудинних (OR = 3,29; 95 % CI: 0,74–16,66, p = 0,01;  $\chi^2 = 5,71$ ) ураженнях коронарних артерій при неефективній реваскуляризації.

## Keywords:

percutaneous interventions, coronary artery bypass grafting, SARS-CoV-2 virus, left ventricular ejection fraction, heart failure.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(1):20-24

## Studying associative relations between left ventricular dysfunction and heart failure development in patients with acute coronary syndrome and clinical manifestation of COVID-19

D. V. Bondarets, K. V. Rudenko

**The aim of the work:** to determine associative relations between left ventricular dysfunction and heart failure development in patients with acute coronary syndrome and COVID-19.

**Materials and methods.** Patients with acute coronary syndrome and manifestation of COVID-19 were included in the study (n = 100). The material for the analysis was the data of echocardiography and coronary angiography. The study participants underwent myocardial revascularization.

**Results.** It has been found that ejection fraction before reperfusion was 2.4 % higher in the main group (p ≥ 0.05), and it was increased by an average of 1.2 % (p ≥ 0.05) after reperfusion. In the comparison group, the mean value of ejection fraction did not differ before and after reperfusion. A comparative analysis of ejection fraction after reperfusion has shown its increase by an average of 52.0 % in the main group and by 48.0 % in the comparison group, indicating the treatment effectiveness. The determined OR coefficients have indicated a 0.85-fold reduced heart failure risk in the comparison group (OR = 0.85; 95 % CI: 0.36–2.01, p = 0.8). A 0.78 times decreased heart failure risk has been revealed in patients with unchanged ejection fraction after reperfusion in the comparison group (OR = 0.78; 95 % CI: 0.26–2.31, p = 0.8), while it has been shown to be 1.47 times higher in those with decreased ejection fraction (OR = 1.47; 95 % CI: 0.57–3.79, p = 0.5).

**Conclusions.** The determined OR coefficients have demonstrated associative relations between a reduction in the heart failure risk in single-vessel (OR = 0.67; 95 % CI: 0.06–7.31, p = 0.5), two-vessel (OR = 0.40; 95 % CI: 0.01–10.17, p = 0.5) and multivessel (OR = 0.79; 95 % CI: 0.26–2.38, p = 0.8) coronary artery lesions after effective reperfusion in the comparison group. Associative relations between increased risk of heart failure have been established in single-vessel (OR = 4.67; 95 % CI: 0.29–90.01, p = 0.4) and multivessel (OR = 3.29; 95 % CI: 0.74–16.66, p = 0.01;  $\chi^2 = 5.71$ ) coronary artery lesions after ineffective revascularization.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) – інфекційне, надзвичайно контагіозне вірусне захворювання, що спричиняється вірусом SARS-CoV-2. COVID-19 уражає передусім легені і потенційно може призвести до гострого респіраторного дистрес-синдрому [1]. Під час інфекції, що спричинена вірусом SARS-CoV-2, визначають виникнення цитокінового шторму, який зумовлений сильною імунною відповіддю на вірусну інвазію та часто впливає на серце і судини. Окрім власне гострого запалення, з вірусною інфекцією SARS-CoV-2 пов'язують і стан гіперкоагуляції, що, безперечно, пов'язаний зі збільшенням частоти виникнення тромбоемболії легеневої артерії та інфаркту міокарда (ІМ) [2].

Вважають, що повітряно-крапельний шлях – основний для передачі вірусу SARS-CoV-2. Рецептор-зв'язувальний домен поверхневого білка вірусу SARS-CoV-2 опосередковує взаємодію з ангіотензинперетворювальним ферментом 2 (ACE2). Після активації трансмембранною протеазою серину 2 (TMPRSS2), яка експресована в альвеолярних клітинах типу II, відбувається злиття вірусної та клітинної мембран, що забезпечує проникнення вірусу в клітину господаря [3]. Описано локалізацію ACE2 в міокарді, що свідчить про можливе пряме інфікування серця вірусом SARS-CoV-2.

Цитокіновий шторм може виникати у пацієнтів із тяжкими формами COVID-19, що спричиняє пряму міокардіальну токсичність та/або ішемію міокарда через кисневий дисбаланс міокарда [1,4]. Інвазія вірусу SARS-CoV-2 призводить до ендотеліальної дисфункції та дисрегуляції імунної системи, спричиняє запальний і гіперкоагуляційний стан, який впливає на мікро- і макроциркуляторне русло. Це зумовлює виникнення тромбоемболічних подій, серцево-судинних симптомів, порушення жорсткості артерій, цереброваскулярних ускладнень тощо [5].

Особливий інтерес викликають запальні біомаркери коагуляції, що циркулюють і безпосередньо пов'язані зі згортанням крові, зокрема йдеться про на фібрин(оген), D-димер, P-селектин і фактор Віллебранда [6]. У багатьох дослідженнях повідомляли, що підвищені рівні D-димеру в пацієнтів із COVID-19 мають прогностичне значення для лікування, особливо у госпіталізованих хворих [7].

Пацієнти з COVID-19 і серцево-судинними факторами ризику, як-от гіпертонією, гіперліпідемією та цукровим діабетом, мають вищий ризик виникнення ІМ з елевацією сегмента ST – STEMI. Своєчасне первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) залишається стандартом лікування STEMI і має бути виконане протягом 90 хвилин після госпіталізації [8].

Стан гіпоксемії, характерний для клінічного перебігу COVID-19, може зумовити дисбаланс між надходженням і потребою в кисні та призвести до виникнення гострого коронарного синдрому (ГКС) [9].

Хвороби системи кровообігу є найпоширенішою групою неінфекційних захворювань, тому в разі інфікування вірусом SARS-CoV-2 багато таких патологій стають декомпенсованими та зумовлюють необхідність ургентної допомоги. Вірус SARS-CoV-2 збільшує частку запальних макрофагів у серці, що безпосередньо призводить до його пошкодження. Встановили, що частота пошкоджень міокарда корелює з тяжкістю перебігу

COVID-19. Так, у пацієнтів із тяжким перебігом і в осіб із супутніми хворобами системи кровообігу частота ускладнень зростає до 41 % [10,11].

Дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ) та розвиток серцевої недостатності (СН) часто діагностують у хворих на COVID-19; ці стани підвищують смертність. Щоб уникнути затримки діагностики й адекватно адаптувати терапевтичний підхід, необхідне оцінювання серцевої діяльності, що передбачає визначення рівня тропоніну, моніторинг ехокардіографії та коронарографії.

## Мета роботи

Встановити асоціативні взаємозв'язки дисфункції лівого шлуночка та розвитку серцевої недостатності в пацієнтів із гострим коронарним синдромом і COVID-19.

## Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучили хворих із ГКС, яким на базі Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» здійснили ЧКВ (n = 100). Середній вік учасників становив  $63,5 \pm 4,8$  року. Відповідно до дизайну дослідження, учасників поділили на групи: основна (n = 50) – хворі з ГКС і COVID-19 (COVID-19 підтверджено в стаціонарі), порівняння (n = 50) – хворі з ГКС без COVID-19.

Під час дослідження проаналізували дані з історій хвороб, зокрема показники клініко-лабораторних обстежень, протоколів медичної візуалізації (ехокардіографії та коронарографії), ЧКВ та аортокоронарного шунтування. Усім учасникам дослідження на базі відділу рентгенхірургічних методів діагностики та лікування захворювань серця і судин ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» виконано ЧКВ, з-поміж них 22 хворим виконано аортокоронарне шунтування на серці, що працює, через виникнення ускладнень. За методиками ЧКВ, у 39,7 % випадків виконано біфуркаційні стентування, у 60,3 % – прямі стентування. Серед випадків біфуркаційних стентувань переважала одностентована методика «Provisional», що застосована у 48,4 % випадків біфуркаційних уражень, двостентові методики «TAP» (29,0 %) та «Culotte» (22,6 %) використані з майже однаковою частотою.

ЧКВ і коронарографію виконали на ангиографі «Axiom Artis» (Siemens), що обладнаний програмним забезпеченням для кількісного оцінювання ступеня звуження коронарних артерій (КА), за даними коронарографії (Quantative Coronary Analysis (QCA), «SynqoX» Workspace Software). За даними коронарографії виконали також кількісний аналіз уражень КА. У результаті встановили, що одностудинні та двостудинні ураження КА достовірно переважали в основній групі ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 21,10$ ;  $p = 0,03$ ,  $\chi^2 = 4,73$  відповідно), а багатостудинні ураження КА вірогідно переважали в групі порівняння ( $p = 0,0001$ ,  $\chi^2 = 129,29$ ).

Дослідження виконано з дотриманням основних етичних принципів здійснення наукових медичних досліджень за участю людини. Пацієнти брали участь у дослідженні за власним бажанням, про що свідчить їхній особистий підпис в інформованій згоді. Кожного хворого



**Таблиця 1.** Порівняльний аналіз ехокардіографічних показників, що характеризують скоротливу здатність міокарда в пацієнтів із ГКС і COVID-19,  $M \pm m$  ( $n = 100$ )

Показник	Основна група, $n = 50$ , $M \pm m$	Група порівняння, $n = 50$ , $M \pm m$	$p$ , $\chi^2$
ФВ ЛШ до реперфузії	50,4 $\pm$ 7,1	48,0 $\pm$ 7,1	$\geq 0,05$
ФВ ЛШ після реперфузії	51,2 $\pm$ 7,1	48,0 $\pm$ 7,1	$\geq 0,05$
КДО до реперфузії	139,0 $\pm$ 8,8	141,0 $\pm$ 9,1	$\geq 0,05$
КСО до реперфузії	74,0 $\pm$ 6,2	73,0 $\pm$ 6,3	$\geq 0,05$

**Таблиця 2.** Порівняльний аналіз значень ФВ ЛШ залежно від ефективності реперфузії,  $n = 100$

Зміна ФВ ЛШ після реперфузії	Основна група, $n = 50$	Група порівняння, $n = 50$	OR, RR, $p$ , $\chi^2$
ФВ ЛШ $\uparrow$ , $n$ (%)	26 (52,0)	24 (48,0)	OR = 0,85; 95 % CI: 0,36–2,01 RR = 0,92; 95 % CI: 0,62–1,37 $p = 0,8$
ФВ ЛШ без змін, $n$ (%)	11 (22,0)	9 (18,0)	OR = 0,78; 95 % CI: 0,26–2,31 RR = 0,82; 95 % CI: 0,37–1,80 $p = 0,8$
ФВ ЛШ $\downarrow$ , $n$ (%)	13 (26,0)	17 (34,0)	OR = 1,47; 95 % CI: 0,57–3,79 RR = 1,31; 95 % CI: 0,71–2,40 $p = 0,5$

**Таблиця 3.** Аналіз взаємозв'язку кількості уражень КА, за даними ангіографії та ФВ ЛШ,  $n = 100$

Показник, $n$ (%)	Основна група, $n = 50$	Група порівняння, $n = 50$	OR, RR, $p$ , $\chi^2$
Односудинні ураження КА	16 (32,0)	5 (10,0)	$p = 0,0001$ , $\chi^2 = 21,10$
ФВ ЛШ $\uparrow$ після реперфузії	8 (50,0)	3 (60,0)	OR = 0,67; 95 % CI: 0,06–7,31 RR = 0,83; 95 % CI: 0,35–1,98 $p = 0,5$
ФВ ЛШ без змін після реперфузії	6 (37,5)	–	OR = не визначаються; RR = не визначаються; $p = 0,2$
ФВ ЛШ $\downarrow$ після реперфузії	2 (12,5)	2 (40,0)	OR = 4,67; 95 % CI: 0,29–90,01 RR = 3,20; 95 % CI: 0,59–17,22 $p = 0,4$
Двосудинні ураження КА	9 (18,0)	3 (6,0)	$p = 0,03$ , $\chi^2 = 4,73$
ФВ ЛШ $\uparrow$ після реперфузії	4 (44,4)	2 (66,7)	OR = 0,40; 95 % CI: 0,01–10,17 RR = 0,67; 95 % CI: 0,23–1,97 $p = 0,5$
ФВ ЛШ без змін після реперфузії	3 (33,4)	1 (33,3)	OR = 1,0; 95 % CI: 0,03–42,59 RR = 1,0; 95 % CI: 0,16–6,35 $p = 0,4$
ФВ ЛШ $\downarrow$ після реперфузії	2 (22,2)	–	OR = не визначаються; RR = не визначаються; $p = 0,9$
Багатосудинні ураження КА	25 (50,0)	42 (84,0)	$p = 0,0001$ , $\chi^2 = 129,29$
ФВ ЛШ $\uparrow$ після реперфузії	14 (56,0)	21 (50,0)	OR = 0,79; 95 % CI: 0,26–2,38 RR = 0,89; 95 % CI: 0,56–1,42 $p = 0,8$
ФВ ЛШ без змін після реперфузії	8 (32,0)	8 (19,0)	OR = 0,50; 95 % CI: 0,14–0,50 RR = 0,60; 95 % CI: 0,26–1,39 $p = 0,3$
ФВ ЛШ $\downarrow$ після реперфузії	3 (12,0)	13 (31,0)	OR = 3,29; 95 % CI: 0,74–16,66 RR = 2,58; 95 % CI: 0,81–8,18 $p = 0,01$ , $\chi^2 = 5,71$

особисто поінформували щодо обов'язків і прав, а також повідомили про можливість завершити дослідження в будь-який момент, без будь-яких наслідків і пояснення причин дій.

Статистичний аналіз достовірності відмінностей виконали між групами дослідження при рівні значущості 0,05, використовуючи критерій  $\chi^2$  з поправкою Єйтса.

Застосували метод оцінювання відношення шансів (Odd Ratio – OR) та відносного ризику (relative risk – RR). Статистично результати дослідження опрацювали на комп'ютері Macbook Pro (Apple, США), використовуючи статистичний пакет SPSS Statistics (IBM, США) версія 26.0. Для первинної підготовки таблиць і проміжних обчислень використано пакет Microsoft Excel for Mac 2019.

## Результати

За даними ехокардіографії вивчили показники, що характеризують скоротливу здатність ЛШ: фракцію викиду (ФВ) ЛШ до оперативного лікування та після нього, кінцевий діастолічний об'єм (КДО) та кінцевий систолічний об'єм (КСО). Здійснили порівняльний аналіз груп дослідження за цими показниками, результати наведено в *таблиці 1*.

У результаті аналізу ФВ ЛШ, що визначена під час госпіталізації, встановили: цей показник на 2,4 % вищий у пацієнтів основної групи, але не мав вірогідних відмінностей,  $p \geq 0,05$ . Визначили також, що у пацієнтів основної групи після реперфузії ФВ ЛШ у середньому зросла на 1,2 % порівняно з рівнем до втручання,  $p \geq 0,05$ . У хворих із групи порівняння середні значення ФВ ЛШ до та після реперфузії не змінилися. Середні значення КДО і КСО у групах дослідження зівставні,  $p \geq 0,05$ .

У зв'язку з подібністю середніх значень ехокардіографічних показників, що характеризують скоротливу здатність ЛШ та ефективність хірургічного лікування, проаналізували ФВ ЛШ залежно від ефективності реперфузії, результати наведено в *таблиці 2*.

У результаті порівняльного аналізу показників ФВ ЛШ після реперфузії встановлено: ФВ ЛШ збільшилася у 52,0 % пацієнтів основної групи та у 48,0 % осіб групи порівняння. Це свідчить про ефективність хірургічного та ендоваскулярного лікування, що здійснили. Коефіцієнт OR підтверджує зниження ризику розвитку СН у 0,85 раза в пацієнтів із групи порівняння за умови збільшення скоротливої здатності міокарда внаслідок ефективної реперфузії (OR = 0,85; 95 % CI: 0,36–2,01 RR = 0,92; 95 % CI: 0,62–1,37,  $p = 0,8$ ).

Установлена кількість осіб у групах дослідження, в котрих після реперфузії показники ФВ ЛШ залишилися без змін: 22,0 % – в основній, 18,0 % – в групі порівняння,  $p \geq 0,05$ . Встановивши коефіцієнт OR, дійшли висновку, що за умови незмінності показників ФВ ЛШ після реперфузії ризик розвитку СН зменшується у 0,78 раза в пацієнтів із групи порівняння (OR = 0,78; 95 % CI: 0,26–2,31 RR = 0,82; 95 % CI: 0,37–1,80,  $p = 0,8$ ).

У хворих, у яких показник ФВ ЛШ після хірургічних втручань, спрямованих на забезпечення реперфузії міокарда, зменшився, коефіцієнт OR свідчить про збільшення ризику розвитку СН 1,47 раза у пацієнтів із групи порівняння (OR = 1,47; 95 % CI: 0,57–3,79 RR = 1,31; 95 % CI: 0,71–2,40,  $p = 0,5$ ).

Наступний етап дослідження – аналіз взаємозв'язку кількості уражень КА, за даними ангіографії, та ФВ ЛШ після реперфузії. Результати наведено в *таблиці 3*.

У результаті аналізу взаємозв'язку кількості уражень КА та ФВ ЛШ після реперфузії за допомогою визначення коефіцієнтів OR встановлено: у групі з односудинними ураженнями КА після ефективної ре-



перфузії (зафіксовано збільшення показника ФВ ЛШ) коефіцієнт OR асоційований зі зниженням ризику розвитку СН у 0,67 раза в пацієнтів із групи порівняння (OR = 0,67; 95 % CI: 0,06–7,31 RR = 0,83; 95 % CI: 0,35–1,98,  $p = 0,5$ ). У разі зниження ФВ ЛШ після реперфузії коефіцієнт OR асоціювався з підвищенням ризику виникнення СН у 4,67 раза у групі порівняння (OR = 4,67; 95 % CI: 0,29–90,01 RR = 3,20; 95 % CI: 0,59–17,22,  $p = 0,4$ ).

У групі пацієнтів із двосудинними ураженнями КА після ревааскуляризації міокарда в разі збільшення ФВ ЛШ встановлено: ризик розвитку СН зменшився у групі порівняння в 0,4 раза (OR = 0,40; 95 % CI: 0,01–10,17 RR = 0,67; 95 % CI: 0,23–1,97,  $p = 0,5$ ).

У хворих із багатосудинними ураженнями КА за умови збільшення ФВ ЛШ після реперфузії ризик розвитку СН нижчий в 0,79 раза у групі порівняння (OR = 0,79; 95 % CI: 0,26–2,38 RR = 0,89; 95 % CI: 0,56–1,42,  $p = 0,8$ ). В оперованих, у котрих ФВ ЛШ не змінилася після втручання, ризик розвитку СН знижувався у 0,5 раза у групі порівняння (OR = 0,50; 95 % CI: 0,14–0,50 RR = 0,60; 95 % CI: 0,26–1,39  $p = 0,3$ ). У разі зниження ФВ ЛШ і, відповідно, зменшення скоротливої здатності міокарда ризик розвитку СН збільшувався у 3,29 раза для пацієнтів із групи порівняння, (OR = 3,29; 95 % CI: 0,74–16,66 RR = 2,58; 95 % CI: 0,81–8,18,  $p = 0,01$ ;  $\chi^2 = 5,71$ ).

## Обговорення

У результаті аналізу ехокардіографічних показників, що характеризують скоротливу здатність міокарда ЛШ, встановлено: ФВ ЛШ до реперфузії вища на 2,4 % в пацієнтів основної групи ( $p \geq 0,05$ ), після втручання цей показник у середньому збільшився на 1,2 % ( $p \geq 0,05$ ); у групі порівняння середні значення ФВ ЛШ до та після реперфузії не змінилися. Середні значення КДО та КСО до і після втручання зіставні у групах дослідження ( $p \geq 0,05$ ).

Порівняльний аналіз ФВ ЛШ після реперфузії показав, що в середньому ФВ ЛШ збільшилася на 52,0 % в основній та на 48,0% у групі порівняння. Це підтверджує ефективність лікування. Коефіцієнти OR, що обрахували, свідчать про зниження ризику СН у 0,85 раза в пацієнтів із групи порівняння при збільшенні скоротливої здатності міокарда внаслідок ефективної реперфузії (OR = 0,85; 95 % CI: 0,36–2,01 RR = 0,92; 95 % CI: 0,62–1,37,  $p = 0,8$ ). Встановлено, що у пацієнтів, у котрих ФВ ЛШ не змінилася після реперфузії, ризик розвитку СН зменшився у 0,78 раза у групі порівняння (OR = 0,78; 95 % CI: 0,26–2,31 RR = 0,82; 95 % CI: 0,37–1,80,  $p = 0,8$ ). У хворих, у яких показник ФВ ЛШ зменшився, ризик СН асоційований зі збільшенням у 1,47 раза в групі порівняння (OR = 1,47; 95 % CI: 0,57–3,79 RR = 1,31; 95 % CI: 0,71–2,40,  $p = 0,5$ ).

Результати, що одержали, відповідають даним інших авторів, які виявили, що патогенетичні ланки розвитку СН і гіперзапальної реакції при COVID-19 мають спільні механізми [1, 6, 11]. Патогенетично отримані дані узгоджуються з опублікованими відомостями про те, що для хворих із COVID-19 характерним є стан гіпоксемії. Він може зумовити дисбаланс між надходженням і потребою в кисні та спричинити ураження серцевого

м'яза [9, 12]. Крім того, результати нашого дослідження доповнюють дані інших авторів [13, 14, 15], які показали залежність результатів лікування від часу виникнення симптомів ГКС до моменту реперфузії та наслідків її затримки.

## Висновки

1. У результаті дослідження визначено асоціативні зв'язки розвитку СН залежно від ФВ ЛШ після реперфузії та кількості уражених КА.

2. Коефіцієнти OR показали асоціативні зв'язки зниження ризику СН у пацієнтів із групи порівняння з односудинними (OR = 0,67; 95 % CI: 0,06–7,31,  $p = 0,5$ ), двосудинними (OR = 0,40; 95 % CI: 0,01–10,17,  $p = 0,5$ ) та багатосудинними (OR = 0,79; 95 % CI: 0,26–2,38,  $p = 0,8$ ) ураженнями КА в разі ефективної реперфузії.

3. Встановлено асоціативні зв'язки підвищеного ризику СН для пацієнтів із ГКС при односудинних (OR = 4,67; 95 % CI: 0,29–90,01,  $p = 0,4$ ) та багатосудинних (OR = 3,29; 95 % CI: 0,74–16,66,  $p = 0,01$ ;  $\chi^2 = 5,71$ ) ураженнях КА в разі неефективної ревааскуляризації.

**Перспективи подальших досліджень** передбачають ретроспективний аналіз для вивчення особливостей розвитку та перебігу коронавірусної хвороби у хворих із ГКС для визначення алгоритму вибору методики ЧКВ у таких пацієнтів.

## Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України»: «Розробити комплексний підхід щодо лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ураженням стовбуру лівої коронарної артерії» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, державний реєстраційний № 0121U111747 (2022–2024 рр.).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 03.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 14.01.2025

## Відомості про авторів:

Бондарець Д. В., аспірант, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.  
ORCID ID: 0000-0001-9646-9337

Руденко К. В., д-р мед. наук, заступник-директора з науково-координаційної роботи, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ; чл.-кор. НАМН України.  
ORCID ID: 0000-0002-1508-9293

## Information about the authors:

Bondarets D. V., MD, Postgraduate student, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Deputy Director for Scientific Coordination of the National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

## References

1. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8. doi: [10.1001/jamacardio.2020.1017](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017). Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):848. doi: [10.1001/jamacardio.2020.1722](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1722)
2. Ruzzenenti G, Maloberti A, Giani V, Biolcati M, Leidi F, Monticelli M, et al. Covid and Cardiovascular Diseases: Direct and Indirect Damages and Future Perspective. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021;28(5):439-45. doi: [10.1007/s40292-021-00464-8](https://doi.org/10.1007/s40292-021-00464-8)
3. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
4. Rasputniak OV, Gavrilenko TI, Pidgaina OA, Trembovetska OM, Lomakovskiy OM, Shnaider LM. [Cardiovascular Complications of COVID-19: Review of Cardiac Injury Pathophysiology and Clinical Evidence]. *Ukrainskyi zhurnal sertsevo-sudynnoi khirurgii.* 2024;32(2):92-104. Ukrainian. doi: [10.30702/ujcvs/24.32\(02\)/RG021-92104](https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(02)/RG021-92104)
5. Karakasis P, Nasoufidou A, Sagris M, Fragakis N, Tsioufis K. Vascular Alterations Following COVID-19 Infection: A Comprehensive Literature Review. *Life (Basel).* 2024;14(5):545. doi: [10.3390/life14050545](https://doi.org/10.3390/life14050545)
6. Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5168. doi: [10.3390/ijms21145168](https://doi.org/10.3390/ijms21145168)
7. Gungor B, Atici A, Baycan OF, Alici G, Ozturk F, Tugrul S, et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;39:173-9. doi: [10.1016/j.ajem.2020.09.018](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.018)
8. Nwaedozie S, Rezkalla SH. ST Segment Elevation Myocardial Infarction in the COVID-19 Era: Appraisal of the Evidence. *Clin Med Res.* 2022;20(1):52-60. doi: [10.3121/cm.2021.1707](https://doi.org/10.3121/cm.2021.1707)
9. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. doi: [10.1136/bmj.m1985](https://doi.org/10.1136/bmj.m1985)
10. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SE, Munoz B, Zink RC, et al. Patient Characteristics and Outcomes of 11 721 Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Across the United States. *Clin Infect Dis.* 2021;72(10):e558-65. doi: [10.1093/cid/ciaa1268](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1268)
11. Jacquet-Lagrèze M, Riad Z, Hugon-Vallet E, Ferraris A, Fellahi JL. Left ventricular dysfunction in COVID-19: A diagnostic issue. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(3):393-4. doi: [10.1016/j.accpm.2020.05.015](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.05.015)
12. Yang LC, Zhang RT, Guo LJ, Xiao H, Zu LY, Zhang YY, et al. [Hypoxia and inflammation are risk factors for acute myocardial injury in patients with coronavirus disease 2019]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;53(1):159-66. Chinese. doi: [10.19723/j.issn.1671-167X.2021.01.024](https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2021.01.024)
13. Toner L, Koshy AN, Hamilton GW, Clark D, Farouque O, Yudi MB. Acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the COVID-19 era: comparable case volumes but delayed symptom onset to hospital presentation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020;6(3):225-6. doi: [10.1093/ehjqcco/qcaa038](https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa038)
14. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(4):e006631. doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631)
15. Bondarets D, Rudenko K. [Clinical peculiarities of acute coronary syndrome during COVID-19 manifestation]. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy.* 2024;24(4):25-9. Ukrainian. doi: [10.31718/2077-1096.24.4.25](https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.25)

# Predictive value of the Elixhauser comorbidity index in assessing the risk of coronavirus disease (COVID-19) mortality in patients with pneumonia

I. O. Kuliesh<sup>IB,C,D</sup>, O. V. Riabokon<sup>IA,F</sup>, K. V. Kalashnyk<sup>IB,E</sup>

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**Aim.** To determine the spectrum of comorbid pathology and to find out the prognostic value of the Elixhauser Comorbidity Index (ECI) in assessing the risk of death from coronavirus disease (COVID-19) in patients with pneumonia.

**Material and methods.** The study included 123 patients with COVID-19 with pneumonia who were examined and treated according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine of 28.03.2020 No. 722. Depending on the disease outcome, the patients were divided into groups: 77 patients who recovered and 46 patients who died. The ECI was calculated for all the patients. Statistical processing of the data was performed using Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J).

**Results.** In patients with COVID-19 and pneumonia, comorbid conditions were most often represented by chronic cardiovascular disease (63.4 %), obesity (28.5 %), endocrine pathology (26.0 %) and discirculatory encephalopathy (23.6 %). Among patients with a fatal outcome, coronary heart disease with cardiac arrhythmias, obesity, endocrine diseases, primarily diabetes mellitus, and discirculatory encephalopathy were more common ( $p < 0.05$ ) as compared to patients who recovered. Among the comorbidities integrated into the ECI, the most commonly diagnosed comorbidities in COVID-19 patients with pneumonia were hypertension (58.5 %), congestive heart failure (33.3 %), obesity (28.5 %), neurodegenerative disorders (23.6 %), and diabetes, both without (13.8 %) and with chronic complications (7.7 %). The following ECI components were more common in patients with COVID-19 pneumonia who died as a result of COVID-19 than in patients who recovered: congestive heart failure ( $p = 0.008$ ), cardiac arrhythmias ( $p = 0.001$ ), neurodegenerative disorders ( $p = 0.0003$ ), diabetes mellitus ( $p = 0.004$ ) including diabetes without chronic complications ( $p = 0.01$ ), and obesity ( $p = 0.04$ ). The ECI score in patients with a fatal outcome was 2.2 times higher ( $p < 0.05$ ) than that in patients with COVID-19 pneumonia who recovered. The ECI  $>7$  was predictive of the likelihood of COVID-19 death in patients with pneumonia (AUC = 0.656,  $p = 0.002$ ).

**Conclusions.** The frequency of chronic comorbidities in patients with COVID-19 and pneumonia has been determined taking into account the ECI components. The prognostic significance of the ECI score  $>7$  in assessing the risk of fatal outcome has been established.

## Keywords:

coronavirus disease, COVID-19, viral infection, pneumonia, comorbidity, Elixhauser comorbidity index, diagnosis, prognosis.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(1):25-30

## \*E-mail:

ryabokonzsma@ukr.net

## Прогностичне значення індексу коморбідності Еліксаузера в оцінюванні ризику летального наслідку коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів із пневмонією

I. O. Кулеш, О. В. Рябоконт, К. В. Калашник

**Мета роботи** – визначити спектр коморбідної патології та з'ясувати прогностичне значення індексу коморбідності Еліксаузера (ECI) в оцінюванні ризику летального наслідку коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів із пневмонією.

**Матеріали і методи.** До дослідження залучено 123 хворих на COVID-19 із пневмонією, яких обстежили та призначили лікування відповідно до Наказу МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722. Залежно від наслідку хвороби пацієнтів поділили на групи: 77 осіб, які одужали, та 46 хворих, котрі померли. В усіх хворих обрахували індекс коморбідності Еліксаузера. Статистично дані опрацювали в програмі Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J).

**Результати.** У хворих на COVID-19 із пневмонією як коморбідні стани найчастіше виявляли хронічну серцево-судинну патологію (63,4 %), ожиріння (28,5 %), ендокринну патологію (26,0 %) та дисциркуляторну енцефалопатію (23,6 %). У пацієнтів із летальним наслідком хвороби частіше ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих, котрі одужали, діагностували ішемічну хворобу серця з серцевою аритмією, ожиріння, ендокринні захворювання, насамперед діабет, дисциркуляторну енцефалопатію. Серед коморбідних станів, які враховує ECI, у хворих на COVID-19 із пневмонією найчастіше виявляли гіпертензію (58,5 %), застійну серцеву недостатність (33,3 %), ожиріння (28,5 %), нейродегенеративні розлади (23,6 %), а також діабет – і без хронічних ускладнень (13,8 %), і з ними (7,7 %). У хворих на COVID-19 із пневмонією, які померли внаслідок COVID-19, частіше, ніж у пацієнтів, котрі одужали, виявляли такі компоненти ECI: застійну серцеву недостатність ( $p = 0,008$ ), серцеві аритмії ( $p = 0,001$ ), нейродегенеративні розлади ( $p = 0,0003$ ), діабет ( $p = 0,004$ ), зокрема діабет без хронічних ускладнень ( $p = 0,01$ ), ожиріння ( $p = 0,04$ ). Показник ECI у пацієнтів із летальним наслідком в 2,2 раза вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих на COVID-19 із пневмонією, котрі одужали. Прогностичне значення щодо оцінювання імовірності летального наслідку COVID-19 у хворих із пневмонією мав ECI  $>7$  (AUC = 0,656,  $p = 0,002$ ).

**Висновки.** Визначено частоту хронічних коморбідних станів у хворих на COVID-19 із пневмонією, беручи до уваги компоненти ECI. Встановлено прогностичну значущість показника ECI  $>7$  під час оцінювання ризику летального наслідку хвороби.

## Ключові слова:

коронавірусна хвороба, COVID-19, вірусна інфекція, пневмонія, коморбідність, індекс коморбідності Еліксаузера, діагностика, прогноз.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 25-30

Starting with the first wave of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, many studies have discussed risk factors that predicted the severity of the infection and adverse outcomes. The risk factors for COVID-19 mortality that researchers most often highlighted were patient age over 65, male gender, lower socioeconomic status, and various comorbidities [1,2,3,4]. At the same time, their combination predicted poorer treatment outcomes and, accordingly, a higher risk of death. However, the burden of chronic comorbidities in these studies was assessed by simply counting the number of conditions that could affect the course of COVID-19 with a certain probability [5,6]. Meanwhile, the results of such studies by different authors have been quite controversial regarding the role of various chronic diseases in predicting clinical outcomes of COVID-19 [1,7,8].

Today, an integral assessment of the comorbidity impact on the risk of potential complications and death is a promising area for improving the efficiency of predicting the course of various diseases. The Elixhauser Comorbidity Index (ECI) is adapted for use with the International Classification of Diseases, 10th Revision and is most often used in clinical trials to assess the mortality risk [9,10,11]. Integral comorbidity indices, in particular the ECI, are not specialized for use with a specific underlying patient pathology. Therefore, it is necessary to conduct a number of studies to determine their prognostic value in different pathologies, for example, to determine the high risk of surgical bleeding [12], readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease [13], to assess the risk of in-hospital and one-year mortality and length of hospital stay in patients with cardiovascular disease [14], etc.

During the COVID-19 pandemic, it became clear that the burden of comorbidities is a significant predictor of critical illness in hospitalized patients. Therefore, over time, the literature has published the results of studies to determine the information content of existing comorbidity indices and compare the effectiveness of their use in clinical practice. One of the first publications [15], which was a systematic review and meta-analysis determining the feasibility of using the Charlson Comorbidity Index in COVID-19, conducted before 15 July 2020, has demonstrated the informativeness of this index. It has been shown that a Charlson Comorbidity Index of  $\geq 3$  indicated an increased risk of developing a fatal outcome of COVID-19, and a one-point increase in this index resulted in a 16 % increase in risk [15].

A study [16] analyzed all cases of hospital admissions for COVID-19 in 8 public hospitals in Catalonia (Spain) for the period from 15 June to 8 December 2020 using three integral indices, namely the Charlson index, the ECI and the Queralt index. It has been demonstrated that each of these indices had a certain informativeness in assessing the risk of developing critical COVID-19, including the presence of indications for transfer to the intensive care unit, the need for invasive mechanical ventilation, or death in hospital [16]. At the same time, the information content of existing integrative prognostic indices for certain categories of patients with COVID-19 is being evaluated. For example, when assessing the prognostic significance of the Charlson index and the ECI, a study [17] additionally took into account a smoking history, and a study [18] also considered the ethnic component when applying the above indices.

Thus, research is needed to determine the informative value of comorbidity indices for certain categories of patients with COVID-19.

## Aim

To determine the spectrum of comorbid pathology and to find out the prognostic value of the Elixhauser Comorbidity Index in assessing the risk of death from COVID-19 in patients with pneumonia.

## Material and methods

The study included 123 patients with COVID-19 and pneumonia who were examined and treated according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 28.03.2020 No. 722 "Organisation of medical care for patients with COVID-19". The diagnosis of COVID-19 in all the patients was confirmed by the detection of RNA-SARS-CoV-2 in nasopharyngeal mucus by polymerase chain reaction. Pneumonia was confirmed by imaging methods (chest X-ray or computed tomography). All the patients were admitted to the Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Infectious Disease Clinical Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council. The patients were included in the study with informed consent. Depending on the disease outcome, the patients were divided into groups: 77 patients who recovered and 46 patients who died. The ECI was calculated for all the patients [19,20].

Statistical data processing was performed using the software Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J). For the differential applying of parametric or non-parametric methods of statistical data analysis, the distribution normality for the data on studied parameters was determined using the Shapiro–Wilk test. To define differences between qualitative variables in independent groups, the non-parametric method of the  $\chi^2$  criterion was used. The parametric Student's t-test was applied to determine differences in ECI between the studied groups. The results of the quantitative ECI index were presented in the form of the mean value and the standard error of the mean value  $M \pm m$ . To establish the diagnostic value of the ECI in predicting the risk of developing a fatal outcome of COVID-19 with pneumonia, a ROC analysis was performed to determine the cut-off point. Differences at  $p < 0.05$  were considered significant.

## Results

When analysing the list of chronic comorbidities in patients with COVID-19 and pneumonia, a wide range of comorbid conditions was identified. Chronic cardiovascular disease (63.4 %) was the most commonly reported condition, with hypertension (58.5 %) and coronary heart disease (52.0 %) predominance. It should be noted that among patients who died as a result of COVID-19, coronary heart disease was more common than that in patients who recovered (73.9 % vs. 38.9 %,  $\chi^2 = 14.10$ ,  $p = 0.0002$ ) as well as the presence of cardiac arrhythmia in the form of permanent atrial fibrillation (26.1 % vs. 5.2 %,  $\chi^2 = 11.11$ ,  $p = 0.001$ ). Almost one in three patients with COVID-19 pneumonia was obese (28.5 %), and the frequency of this comorbidity was statistically sig-



nificantly higher in patients who died compared to the group of patients who recovered (39.1 % vs. 22.1 %,  $\chi^2 = 4.11$ ,  $p = 0.04$ ). One in four patients with COVID-19 pneumonia had endocrine pathology (26.0 %), and among patients who died, comorbid endocrine diseases were more common (41.3 % vs. 16.9 %,  $\chi^2 = 8.92$ ,  $p = 0.003$ ), primarily diabetes mellitus (34.8 % vs. 13.5 %,  $\chi^2 = 8.21$ ,  $p = 0.004$ ). Almost one in four patients had comorbid discirculatory encephalopathy (23.6 %), which was also more common in patients who died (41.3 % vs. 13.0 %,  $\chi^2 = 12.82$ ,  $p = 0.0003$ ) (Table 1).

In the next part of our work, we analysed the frequency of comorbid conditions integrated into the ECI in COVID-19 patients with pneumonia and compared the frequency of their detection depending on the lethal disease outcome. The most common comorbidities in COVID-19 patients with pneumonia were the following components of the ECI: hypertension (58.5 %), congestive heart failure (33.3 %), obesity (28.5 %), neurodegenerative disorders (23.6 %), and diabetes mellitus both without chronic complications (13.8 %) and with chronic complications (7.7 %). Comparison of the chronic comorbidity incidence in patients with COVID-19 pneumonia with different disease outcomes has shown that patients who died as a result of COVID-19 were more likely to have comorbid congestive heart failure ( $\chi^2 = 6.95$ ,  $p = 0.008$ ), cardiac arrhythmias ( $\chi^2 = 11.11$ ,  $p = 0.001$ ), neurodegenerative disorders ( $\chi^2 = 12.82$ ,  $p = 0.0003$ ), diabetes mellitus ( $\chi^2 = 8.21$ ,  $p = 0.004$ ), including diabetes without chronic complications ( $\chi^2 = 6.28$ ,  $p = 0.01$ ), and obesity ( $\chi^2 = 4.11$ ,  $p = 0.04$ ) than patients who recovered (Table 2).

According to our study results, the ECI score was  $5.07 \pm 0.50$  points in patients with COVID-19 and pneumonia. Comparison of the ECI score depending on the COVID-19 outcome has shown a statistically significantly higher level in the group of patients who died compared to the group of recovered patients:  $7.72 \pm 1.03$  points versus  $3.48 \pm 0.48$  points (2.2 times,  $p < 0.05$ ) (Fig. 1A). To determine the threshold level of the ECI in patients with COVID-19 pneumonia for predicting the probable lethal disease outcome, a ROC analysis was performed to determine the cut-off point. Based on the ROC analysis results, the diagnostic value of the ECI in patients with COVID-19 pneumonia has been established. The ECI score  $>7$  indicated a high probability of mortality (AUC = 0.656,  $p = 0.002$ ) (sensitivity – 50.0 %, specificity – 81.7 %) (Fig. 1B).

## Discussion

Many studies have been focused on the prognostic value of the chronic comorbidity burden in patients with COVID-19, which could significantly affect the course and outcome of COVID-19 [5,6,21]. However, the results of studies by different authors are quite controversial regarding the role of various chronic diseases in predicting clinical outcomes of COVID-19 [1,7,8].

In our study, when clarifying the spectrum of comorbidities in patients with COVID-19 and pneumonia, it has been found that chronic cardiovascular disease, obesity, endocrine pathology and discirculatory encephalopathy were most common. Among patients with a fatal outcome, coronary heart disease with cardiac arrhythmia, obesity, endocrine diseases, especially diabetes mellitus, and

**Table 1.** List of comorbid conditions in COVID-19 patients with pneumonia and comparison of their frequency depending on the disease outcome, abs. (%)

Indicator, units of measure	COVID-19 patients with pneumonia, n = 123	COVID-19 patients with pneumonia	
		recovered, n = 77	died, n = 46
Cardiovascular pathology:	78 (63.4)	44 (57.1)	34 (73.9)
– coronary heart disease	64 (52.0)	30 (38.9)	34 (73.9)*
– permanent form of atrial fibrillation	16 (13.0)	4 (5.2)	12 (26.1)*
– stage II–III hypertension	72 (58.5)	44 (57.1)	28 (60.9)
– post-infarction cardiosclerosis	8 (6.5)	3 (3.9)	5 (10.9)
– ischemic stroke in a history	8 (6.5)	4 (5.2)	4 (8.7)
Discirculatory encephalopathy	29 (23.6)	10 (13.0)	19 (41.3)*
Chronic obstructive pulmonary disease:	9 (7.3)	4 (5.2)	5 (10.9)
– chronic obstructive pulmonary disease	5 (4.1)	2 (2.6)	3 (6.5)
– bronchial asthma	3 (2.4)	2 (2.6)	1 (2.2)
– pulmonary sarcoidosis	1 (0.8)	–	1 (2.2)
– pulmonary circulatory disorders "pulmonary heart"	1 (0.8)	–	1 (2.2)
Endocrine diseases:	32 (26.0)	13 (16.9)	19 (41.3)*
– diabetes mellitus	26 (21.1)	10 (13.0)	16 (34.8)*
– autoimmune thyroiditis	6 (4.9)	3 (3.9)	3 (6.5)
Stage II–III chronic kidney disease	7 (5.7)	3 (3.9)	4 (8.7)
Obesity	35 (28.5)	17 (22.1)	18 (39.1)*
Diseases of the gastrointestinal tract:	10 (8.1)	8 (10.4)	2 (4.3)
– peptic ulcer without bleeding	2 (1.6)	2 (2.6)	–
– liver diseases	8 (6.5)	6 (7.8)	2 (4.3)
Oncopathology in remission	2 (1.6)	1 (1.3)	1 (2.2)
Rheumatoid arthritis	6 (4.9)	2 (2.6)	4 (8.7)
Obliterating endarteritis	1 (0.8)	–	1 (2.2)
Haemophilia	1 (0.8)	–	1 (2.2)

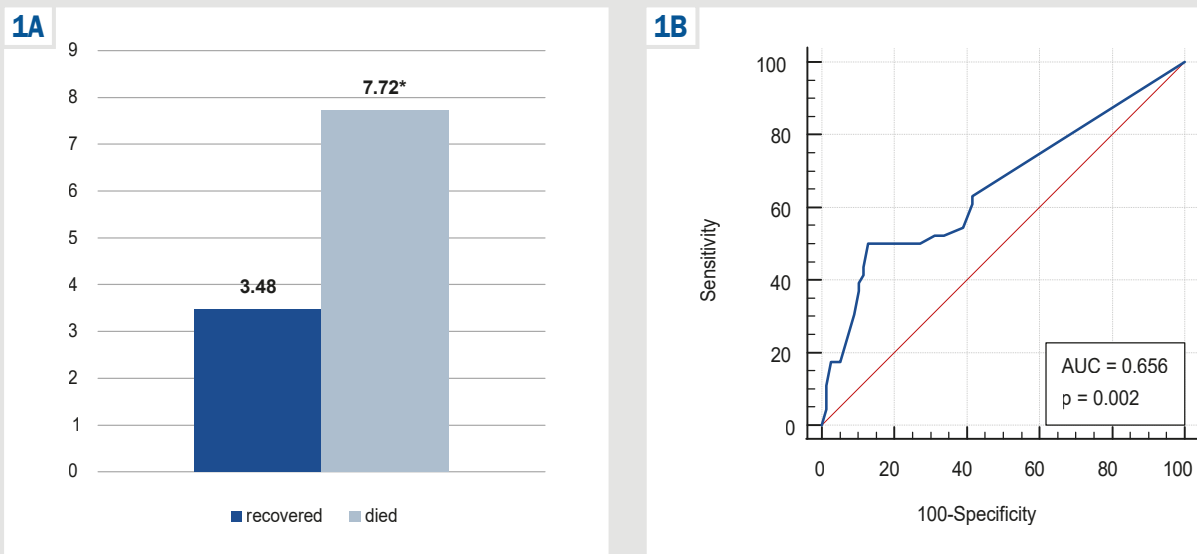
\*: significant differences compared to patients with COVID-19 pneumonia who recovered ( $p < 0.01$ ).

**Table 2.** Comparison between the incidence of comorbid conditions integrated into the ECI calculation in patients with COVID-19 pneumonia depending on the disease outcome, abs. (%)

Indicator, units of measure	COVID-19 patients with pneumonia, n = 123	COVID-19 patients with pneumonia	
		recovered, n = 77	died, n = 46
Congestive heart failure	41 (33.3)	19 (24.7)	22 (47.8)*
Cardiac arrhythmias	16 (13.0)	4 (5.2)	12 (26.1)*
Pulmonary circulation disorders	1 (0.8)	–	1 (2.2)
Peripheral vascular disorders	1 (0.8)	–	1 (2.2)
Hypertension	72 (58.5)	44 (57.1)	28 (60.9)
Neurodegenerative disorders	29 (23.6)	10 (13.0)	19 (41.3)*
Chronic lung diseases	9 (7.3)	4 (5.2)	5 (10.9)
No diabetes mellitus	97 (78.9)	67 (87.0)	30 (65.2)*
Diabetes mellitus without chronic complications	17 (13.8)	6 (7.8)	11 (23.9)*
Diabetes mellitus with chronic complications	9 (7.3)	4 (5.2)	5 (10.9)
Hypothyroidism	6 (4.9)	3 (3.9)	3 (6.5)
Renal failure	7 (5.7)	3 (3.9)	4 (8.7)
Liver diseases	8 (6.5)	6 (7.8)	2 (4.3)
Ulcer disease without bleeding	2 (1.6)	2 (2.6)	–
Solid tumor without metastases	2 (1.6)	1 (1.3)	1 (2.2)
Rheumatoid arthritis / collagenosis	6 (4.9)	2 (2.6)	4 (8.7)
Coagulopathy	1 (0.8)	–	1 (2.2)
Obesity	35 (28.5)	17 (22.1)	18 (39.1)*

\*: significant differences compared to patients with COVID-19 pneumonia who recovered ( $p < 0.01$ ).





**Fig. 1.** Comparison of the ECI score in patients with COVID-19 pneumonia depending on the disease outcome (A) and the threshold ECI score for the mortality risk assessment (B). \*: significant differences compared to patients with COVID-19 pneumonia who recovered ( $p < 0.01$ ).

discirculatory encephalopathy were documented more often ( $p < 0.05$ ) as compared to patients who recovered. However, when compared with the results of other studies, it is noteworthy that some of them have demonstrated the greatest significance of certain comorbidities. For example, a study has shown that the presence of diabetes mellitus was statistically significantly associated with the risk of death from COVID-19 [7].

However, the results of a meta-analysis [8] have only identified a list of certain comorbid conditions, including cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus, congestive heart failure, chronic kidney disease, and oncology, which posed a greater risk of mortality in patients with COVID-19 compared to those without these comorbidities.

In view of the above, the results of studies on integrated comorbidity indices for the assessment of chronic comorbidity burden and the risk of critical course and death from COVID-19 deserve special attention today. The calculation of comorbidity indexes involves the sum of scores based on the risk weight of each comorbidity [22,23]. Considering the weighted value given to each comorbidity ultimately provides more meaningful information, as the weight assigned to each comorbidity reflects the higher, lower, or neutral impact of the respective comorbidity on the risk of death for a particular patient [10]. For example, the ECI was developed based on the International Classification of Diseases algorithms with a corresponding weighting factor for each selected comorbid condition. The assignment of appropriate weighting factors to certain comorbidities made it possible to describe the burden of a particular comorbidity and increase the efficiency of using this model [19,20,24,25].

In our study, we have determined the informative value of the ECI in assessing the risk of death from COVID-19 in patients with pneumonia. It should be noted that in the spectrum of comorbidities integrated into the ECI, patients with COVID-19 pneumonia most often had hypertension (58.5%), congestive heart failure (33.3%), obesity (28.5%), neurodegenerative disorders (23.6%),

and diabetes mellitus both without chronic complications (13.8%) and with chronic complications (7.7%). Patients with COVID-19 pneumonia who died from this pathology were more likely to have the following ECI components ( $p < 0.05$ ) than those who recovered: congestive heart failure, cardiac arrhythmias, neurodegenerative disorders, diabetes mellitus, including diabetes without chronic complications, and obesity. In patients with COVID-19 and fatal pneumonia, the ECI score was 2.2 times higher ( $p < 0.05$ ) than that in patients who recovered. Based on the ROC analysis results, we have established a threshold ECI level of  $>7$  (AUC = 0.656,  $p = 0.002$ ). That is, if this ECI value is exceeded in a particular patient, the risk of death should be considered significant.

The COVID-19 pandemic has posed unprecedented challenges to healthcare systems around the world [26]. New evidence suggests that patients' chronic diseases and certain genetic factors play a crucial role in predicting the severity of COVID-19, that is why this research area is the most relevant. A study [26] based on a sample of more than 500,000 individuals from three biobanks has found a significant association of severe COVID-19 with obesity, metabolic disorders, and cardiovascular disease, which, on the one hand, has confirmed the already known risk factors and, on the other hand, expanded the understanding of the relationship between existing clinical phenotypes and COVID-19 outcomes. At the same time, more recent studies have provided increasing evidence that the presentation of concomitant chronic pathology not only in the form of specific diagnoses, but also in the form of comorbidity indices (Charlson or Elixhauser), insured the greatest improvement in prognostic models [27,28].

## Conclusions

1. In patients with COVID-19 and pneumonia, comorbid conditions are most often represented by chronic cardiovascular disease (63.4%), obesity (28.5%), endocrine patho-

logy (26.0 %) and discirculatory encephalopathy (23.6 %). Among patients with a fatal outcome, coronary heart disease ( $p = 0.0002$ ) with cardiac arrhythmia ( $p = 0.001$ ), obesity ( $p = 0.04$ ), endocrine diseases ( $p = 0.003$ ), primarily diabetes mellitus ( $p = 0.004$ ), and discirculatory encephalopathy ( $p = 0.0003$ ) were more common as compared to patients who recovered.

2. Among the comorbidities integrated into the Elixhauser Comorbidity Index, patients with COVID-19 and pneumonia most often have hypertension (58.5%), congestive heart failure (33.3 %), obesity (28.5 %), neurodegenerative disorders (23.6 %), and diabetes mellitus both without chronic complications (13.8 %) and with chronic complications (7.7 %). Patients with COVID-19 pneumonia who died from COVID-19 were more likely to have the following components of the Elixhauser Comorbidity Index as compared to patients who recovered: congestive heart failure ( $p = 0.008$ ), cardiac arrhythmias ( $p = 0.001$ ), neurodegenerative disorders ( $p = 0.0003$ ), diabetes mellitus ( $p = 0.004$ ), including diabetes without chronic complications ( $p = 0.01$ ), and obesity ( $p = 0.04$ ).

3. The Elixhauser Comorbidity Index in patients with a fatal outcome is 2.2 times higher ( $p < 0.05$ ) than that in patients with COVID-19 and pneumonia who recovered. The Elixhauser Comorbidity Index  $>7$  (AUC = 0.656,  $p = 0.002$ ) is predictive of the probability of mortality from COVID-19 in patients with pneumonia.

**Prospects for further research.** In our opinion, prospects for further research are to determine the prognostic value of ECI among different age groups of patients with COVID-19.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 17.12.2024  
Після доопрацювання / Revised: 08.01.2025  
Схвалено до друку / Accepted: 13.01.2025

#### Information about the authors:

Kuliesh I. O., MD, PhD-student at the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5575-9901

Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-7394-4649

Kalashnyk K. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4532-8953

#### Відомості про авторів:

Кулеш І. О., аспірант каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Рябоконе О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Калашник К. В., PhD, доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

#### References

1. Berek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*. 2020;6(12):e05684. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05684

- Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020;12(13):12493-503. doi: 10.18632/aging.103579
- Little C, Alsen M, Barlow J, Naymagon L, Tremblay D, Genden E, et al. The Impact of Socioeconomic Status on the Clinical Outcomes of COVID-19: a Retrospective Cohort Study. *J Community Health*. 2021;46(4):794-802. doi: 10.1007/s10900-020-00944-3
- Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55. doi: 10.1111/all.14657
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539
- COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):60-73. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x
- Nandy K, Salunke A, Pathak SK, Pandey A, Doctor C, Puj K, et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1017-25. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.064
- Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238215. doi: 10.1371/journal.pone.0238215
- Pavlou M, Ambler G, Seaman SR, Guttman O, Elliott P, King M, et al. How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *BMJ*. 2015;11:351:h3868. doi: 10.1136/bmj.h3868
- Pule ML, Buckley E, Niyonsenga T, Roder D. The effects of comorbidity on colorectal cancer mortality in an Australian cancer population. *Sci Rep*. 2019;9(1):8580. doi: 10.1038/s41598-019-44969-8
- Prommik P, Tootsi K, Saluse T, Strauss E, Kolk H, Märtsen A. Simple Excel and ICD-10 based dataset calculator for the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *BMC Med Res Methodol*. 2022;22(1):4. doi: 10.1186/s12874-021-01492-7
- Afolabi M, Johnston S, Tewari P, Danker W. Increasing Incremental Burden of Surgical Bleeding Associated with Multiple Comorbidities as Measured by the Elixhauser Comorbidity Index: A Retrospective Database Analysis. *Med Devices (Auckl)*. 2023;16:237-49. doi: 10.2147/medr.s434779
- Buhr RG, Jackson NJ, Kominski GF, Dubinett SM, Ong MK, Mangione CM. Comorbidity and thirty-day hospital readmission odds in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):701. doi: 10.1186/s12913-019-4549-4
- Azzalini L, Chabot-Blanchet M, Southern DA, Nozza A, Wilton SB, Graham MM, et al. A disease-specific comorbidity index for predicting mortality in patients admitted to hospital with a cardiac condition. *CMAJ*. 2019;191(11):E299-E307. doi: 10.1503/cmaj.181186
- Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, Anthonius Lim M, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2103-9. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.022
- Monterde D, Carot-Sans G, Cainzos-Achirica M, Abilleira S, Coca M, Vela E, et al. Performance of Three Measures of Comorbidity in Predicting Critical COVID-19: A Retrospective Analysis of 4607 Hospitalized Patients. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:4729-37. doi: 10.2147/rmh.p.s326132
- Zhou W, Qin X, Hu X, Lu Y, Pan J. Prognosis models for severe and critical COVID-19 based on the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *Int J Med Sci*. 2020;17(15):2257-63. doi: 10.7150/ijms.50007
- Qeadan F, VanSant-Webb E, Tingey B, Rogers TN, Brooks E, Mensah NA, et al. Racial disparities in COVID-19 outcomes exist despite comparable Elixhauser comorbidity indices between Blacks, Hispanics, Native Americans, and Whites. *Sci Rep*. 2021;11(1):8738. doi: 10.1038/s41598-021-88308-2
- Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity Measures for Use with Administrative Data. *Med Care*. 1998;36(1):8-27. doi: 10.1097/00005650-199801000-00004
- van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A Modification of the Elixhauser Comorbidity Measures Into a Point System for Hospital Death Using Administrative Data. *Med Care*. 2009;47(6):626-33. doi: 10.1097/mlr.0b013e31819432e5
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020

22. Fraccaro P, Kontopantelis E, Sperrin M, Peek N, Mallen C, Urban P, et al. Predicting mortality from change-over-time in the Charlson Comorbidity Index. *Medicine*. 2016;95(43):e4973. doi: [10.1097/md.0000000000004973](https://doi.org/10.1097/md.0000000000004973)
23. Gasparini A. Comorbidity: An R package for computing comorbidity scores. *Journal of Open Source Software*. 2018;3(23):648. doi: [10.21105/joss.00648](https://doi.org/10.21105/joss.00648)
24. Thompson NR, Fan Y, Dalton JE, Jehi L, Rosenbaum BP, Vadera S, et al. A New Elixhauser-based Comorbidity Summary Measure to Predict In-Hospital Mortality. *Med Care*. 2015;53(4):374-9. doi: [10.1097/mlr.0000000000000326](https://doi.org/10.1097/mlr.0000000000000326)
25. Moore BJ, White S, Washington R, Coenen N, Elixhauser A. Identifying Increased Risk of Readmission and In-hospital Mortality Using Hospital Administrative Data. *Med Care*. 2017;55(7):698-705. doi: [10.1097/mlr.0000000000000735](https://doi.org/10.1097/mlr.0000000000000735)
26. Fritsche LG, Nam K, Du J, Kundu R, Salvatore M, Shi X, et al. Uncovering associations between pre-existing conditions and COVID-19 Severity: A polygenic risk score approach across three large biobanks. *PLoS Genet*. 2023;19(12):e1010907. doi: [10.1371/journal.pgen.1010907](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010907)
27. Zhu D, Zhao R, Yuan H, Xie Y, Jiang Y, Xu K, et al. Host Genetic Factors, Comorbidities and the Risk of Severe COVID-19. *J Epidemiol Glob Health*. 2023 Jun;13(2):279-291. doi: [10.1007/s44197-023-00106-3](https://doi.org/10.1007/s44197-023-00106-3)
28. Nachtigall I, Kwast S, Hohenstein S, König S, Dang PL, Leiner J, et al. Retrospective, Observational Analysis on the Impact of SARS-CoV-2 Variant Omicron in Hospitalized Immunocompromised Patients in a German Hospital Network-The VISAGE Study. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(6):634. doi: [10.3390/vaccines12060634](https://doi.org/10.3390/vaccines12060634)

## Порушення резервної фільтраційної здатності нирок в умовах синтропії хронічного обструктивного захворювання легень II–III стадії та гіпертонічної хвороби II стадії

С. Я. Доценко<sup>ІD</sup><sup>E,F</sup>, Л. С. Акімова<sup>ІD</sup><sup>\*A,B,C,D</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – дослідити стан функціонального ниркового резерву у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II–III стадії (ХОЗЛ) та гіпертонічну хворобу II стадії (ГХ).

**Матеріали і методи.** Обстежено 60 хворих, яких поділили на 3 клінічні групи: 1 група – 15 пацієнтів із ГХ II стадії (середній вік – 52,87 ± 1,36 року; співвідношення чоловіки / жінки – 73,33 % / 26,67 %); 2 група – 15 хворих на ХОЗЛ II–III стадії (середній вік – 48,01 ± 2,75 року; співвідношення чоловіки / жінки – 86,67 % / 13,33 %); 3 група – 30 пацієнтів із ХОЗЛ II–III стадії в коморбідності з ГХ II стадії з I–III ступенем артеріальної гіпертензії (23 чоловіки і 7 жінок, середній вік – 57,49 ± 2,39 року) без ознак клінічно значущої іншої супутньої патології, крім того, вони не одержували систематичної антигіпертензивної терапії. Усі групи зіставні за статтю учасників і демографічними показниками. За результатами комплексного клініко-лабораторного й інструментального досліджень, у цих пацієнтів не виявлено даних щодо клінічно значущого захворювання нирок.

**Результати.** Функціональний нирковий резерв (ФНР) у хворих на ХОЗЛ + ГХ достовірно нижчий у 3,79 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з практично здоровими особами, а базальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у цих групах вірогідно не відрізнялася. У групі пацієнтів із монопатологією, зокрема ГХ, рівень ФНР у 2,11 раза ( $p < 0,05$ ) нижчий, ніж у групі контролю. У разі коморбідності ХОЗЛ і ГХ у майже 5/6 хворих виявлено ознаки ренальної дисфункції, зокрема порушення резервної здатності нирок пропорційно збільшувати ШКФ; це свідчить про прогресування процесів гіперфільтрації в нефронах. За критерієм згоди Пірсона, у пацієнтів із ХОЗЛ на тлі ГХ у нижньому квартилі показника ФНР достовірно частіше реєстрували несприятливі порушення респіраторної функції легень (зниження індексу Тіффно –  $\chi^2 = 6,13$ ,  $p = 0,013$ ), а також кейси поєднання мікроальбумінурії з елевацією васкулярної резистивності судин русла міждольових гілок (РІМГНА > 1,05 ум. од.;  $\chi^2 = 13,64$ ,  $p < 0,001$ ). Це свідчить про можливу паралельність певних патологічних процесів у механізмах порушення ауторегуляторних механізмів клубочкової фільтрації при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

**Висновки.** У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ II стадії та ХОЗЛ II–III стадії прогресування ознак інтрагломерулярної гіпертензії та гіперфільтрації асоціюється з виразнішими клінічними симптомами та ступенем навантаження тиском за результатами добового моніторингу артеріального тиску. Це свідчить про наявність статистично достовірних кореляційних зв'язків між значеннями ФНР, з одного боку, та показниками САТ-тесту й ІПГСАТдн ( $r = +0,55$  та  $-0,63$ ,  $p < 0,05$  для усіх випадків), з іншого, підтверджуючи важливий зв'язок між порушенням процесів внутрішньоренальної гемодинаміки та окремими прогностичними факторами при ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.

### Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, функціональний нирковий резерв, швидкість клубочкової фільтрації, креатинін, сечовина.

Запорізький медичний журнал.  
2025. Т. 27, № 1(148).  
С. 31-37

\*E-mail:  
lilia312www@gmail.com

## Impairment of renal reserve filtration capacity in stage II–III chronic obstructive pulmonary disease under conditions of syntropy with stage II essential hypertension

S. Ya. Dotsenko, L. S. Akimova

**The aim of the study:** to examine the state of functional renal reserve in patients with stage II–III chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and stage II essential hypertension (EH).

**Materials and methods.** 60 patients were examined and divided into 3 clinical groups: group 1 – 15 patients with stage II EH (mean age 52.87 ± 1.36 years; male / female ratio 73.33 % / 26.67 %); group 2 – 15 patients with stage III–III COPD (mean age 48.01 ± 2.75 years; male / female ratio 86.67 % / 13.33 %); group 3 – 30 patients with stage II–III COPD and comorbid stage II EH with arterial hypertension stage I–III (23 men and 7 women, mean age 57.49 ± 2.39 years), without evidence for another clinically significant concomitant pathology and who did not receive regular antihypertensive therapy. All the groups were comparable in sex distribution and demographic parameters. Data indicating the presence of clinically significant kidney disease in these individuals was not revealed by comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination results.

**Results.** Functional renal reserve (FRR) in patients with COPD + EH was significantly lower by 3.79 times ( $p < 0.05$ ) compared to that in otherwise healthy individuals, while the basal glomerular filtration rate (GFR) did not differ significantly between these groups. In EH monopathology, the FRR level was 2.11 times ( $p < 0.05$ ) lower than that in the control group. In COPD comorbid with EH, almost 5/6 patients showed signs of renal dysfunction in the form of impaired renal reserve ability to proportionally increase GFR, indicating the progression of nephron hyperfiltration processes. According to the Pearson's chi-squared test, adverse disorders of pulmonary respiratory function were significantly more common (decreased Tiffeneau index ( $\chi^2 = 6.13$ ,  $p = 0.013$ )) as well as cases of microalbuminuria combined with elevated renal interlobar artery resistance (RI ILRA > 1.05 RU) ( $\chi^2 = 13.64$ ,  $p < 0.001$ ) in COPD patients with EH in the lower quartile of the FRR index, indicating the possible parallelism in certain pathological processes and abnormal autoregulatory mechanisms of glomerular filtration in combination of COPD and EH.

### Keywords:

essential hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, functional renal reserve, glomerular filtration rate, creatinine, urea.

Zaporozhye  
Medical Journal.  
2025;27(1):31-37

**Conclusions.** In patients with comorbid stage II–III COPD and stage II EH, manifestations of intraglomerular hypertension and hyperfiltration progression are associated with more severe clinical symptoms and the degree of “pressure load” according to the results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, as evidenced by the presence of statistically significant correlations between FFR values, on the one hand, and the COPD Assessment Test scores and daytime systolic blood pressure load index ( $r = +0.55$  and  $-0.63$ ,  $p < 0.05$  for all cases), on the other, confirming important relationships between impaired intrarenal hemodynamic processes and some prognostic factors in COPD combined with EH.

За останні десятиліття очікувана тривалість життя різко зросла. Старіння населення та поширення неінфекційних захворювань призводять до швидкого зростання кількості людей із різними захворюваннями [1]. Мультиморбідність, яку визначають як співіснування двох і більше хронічних захворювань в однієї людини, має відповідний вплив на клінічну практику, прогноз захворювання та витрати на національну систему охорони здоров'я [2].

Есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) належать до переліку найпоширеніших хронічних захворювань у всьому світі, спричиняють понад 8 і 3 мільйони смертей на рік відповідно; крім того, ці патології – дві основні причини смерті в промислово розвинутих країнах. Обидва захворювання часто діагностують в одного пацієнта, оскільки вони мають спільні фактори ризику, що мультиплікативно спричиняють розвиток легеневої і серцево-судинних захворювань [3]. Відомо, що гіпертонічна хвороба (ГХ) є найчастішою супутньою патологією при ХОЗЛ, яку виявляють у понад 50 % пацієнтів. Разом із тим, дані про поширеність респіраторного захворювання у пацієнтів із ГХ доволі обмежені, особливо в контексті розвитку ренальної дисфункції в умовах такої коморбідної патології. ХОЗЛ досі залишається недостатньо діагностованим хронічним захворюванням, незважаючи на його значущий вплив на серцево-судинні захворювання і смертність. Отже, прогностичне значення ХОЗЛ у пацієнтів з АГ, особливо щодо виникнення порушень ниркових функцій, потребує продовження вивчення [4].

ХОЗЛ є результатом складної взаємодії між генетичною сприйнятливістю та впливом подразників довкілля, включаючи тютюновий дим і забруднення повітря. В умовах розвитку патології ХОЗЛ визначають хронічне обмеження повітряного потоку, запалення та ремоделювання легень. Найкращий спосіб зменшити поширеність ХОЗЛ – контролювати фактори ризику. Хоча підтверджено, що куріння є важливою детермінантою захворювання, інші змінні можуть спричиняти його розвиток, а певні супутні захворювання зумовлюють збільшення загального ступеня тяжкості, призводячи до збільшення медичного та фінансового тягаря для суспільства. Через старіння населення у багатьох розвинутих країнах збільшується кількість пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ, які мають кілька супутніх захворювань; разом із тим відбувається складна взаємодія захворювань, що прогресують і врешті призводять до інвалідності та навіть смерті [5].

В Україні поширеність ХОЗЛ визначають на рівні 3000 випадків на 100 000 населення, вона щороку зростає на 8 %. Пік захворюваності припадає на вік 55–65 років. Нині у світі майже 328 млн осіб хворіють на ХОЗЛ, і його поширеність серед осіб віком понад 40 років сягає 10 % [6]. У країнах Європи витрати на надання медичної допомоги хворим на респіраторні хвороби становлять

майже 6 % бюджету охорони здоров'я, а 28 % цих витрат спричинені мультиморбідністю ХОЗЛ.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародних нефрологічних організацій і товариств, кількість хворих із захворюваннями нирок сьогодні становить 10 % населення планети. В Україні облікують майже 35 тисяч пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) III–V стадій, які поступово прогресують до термінальної стадії; ці хворі стають у чергу на гемодіаліз. Зауважимо, що 90 % українців на гемодіалізі – віком менше ніж 64 роки [7]. Зазначимо також, що виникнення навіть субклінічних ознак порушення функції нирок істотно підвищує ризик розвитку не лише ХХН, але й кардіоваскулярних ускладнень [2,6].

Нирки відіграють важливу роль у регуляції артеріального тиску (АТ), оскільки вона визначає позаклітинний об'єм. Крім того, нирковий перфузійний тиск регулює артеріальний кровообіг і АТ. Перфузійний тиск ниркової артерії безпосередньо регулює екскрецію натрію та впливає на активність різних вазоактивних систем, як-от ренін-ангіотензин-альдостеронової. АГ взаємопов'язана із захворюваннями нирок, є основним фактором ризику ураження нирок, і результатом власне ренальної дисфункції.

NO – ключовий медіатор фізіології нирок і регуляції АТ. Дефіцит NO є поширеним механізмом, що спричиняє ураження нирок. Крім того, нирка є органом, багатим на ацетильовані лізини, що містяться у понад 2000 унікальних гістонових і негістонових білків, тому є мішенню для епігенетичного програмування [8].

Частота ХХН зростає з віком у пацієнтів із ХОЗЛ незалежно від статі та супутніх захворювань. Разом із тим, при стратифікації за статтю та віком дослідники виявили, що жінки віком 60–69 років із ХОЗЛ мали найвищий ризик ХХН порівняно з хворими інших вікових груп. Дослідження, що включало репрезентативну національну вибірку дорослих, які не перебували в лікувальних закладах, показало: поширеність ХХН різко зростає з віком. Дані свідчать про вищу смертність від усіх причин ще до розвитку ХХН у пацієнтів із ХОЗЛ віком понад 70 років, а найвищу частоту ХХН зафіксовано в осіб віком від 60 до 69 років. Висока частота ХХН у людей похилого віку може свідчити про наявність інших вікових факторів ризику ХХН (наприклад, гіпертонії та діабету) у загальній популяції та пацієнтів із ХОЗЛ. В іншому випадку розвиток ХХН в осіб старших вікових груп може бути наслідком пов'язаного з віком зниження функції нирок, що не можна пояснити іншими відомими факторами ризику [9].

Визначено кілька можливих причин для розмежування зв'язку між ХОЗЛ і ураженням нирок. По-перше, пацієнти з ХОЗЛ можуть мати низку факторів ризику (куріння, атеросклероз, АГ), що спричиняють порушення функціонального статусу нирок. У попередніх дослідженнях показано, що пацієнти з апное вві сні мають підви-



щену імовірність виникнення ХХН незалежно від того, чи відповідають вони критеріям діабету або гіпертонії.

Відомо, що запальний цитокін – фактор некрозу пухлини-альфа визначено як ключовий медіатор атеросклерозу, а трансформувальний фактор росту (TGF- $\beta$ , Transforming Growth Factor Beta) асоційований із прогресуванням ХОЗЛ у пацієнтів з атеросклерозом і ХОЗЛ. Під час перебігу ХОЗЛ також визначали атеросклеротичні зміни. Вважають, що ці цитокіни опосередковують патогенез ХОЗЛ і ХХН. Імовірно, нирки можуть бути пошкоджені через ураження кровоносних судин запальним процесом, і це підвищує ризик розвитку ХХН [10]. ХОЗЛ асоційоване із підвищеним ризиком ураження нирок, особливо в пацієнтів із гіпоксемією та нирково-ендокринними механізмами, а гіпоксія тканин і ригідність судин відіграють важливу роль у патофізіології.

Отже, ХОЗЛ може бути пов'язане із захворюванням нирок, а запалення та супутні фактори ризику можуть спричинити цей патогенез. Молекулярний механізм ХОЗЛ, ГХ і порушення функції нирок потребує продовження вивчення, щоб детальніше з'ясувати шляхи розвитку. Крім того, для вивчення причинно-наслідкового зв'язку необхідні проспективні дослідження з більшою тривалістю спостереження та відповідними когортами пацієнтів.

Поєднання ХОЗЛ і ГХ також часто ускладнює провадження лікувально-профілактичних заходів. У доступній фаховій літературі досі є обмежена кількість клінічних досліджень, що спрямовані на визначення тактики лікування гіпертензії при бронхообструктивних порушеннях. Тому сучасні рекомендації ґрунтуються на ретроспективних аналізах, думках експертів і клінічному досвіді лікарів. Показання та протипоказання для окремих груп препаратів, що використовують під час лікування пацієнтів із ХОЗЛ та супутньою гіпертензією, остаточно не вивчено. Крім того, у пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ не з'ясовано роль порушення функціонального ниркового резерву (ФНР), традиційного маркера гіперфільтрації та інтрагломерулярної гіпертензії, що є універсальними механізмами формування нефропатії будь-якого ґенезу [2,5].

## Мета роботи

Дослідити стан функціонального ниркового резерву у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II–III стадії та гіпертонічну хворобу II стадії.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежено 60 хворих, яких поділили на 3 клінічні групи: 1 група – 15 пацієнтів із ГХ II стадії (середній вік –  $52,87 \pm 1,36$  року; співвідношення чоловіки / жінки – 73,33 % / 26,67 %); 2 група – 15 хворих на ХОЗЛ II–III стадії (середній вік –  $48,01 \pm 2,75$  року; співвідношення чоловіки / жінки – 86,67 % / 13,33 %); 3 група – 30 пацієнтів із ХОЗЛ II–III стадії в коморбідності з ГХ II стадії з I–III ступенем артеріальної гіпертензії (23 чоловіки і 7 жінок, середній вік –  $57,49 \pm 2,39$  року) без ознак клінічно значущої іншої супутньої патології, крім того, вони не одержували систематичної антигіпертензивної терапії. Усі групи зіставні за статтю учасників і демографічними

показниками. За результатами комплексного клініко-лабораторного й інструментального досліджень, у цих пацієнтів не виявлено даних щодо клінічно значущого захворювання нирок.

Скринінг хворих передбачав загальноклінічні (збір скарг, анамнезу захворювання, загального анамнезу, фізикальне обстеження) та спеціальні методи обстеження, зокрема оцінювання клінічних симптомів за допомогою опитувальників. Діагностику ХОЗЛ, визначення стадії та ступеня тяжкості здійснили за критеріями міжнародної програми «Глобальна ініціатива з ХОЗЛ» (GOLD, 2023 р.). Діагноз ГХ верифікували відповідно до рекомендацій ESH та Української асоціації кардіологів (2023 р.). Діагностика ГХ передбачала визначення стадії, ступеня та стратифікацію ризику кардіоваскулярних ускладнень. Дослідження функції зовнішнього дихання виконали за рекомендаціями Американського торакального та Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS) на апараті «СПІРОКОМ», застосували програмне забезпечення, відповідно до рекомендацій; обстеження здійснили у положенні пацієнта сидячи. Усі хворі отримували традиційну терапію з персоналізованим підбором препаратів для лікування ХОЗЛ.

До контрольної групи залучено 20 практично здорових донорів, які не курили, зіставні за статтю, віком, індексом маси тіла. Критерії залучення здорових осіб – відсутність відповідних скарг, легневих і серцево-судинних захворювань в анамнезі, фізикальних даних, що підтверджують кардіореспіраторну патологію, порушень показників функції зовнішнього дихання і змін у легенях, за даними оглядової рентгенографії грудної клітки.

До початку дослідження одержали дозвіл Етичної комісії Запорізького державного медичко-фармацевтичного університету та письмову інформовану згоду на участь і виконання відповідних процедур за протоколом. Усі обстежені дали згоду на участь у дослідженні.

Пацієнтам здійснили добове моніторування АТ за допомогою апарата «CardioTens» («Meditech», Угорщина), оцінювали такі показники: середні значення систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ), середнього та пульсового АТ за добу (д), у денний (дн) і нічний (н) періоди, варіабельність САТ і ДАТ; навантаження тиском визначали за індексом часу (ІЧГ) та індексом площі (ІПГ) АГ. Добовий індекс (ДІ), що характеризує добовий ритм АТ, обраховували окремо для САТ і ДАТ.

Для оцінювання внутрішньоорганного кровообігу нирки виконали спектральну доплерографію, застосували конвексний мультичастотний датчик. Кровотік у ниркових артеріях визначали на рівні загального стовбура (ЗСНА), сегментарних (СГНА) і міждольових гілок ниркових артерій (МГНА) у спектральному доплерівському режимі, оцінюючи лінійні швидкісні показники. Крім того, використовували «майже кутонезалежні» показники периферичного судинного опору. Васкулярну резистивність ниркових судин обчислювали під час опрацювання доплерографічних кривих за стандартними формулами. Під час спектральної доплерографії вивчали форму доплерівської кривої, визначали пікову систолічну швидкість ( $V_{\max}$ ), кінцеву діастолічну швидкість ( $V_{\min}$ ), усереднену за часом максимальну швидкість ( $V_{\text{ср.}}$ ) кровотоку, індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI), систоло-діастолічне співвідношення (СДС),

середню за часом максимальну швидкість кровотоку (СШ) у магістральних і міждольових артеріях.

Дослідження внутрішньониркової гемодинаміки здійснили шляхом визначення ФНР, використали показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну до та через 2 години після перорального протеїнового навантаження в умовах адекватного водного режиму.

Усі біохімічні дослідження, зокрема і визначення альбумінурії, виконали в клініко-діагностичній лабораторії КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.

Для визначення виразності клінічних симптомів і тяжкості перебігу ХОЗЛ застосували COPD Assessment Test (CAT тест, 8 запитань, кожний пункт оцінювали за п'ятибальною шкалою).

Нормальність розподілу даних аналізували за критерієм Shapiro–Wilk. Використали параметричні та, за необхідності, непараметричні методи аналізу даних. Результати наведено як середнє значення та стандартна помилка репрезентативності вибіркового середнього значення (95 % довірчий інтервал). Ступінь зв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісних шкалах, оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (за необхідності – рангової Спірмена). Окремі статистичні процедури й алгоритми реалізовано як спеціально створені макроси у відповідних програмах. Результати дослідження опрацювали, застосувавши програми SPSS 16, Microsoft Excel 2015 та Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JПZ804I382130ARCN10-J). Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## Результати

Параметри функціонального стану нирок в обстежених пацієнтів наведено у *таблиці 1*. Встановили, що групи статистично значущо не відрізнялися за такими традиційними параметрами ниркової функції, як ШКФ за СКД-ЕРІ (крім групи ГХ + ХОЗЛ vs контрольна група,  $\Delta 9,97\%$ ,  $p < 0,05$ ), та показниками компонентів залишкового азоту (креатинін, сечовина). У результаті оцінювання ФНР шляхом визначення приросту ШКФ після пероральної навантажувальної проби загалом у групі з коморбідністю ХОЗЛ і ГХ встановили статистично значущі зміни порівняно з групою контролю.

Так, встановили, що ФНР у хворих на ХОЗЛ + ГХ достовірно нижчий у 3,79 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з практично здоровими особами, а базальна ШКФ у цих групах вірогідно не відрізнялася. При монопатології ГХ рівень ФНР у 2,11 рази ( $p < 0,05$ ) нижчий, ніж у групі контролю. Такий низький ФНР дав підстави зробити висновок, що нефрони у стані гіперфункції, і додаткова фізіологічна стимуляція екзогенним протеїном не призводить до відповідної елевації гломерулярної фільтрації.

Особливий науковий інтерес становлять результати оцінювання поширеності порушень ФНР залежно від групи. Виявилось, що у 60,0 % обстежених із ХОЗЛ ФНР визначено як збережений, у 26,67 % – як знижений, у 13,33 % хворих приріст стимульованої ШКФ не перевищував 5 % від вихідних даних (виснажений ФНР). У менше ніж 50 % хворих на ГХ зареєстровано збережений ФНР (46,67 %); в інших випадках різниця між базальною

та стимульованою ШКФ не перевищувала 10 %: у 5 осіб ФНР визначено як знижений, у 3 обстежених – виснажений. Серед пацієнтів із коморбідністю ХОЗЛ і ГХ ці дані зафіксовано у 16,67 %, 40,0 % та 43,33 % випадках, й у 7 хворих визначили майже відсутній ФНР або з негативними значеннями. Це свідчить про наявність інтрагломерулярної гіпертензії. Отже, можна констатувати, що при синтропії ХОЗЛ і ГХ тільки у 1/6 хворих не було ознак ренальної дисфункції – порушення резервної здатності нирок пропорційно збільшувати ШКФ. На підставі цих даних дійшли висновку, що процеси гіперфільтрації у нефронах не перебігали.

Зауважимо, що за критерієм згоди Пірсона у пацієнтів із ХОЗЛ на тлі ГХ у нижньому квартилі показника ФНР (менше ніж 3 %) достовірно частіше визначали несприятливі порушення респіраторної функції легень (зниження індексу Тіффно –  $\chi^2 = 6,13$ ,  $p = 0,013$ ), а також кейси поєднання мікроальбумінурії з елевацією васкулярної резистивності судин русла міждольових гілок (PI МГНА  $> 1,05$  ум. од.;  $\chi^2 = 13,64$ ,  $p < 0,001$ ). Це свідчить про можливу паралельність певних патологічних процесів у механізмах порушення ауторегуляторних механізмів клубочкової фільтрації при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Виявили, що у пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ II стадії в поєднанні з ХОЗЛ II–III стадії прогресування ознак інтрагломерулярної гіпертензії асоціюється з більш вираженими клінічними симптомами та ступенем навантаження тиском, за результатами ДМАТ. Про це свідчать статистично достовірні кореляційні зв'язки між значеннями ФНР, з одного боку, та показниками САТ-тесту і ІПГСАТдн ( $r = +0,55$  та  $-0,63$ ,  $p < 0,05$  в усіх випадках), з іншого, підтверджуючи важливий зв'язок порушення процесів внутрішньоренальної гемодинаміки з окремими прогностичними факторами при ГХ у поєднанні з ХОЗЛ. Це, ймовірно, можна пояснити взаємним потенціюванням патогенетичних механізмів розвитку традиційної ренальної дисфункції при ГХ (як органа-мішені) в умовах гіпоксії та цитокіново-інфламаторного дисбалансу при ХОЗЛ, що, кумулюючись, спричиняє швидше формування та прогресування нефропатії в цих хворих.

## Обговорення

Популяція хворих на ХОЗЛ поступово зростає в усьому світі, і супутні захворювання, включаючи серцеву недостатність, ішемічну хворобу серця, рак легень, депресію чи тривожність, аритмію, нічне апное, гіпертензію та цукровий діабет, часто також визначають у цих пацієнтів. Крім того, хворі на ХОЗЛ мають вищий ризик розвитку ХХН. Загальнонаціональне когортне дослідження Тайванської національної бази даних досліджень медичного страхування (NHIRD) повідомило, що загальна частота ХХН вища в пацієнтів із ХОЗЛ (470,9 на 10 000 людино-років), ніж у пацієнтів без ХОЗЛ (287,52 на 10 000 людино-років). У корейському популяційному дослідженні встановлено, що ХХН може бути одним із факторів ризику ХОЗЛ. Повідомляли про підвищення ризику смертності серед пацієнтів із ХХН і ХОЗЛ – на 41 % [11].

Раннє виявлення та належне лікування ХХН, що прогресує, може сприяти покращенню віддалених

Таблиця 1. Показники функціонального статусу нирок у пацієнтів із ХОЗЛ на тлі ГХ та при монопатологіях

Показник, одиниці вимірювання	Обстежені хворі, n = 60			Контрольна група, n = 20
	Хворі на ГХ, n = 15	Хворі на ХОЗЛ, n = 15	Хворі на ГХ + ХОЗЛ, n = 30	
ШКФ за СКД-ЕРІ, мл/хв	90,49 ± 4,22 (82,05–98,94)	92,85 ± 5,53 (81,79–103,92)	88,94 ± 3,14 (82,67–95,22)*	98,79 ± 2,81 (93,18–104,42)
Креатинін сироватки, мкмоль/л	84,43 ± 3,57 (77,29–91,58)	82,06 ± 5,43 (71,21–92,91)	85,73 ± 2,78 (80,18–90,29)	80,05 ± 1,55 (76,96–83,14)
Сечовина сироватки, ммоль/л	5,31 ± 0,46 (4,39–6,22)	4,66 ± 0,37 (3,92–5,39)	5,37 ± 0,35 (4,66–6,08)	4,61 ± 0,36 (3,88–5,34)
Функціональний нирковий резерв, %	9,09 ± 1,50 (6,08–12,10)*.s	16,27 ± 2,22 (11,84–20,70)*	5,06 ± 1,39 (2,27–7,85)*.s	19,19 ± 1,63 (15,93–22,45)

\*: p < 0,05 порівняно з практично здоровими особами; #: p < 0,05 порівняно з групою з монопатологією – ГХ; \$: p < 0,05 порівняно з групою з монопатологією – ХОЗЛ.

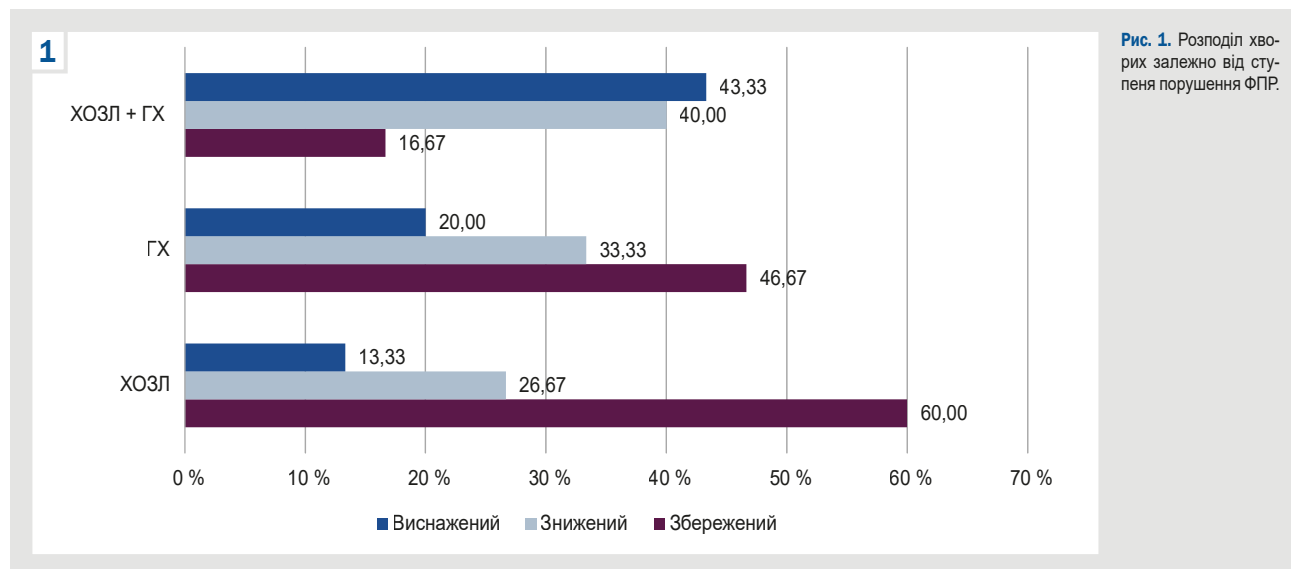


Рис. 1. Розподіл хворих залежно від ступеня порушення ФПР.

результатів та уповільненню погіршення функції нирок. Незважаючи на складний зв'язок між ХОЗЛ, ГХ і ХХН, про який відомо давно, інформація про вплив цієї коморбідності на ХХН, що прогресує, обмежена.

ХОЗЛ, ГХ і ХХН уражають багатьох пацієнтів. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, ХОЗЛ стане третьою основною причиною смертності в усьому світі до 2030 року. ХХН визначають як патологічний стан, коли порушення функції нирок, наприклад, протеїнурія або ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, зберігається протягом понад трьох місяців. Поширеність ХХН становить більше ніж 10 % населення в усьому світі. У 2011–2014 роках ХХН, що визначається аномаліями структури або функції нирок протягом більше ніж 3 місяців, уразила 14,8 % дорослого населення США [12].

Куріння сигарет і збільшення віку є факторами ризику розвитку і ХОЗЛ із ГХ, і ХХН; крім того, системне запалення як позалегеневий прояв ХОЗЛ потенційно підвищує ризик коморбідної ХХН. Ця комбінація ХОЗЛ і ХХН незалежно пов'язана з більшою поширеністю інших супутніх захворювань (особливо серцево-судинних) і підвищенням смертності. Показано, що наявність низки супутніх захворювань корелює з обмеженнями фізичної здатності у пацієнтів із ХОЗЛ. Серцево-судинна дисфункція – добре відомий предиктор обмеженої функціональної здатності та стану здоров'я [13]. Чи впливають ХХН і функція нирок на функціональні обмеження незалежно від встановлених серцево-судинних захворювань, досі не з'ясовано.

Незважаючи на клінічне значення ХОЗЛ і ГХ, кількість досліджень щодо їхнього взаємного зв'язку обмежена. Поширеність захворювання нирок при

ХОЗЛ становить від 20 % до 30%. Показано, що розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) і креатинін сироватки корелюють із тяжкістю емфіземи, яка виявлена під час комп'ютерної томографії, але не з тяжкістю обструкції повітряного потоку, визначеного за допомогою спірометрії. У когорті з 3371 пацієнта, яким виконали операцію на судинах, ХХН діагностовано у 27 % випадків, ХОЗЛ – у 39 %; поширеність ХОЗЛ зростала зі зниженням рШКФ. У віддаленому періоді спостережень помірний і тяжкий стан при ХОЗЛ асоціювався з підвищеною смертністю хворих на ХХН. Однак в іншому дослідженні не виявлено значущого зв'язку між обструкцією повітряного потоку та ХХН після поправки на необхідні змінні. Зауважимо, що в доступній фаховій літературі не виявлено праць щодо вивчення впливу ХОЗЛ у хворих на ХХН, зокрема на смерть і причини смерті [14].

Пацієнти з ХОЗЛ мають вищий ризик розвитку ХХН, ніж у загальній популяції. Вік, діабет, артеріальна гіпертензія та надмірна маса тіла є найпоширенішими факторами ризику нової ХХН. Патогенез ХХН включає атеросклеротичне ураження внаслідок активації прозапальних і прооксидантних шляхів, що призводить до патологічних змін у нирковій циркуляції. У цьому контексті інтерлейкін-6 (IL-6) є найвідомішим цитокином, який продукується легеневими клітинами та досягає системного кровообігу, націлюється на інші органи, спричиняючи додаткові прозапальні ефекти.

Крім IL-6, слід брати до уваги й інтерлейкін-1β (IL-1β), інтерлейкін-8 (IL-8), інтерлейкін-10 (IL-10), фактор некрозу пухлини α (TNF-α) [15]. IL-6, IL-1, TNF-α та протеїн хемоатракції моноцитів (MCP-1) є важливими меді-

аторами, що можуть індукувати запальне пошкодження ниркових каналців через рекрутування макрофагів і моноцитів, а також через активацію фактора агрегації тромбоцитів. Ниркова ішемія може, своєю чергою, впливати на експресію ангіотензинперетворювального ферменту, спричиняючи підвищену проникність легневих судин, порушуючи функцію іонних каналів, які відповідальні за реабсорбцію рідини на рівні легневих альвеол. Діагноз ураження нирок ґрунтується передусім на оцінюванні ниркової екскреції альбуміну. Інші показники пошкодження нирок – зміни осаду сечі, відхилення, зафіксовані під час аналізу крові, та зміни на УЗД. У великих популяційних дослідженнях параметром, який використовують для оцінювання погіршення функції нирок, є рШКФ, варіабельність якої корелює з поганим прогнозом [16].

У пацієнтів із ХОЗЛ та ГХ супутня ХХН негативно впливає і на загальний стан здоров'я, і на загальну смертність. Так, за результатами останніх досліджень, у пацієнтів із ХОЗЛ, ГХ і ХХН в умовах гіперурикемії рівень сечової кислоти (СК) може бути незалежним предиктором загострень і ранньої смертності. Однак патофізіологічний зв'язок між ХОЗЛ, ГХ і СК остаточно не з'ясовано. Зауважимо, що рівень СК понад 6,9 мг/дл є незалежним предиктором смертності через 30 днів після початку загострення ХОЗЛ, але не має важливого значення через рік. Крім того, пацієнти з високим рівнем СК потребують тривалішої госпіталізації, неінвазивної вентиляції та частішої госпіталізації до відділень інтенсивної терапії протягом наступних 30 днів [17].

Підвищені концентрації СК у плазмі пов'язані з підвищеним ризиком повторної госпіталізації через загострення ХОЗЛ через рік. Встановлена значуща зворотна кореляція між рівнями сироваткової СК і форсованої життєвої ємності, а також між СК та об'ємом форсованого видиху за першу секунду. Відповідно, виявлено, що гіперурикемія пов'язана з гіршою функцією легень і вищим ризиком респіраторних симптомів при ХОЗЛ, навіть якщо прямий причинно-наслідковий зв'язок не доведено. Додаткові докази вказують, що не тільки вимірювання рівнів СК у сироватці крові, але й взаємозв'язок між СК і креатиніном може бути надійним показником для прогнозування ризику клінічного погіршення та загострення у пацієнтів із ХОЗЛ і ГХ [18]. Отже, припускаємо, що високі рівні СК, спричиняючи розвиток ХХН, можуть негативно впливати на клінічний результат у пацієнтів із ХОЗЛ і ГХ.

У загальній практиці функцію нирок оцінюють за рівнем креатиніну сироватки (Cr), а ШКФ – за формулою на основі Cr (eGFRcr). Однак для пацієнтів із сухою м'язовою масою, які мають знижену продукцію Cr у сироватці, eGFRcr може переоцінювати функцію нирок, і тому ХХН може бути не виявлена. У таких випадках рекомендовано використовувати інші маркери функції нирок, як-от сироватковий цистатин С (CysC) і eGFR на основі CysC (eGFRcys), що менш чутливі до чистої м'язової маси, ніж сироватковий Cr і eGFRcr. Оскільки хворі на ХОЗЛ часто худі, для виявлення ХХН у них доцільнішим може бути використання CysC, а не Cr. У японському госпітальному дослідженні за участі пацієнтів із ХОЗЛ встановлено: eGFRcys у них значно нижча, ніж eGFRcr. Повідомляли, що eGFRcys мав сильніший

зв'язок зі смертністю у популяції, ніж eGFRcr. Втім зв'язок між ХХН, оцінений за допомогою eGFRcr або eGFRcys, і ХОЗЛ у популяції не відомий [19].

У результаті досліджень встановлено високий рівень мікроальбумінурії в пацієнтів із ХОЗЛ, і це привернуло увагу до кореляції між ХОЗЛ і ХХН. Показано також, що ХХН можна пропустити, якщо у пацієнтів похилого віку з ХОЗЛ і зниженою м'язовою масою діагноз встановлено лише на підставі рівнів креатиніну. Цистатин С привернув увагу як біомаркер, що характеризує ранню ниркову дисфункцію, і на додаток до традиційної формули оцінювання запропоновано формулу для визначення eGFR за рівнями цистатину, креатиніну. Японське товариство нефрології ухвалило цю формулу оцінки в 2012 році [20].

Отже, ХОЗЛ у поєднанні з ГХ є системним тяжким захворюванням із різними супутніми патологіями та пов'язане із системним запаленням. Оскільки супутні захворювання впливають на тяжкість захворювання та прогноз пацієнтів, їх скринінг і лікування є ключовими для контролю ХОЗЛ і ГХ. Серцево-судинні захворювання, остеопороз і депресія визначено як репрезентативні супутні захворювання ХОЗЛ, але ниркова дисфункція у цьому контексті досліджена недостатньо. Похилий вік і куріння, а також ХОЗЛ на фоні ГХ є факторами ризику порушення роботи нирок, що, як відомо, також є важливим фактором ризику розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань.

## Висновки

1. ФНР у хворих на ХОЗЛ + ГХ достовірно нижчий у 3,79 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з практично здоровими особами, а базальна ШКФ у цих групах вірогідно не відрізнялася. При монопатології ГХ рівень ФНР у 2,11 раза ( $p < 0,05$ ) нижчий, ніж у групі контролю.

2. При коморбідності ХОЗЛ і ГХ майже у 5/6 хворих є ознаки ренальної дисфункції, зокрема порушення резервної здатності нирок пропорційно збільшувати ШКФ; це свідчить про прогресування процесів гіперфільтрації у нефронах.

3. За критерієм згоди Пірсона, у пацієнтів із ХОЗЛ на тлі ГХ у нижньому квартилі показника ФНР достовірно частіше реєстрували несприятливі порушення респіраторної функції легень (зниження індексу Тіффно –  $\chi^2 = 6,13$ ,  $p = 0,013$ ), а також кейси поєднання мікроальбумінурії з елевацією васкулярної резистивності судин русла міждольових гілок (PI МГНА  $> 1,05$  ум. од.;  $\chi^2 = 13,64$ ,  $p < 0,001$ ), що свідчить про можливу паралельність певних патологічних процесів у порушенні ауторегуляторних механізмів клубочкової фільтрації при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

4. У пацієнтів із коморбідним перебігом ГХ II стадії та ХОЗЛ II–III стадії прогресування ознак інтрагломерулярної гіпертензії та гіперфільтрації асоціюється з виразнішими клінічними симптомами та ступенем навантаження тиском за результатами добового моніторингу артеріального тиску. Це свідчить про наявність статистично достовірних кореляційних зв'язків між значеннями ФНР, з одного боку, та показниками САТ-тесту й ІПГСАТдн ( $r = +0,55$  та  $-0,63$ ,  $p < 0,05$  для всіх випадків), з іншого, підтверджуючи важливий зв'язок між порушенням процесів внутрішньоренальної гемоди-



наміки та окремими прогностичними факторами при ГХ у поєднанні з ХОЗЛ.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у дослідженні динаміки екскреції уропротеїнів та їхнього взаємозв'язку з концентраційними показниками маркерів фіброзу при поєднаному перебігу ГХ II стадії та ХОЗЛ II–III стадії.

### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Патогенетичні механізми взаємообтяження коморбідного перебігу деяких захворювань внутрішніх органів: клінічні, діагностичні, прогностичні аспекти та можливості оптимізації лікування», державний реєстраційний № 0121U112262 (2021–2025).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 26.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.01.2025

### Відомості про авторів:

Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5231-391X

Акімова Л. С., аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-7498-3544

### Information about the authors:

Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Akimova L. S., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Diseases No. 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

### References

- Shen S, Xiao Y. Association Between C-Reactive Protein and Albumin Ratios and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2289-303. doi: 10.2147/COPD.S413912
- Pelaia C, Pastori D, Armentaro G, Miceli S, Cassano V, Barbara K, et al. Predictors of Renal Function Worsening in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Multicenter Observational Study. *Nutrients.* 2021;13(8):2811. doi: 10.3390/nu13082811
- Wang Z, Sun Y. Unraveling the causality between chronic obstructive pulmonary disease and its common comorbidities using bidirectional Mendelian randomization. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):143. doi: 10.1186/s40001-024-01686-x
- Chioncel O, Benson L, Crespo-Leiro MG, Anker SD, Coats AJ, Filippatos G, et al. Comprehensive characterization of non-cardiac comorbidities in acute heart failure: an analysis of ESC-HFA EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(13):1346-58. doi: 10.1093/eurjpc/zwad151. Erratum in: *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(2):274. doi: 10.1093/eurjpc/zwad396
- Liu CK, Miao S, Giffuni J, Katzel LI, Fielding RA, Seliger SL, et al. Geriatric Syndromes and Health-Related Quality of Life in Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Kidney360.* 2023;4(4):e457-e465. doi: 10.34067/KID.0000000000000078
- Gembillo G, Calimeri S, Tranchida V, Silipigni S, Vella D, Ferrara D, et al. Lung Dysfunction and Chronic Kidney Disease: A Complex Network of Multiple Interactions. *J Pers Med.* 2023;13(2):286. doi: 10.3390/jpm13020286
- Zhang J, Qin Y, Zhou C, Luo Y, Wei H, Ge H, et al. Elevated BUN Upon Admission as a Predictor of in-Hospital Mortality Among Patients with Acute Exacerbation of COPD: A Secondary Analysis of Multicenter Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:1445-55. doi: 10.2147/COPD.S412106
- Warner ED, Corsi DR, Jimenez D, Bierowski M, Brailovsky Y, Oliveros E, et al. Determinants of pulmonary hypertension in patients with end-stage kidney disease and arteriovenous access. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(4):102406. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102406
- Takeuchi S, Kohno T, Goda A, Shiraishi Y, Kawana M, Saji M, et al. Multimorbidity, guideline-directed medical therapies, and associated outcomes among hospitalized heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2500-10. doi: 10.1002/ehf2.13954
- Voulgaris A, Marrone O, Bonsignore MR, Steiropoulos P. Chronic kidney disease in patients with obstructive sleep apnea. A narrative review. *Sleep Med Rev.* 2019;47:74-89. doi: 10.1016/j.smrv.2019.07.001
- DeJong M, Peterson L, Zielke T, Simone A, Penton A, Blecha M. Investigation of Renal Decline and New Onset Dialysis Following Endovascular Aneurysm Repair in the Vascular Quality Initiative. *Vasc Endovascular Surg.* 2023;57(3):203-14. doi: 10.1177/15385744221141229
- Lin C, Ge Q, Wang L, Zeng P, Huang M, Li D. Predictors, prevalence and prognostic role of pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2024;46(2):2368082. doi: 10.1080/0886022X.2024.2368082
- Fisher AT, Mulaney-Topkar B, Sheehan BM, Garcia-Toca M, Sorial E, Sgroi MD. Association between heart failure and arteriovenous access patency in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Vasc Surg.* 2024;79(5):1187-94. doi: 10.1016/j.jvs.2023.12.039
- Kwok WC, Tam TC, Ho JC, Lam DC, Ip MS, Yap DY. Hospitalized acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease – impact on long-term renal outcomes. *Respir Res.* 2024;25(1):36. doi: 10.1186/s12931-023-02635-8
- Lien CE, Chou YJ, Shen YJ, Tsai T, Huang N. A Population-Based Cohort Study on Chronic Comorbidity Risk Factors for Adverse Dengue Outcomes. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;105(6):1544-51. doi: 10.4269/ajtmh.21-0716
- Borin MT, Lo A, Barnes CN, Pendyala S, Bourdet DL. Pharmacokinetics and safety of revefenacin in subjects with impaired renal or hepatic function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2305-18. doi: 10.2147/COPD.S203709
- Parivakkam Mani A, K S, Sundar R, Yadav S. Pulmonary Manifestations at Different Stages in the Chronic Kidney Disease: An Observational Study. *Cureus.* 2023;15(5):e39235. doi: 10.7759/cureus.39235
- Sessa M, Rasmussen DB, Jensen MT, Kragholm K, Torp-Pedersen C, Andersen M. Metoprolol Versus Carvedilol in Patients With Heart Failure, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Diabetes Mellitus, and Renal Failure. *Am J Cardiol.* 2020;125(7):1069-76. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.048
- Yu F, He G, Hao WK, Hu W. The Long-Term Survival Outcome in Older Patients with Different Pathological Types of Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2023;48(1):338-46. doi: 10.1159/000530507
- Zelnick LR, Shlipak MG, Soliman EZ, Anderson A, Christenson R, Lash J, et al. Prediction of Incident Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(7):1015-24. doi: 10.2215/CJN.01060121

# Metabolic disorders and their impact on retinal blood flow in patients with age-related macular degeneration and diabetes mellitus: data from optical coherence tomography angiography

N. S. Lutsenko<sup>1</sup>A,E,F, T. S. Kyrylova<sup>1</sup>\*B,C,D

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

## Keywords:

age-related macular degeneration, insulin resistance, diabetes, metabolic disorders, metabolic syndrome, retinal plexuses, blood flow density, optical coherence tomography angiography.

Zaporozhye  
Medical Journal.  
2025;27(1):38-43

## \*E-mail:

tetianakyrylova@gmail.com

**Aim** – to examine the impact of metabolic disorders on retinal blood flow in patients with age-related macular degeneration (AMD) and diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography (OCT-A).

**Materials and methods.** The study included 98 eyes (62 patients) with early dry AMD. OCT-A examinations assessed retinal blood flow density in different areas with manual segmentation to define superficial (SCP), intermediate (ICP), and deep (DCP) capillary plexuses. Laboratory tests evaluated glucose and lipid profiles and homocysteine. Morphometric measurements were also conducted: waist circumference (WC) and body mass index (BMI). Patients were grouped based on carbohydrate metabolism impairment: Group 1 (no abnormalities), Group 2 (insulin resistance (IR)), and Group 3 (type 2 diabetes mellitus (DM)).

**Results.** The study has identified higher glucose levels in the type 2 DM group ( $10.67 \pm 5.11$  mmol/L,  $p = 0.05$ ) and elevated HOMA index in both IR ( $4.48 \pm 2.17$ ,  $p = 0.03$ ) and diabetes groups ( $4.89 \pm 1.13$ ,  $p = 0.04$ ). Homocysteine levels were lower in DM patients ( $6.36 \pm 2.57$   $\mu$ Mol/L,  $p = 0.02$ ). No significant differences have been found in lipid profiles or morphometric parameters ( $p > 0.05$ ). WC and BMI were strongly correlated with reduced blood flow in the SCP middle / far periphery ( $r = -0.747$ ,  $p = 0.001$ ). Elevated blood glucose ( $r = -0.606$ ,  $p = 0.017$ ) and HOMA index ( $r = -0.664$ ,  $p = 0.013$ ) were associated with reduced macular blood flow in the SCP macular region. Triglycerides have shown the most significant negative effect on the blood flow, especially in the SCP macular area ( $r = -0.883$ ,  $p = 0.0001$ ). Homocysteine and cholesterol have also been linked to reduced blood flow in the DCP, while high-density lipoprotein has been found to be protective.

**Conclusions.** The results suggest that glucose metabolism abnormalities, IR, and elevated lipid and homocysteine levels significantly impair retinal blood flow, particularly in the macula and peripheral regions, emphasizing the importance of metabolic control in patients with AMD and DM.

## Ключові слова:

вікова макулярна дегенерація, інсуліно-резистентність, цукровий діабет, метаболічні порушення, метаболічний синдром, ретинальні сплетення, щільність кровотоку, оптична когерентна томографія ангіографія.

Запорізький  
медичний журнал.  
2025. Т. 27, № 1(148).  
С. 38-43

## Метаболічні порушення та їхній вплив на ретинальний кровообіг у хворих на вікову макулярну дегенерацію та цукровий діабет: дані оптичної когерентної томографічної ангіографії

Н. С. Луценко, Т. С. Кирилова

**Мета роботи** – дослідити вплив метаболічних порушень на кровотік у сітківці пацієнтів із віковою макулярною дегенерацією (ВМД) та цукровим діабетом за допомогою оптичної когерентної томографічної ангіографії (ОКТ-А).

**Матеріали і методи.** До дослідження залучили 62 пацієнтів (98 очей) із ранньою сухою ВМД. Під час обстеження за допомогою ОКТ-А оцінювали щільність кровотоку сітківки в різних ділянках із ручною сегментацією, розрізняючи поверхневе (ПСС), проміжне (ПКС) і глибоке (ГКС) капілярні сплетення. Під час лабораторних досліджень визначали профілі глюкози, ліпідів і гомоцистеїну. Здійснили морфометричні вимірювання, зокрема визначили обвід талії (ОТ) та індекс маси тіла (ІМТ). Пацієнтів поділили на групи за порушеннями вуглеводного обміну: 1 група – без розладів; 2 група – хворі з інсулінорезистентністю (ІР); 3 група – пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

**Результати.** У результаті дослідження встановили вищі рівні глюкози в групі пацієнтів із ЦД 2 типу ( $10,67 \pm 5,11$  ммоль/л,  $p = 0,05$ ) та підвищення індексу НОМА в обох групах хворих з ІР ( $4,48 \pm 2,17$ ,  $p = 0,03$ ), а також у групах діабету ( $4,89 \pm 1,13$ ,  $p = 0,04$ ). Рівень гомоцистеїну нижчий у хворих на ЦД ( $6,36 \pm 2,57$  мкмоль/л,  $p = 0,02$ ). Не визначили суттєвих відмінностей за ліпідними профілями та морфометричними параметрами ( $p > 0,05$ ). ОТ та ІМТ сильно корелюють зі зниженим кровотоком у середній / дальній периферії ПСС ( $r = -0,747$ ,  $p = 0,001$ ). Підвищений рівень глюкози ( $r = -0,606$ ,  $p = 0,017$ ) та індекс НОМА ( $r = -0,664$ ,  $p = 0,013$ ) зменшили кровотік у макулярній ділянці ПСС. Тригліцериди характеризувалися найістотнішим негативним впливом на кровотік, особливо в макулі ПСС ( $r = -0,883$ ,  $p = 0,0001$ ). Гомоцистеїн і холестерин асоційовані зі зменшенням кровообігу в ГКС, а ліпопротеїди високої щільності – захисний фактор.

**Висновки.** Результати дослідження дали підстави зробити висновок, що порушення метаболізму глюкози, ІР та підвищені рівні ліпідів і гомоцистеїну істотно погіршують кровообіг у сітківці, особливо в макулі та периферичних ділянках. Це підтверджує важливість метаболічного контролю в пацієнтів із ВМД і ЦД.

Age-related macular degeneration (AMD) and diabetes mellitus (DM) are among the leading causes of vision loss in the elderly population. According to the World Health Organization, AMD affects nearly 196 million people worldwide, and this number is expected to rise to 288 million by 2040 [1]. Meanwhile, diabetes mellitus (DM), which statistically affects around 9.3 % of the adult population [2], is not only a metabolic disorder but also a significant risk factor for the development of complications, including retinopathy and AMD [3,4].

The pathogenesis of AMD and diabetic retinopathy is associated with significant changes in the retinal state, including oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction, and alterations in retinal blood flow. In recent years, optical coherence tomography angiography (OCT-A) has become an essential tool for studying the state of retinal blood flow and visualizing vascular abnormalities. Studies have demonstrated that OCT-A can detect changes in the retinal capillary network density at early stages of diseases, that can be used for monitoring the progression of AMD and DM [5,6]. In particular, examining retinal microcirculation using this method allows for finding correlations between changes in retinal blood flow and metabolic parameters such as blood glucose and lipid levels [7].

Researchers have shown that metabolic disorders, such as dyslipidemia, play a crucial role in AMD progression. According to data published in "Retina", elevated triglyceride levels and decreased high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels have been correlated to significant changes in retinal structure which could cause visual dysfunction [8]. Metabolic syndrome that includes a combination of hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension, is also associated with an increased risk of developing AMD, emphasizing the pathogenetic link between these conditions [9,10].

Thus, the presence of metabolic disorders can worsen the function and structure of retinal vessels, as demonstrated by some studies. For instance, it has been shown that patients with dyslipidemia and hyperglycemia had significant retinal microvascular density affections [11]. This underlines the need for further studies on the impact of metabolic disorders on the retinal blood flow state and their potential pathogenetic link to AMD.

The results of this study may be an important insight into the mechanisms underlying vision impairment in this patient population and help to develop new approaches for the prevention and treatment of these diseases.

## Aim

To examine the impact of metabolic disorders on retinal blood flow in patients with age-related macular degeneration and diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography.

## Materials and methods

The study was conducted at the Municipal Nonprofit Enterprise Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital of Zaporizhzhia Regional Council from 2019 to 2024 and included 98 eyes (62 patients) with signs of early AMD. The mean age of the subjects was  $59.0 \pm 8.3$  years. There was no significant difference between the sexes: the number of

women was 52.6 %, men – 47.4 % ( $p = 0.67$ ). Metabolic disorders and the status of retinal blood flow were assessed prospectively based on the following inclusion criteria: age over 50 years; presence of ophthalmoscopic signs of early dry AMD in the absence of any other visible retinal pathology; ocular media transparency to allow for a qualitative evaluation of retinal microcirculation status. Exclusion criteria were refractive abnormalities outside the range of  $-3.0$  D to  $+2.0$  D and low-quality OCT-A images (scan quality score (SQ) below 7 points) due to media opacity or involuntary eye movements. The scan quality index was automatically calculated by software on a scale of 1 to 10 points, considering signal strength, image resolution, and the presence of motion artifacts.

All the studies were conducted following the principles of the Helsinki Declaration. A positive decision was also received from the local Ethics Committee. All participants in the study voluntarily submitted a written informed consent form.

To evaluate the status of retinal blood flow, all patients underwent OCT-A examinations using the AngioVue OCT-A system (RTVue XR OCT Avanti, Optovue Inc., Fremont, CA, USA) to determine blood flow density in various retinal topographic areas. For this purpose, angiograms were recorded in the Angio Retina scan mode ( $3 \times 3$  mm) with sequential manual shifting of the scanning area from the fovea to the periphery in the temporal sector. Thus, three scans were recorded, covering 1–9 mm from the fovea. Subsequently, the obtained scans were subjected to manual segmentation, focusing on three anatomical retinal vascular plexuses: the superficial capillary plexus (SCP), intermediate capillary plexus (ICP), and deep capillary plexus (DCP). Quantitative analysis was performed using external software for medical image analysis and processing – ImageJ (National Institutes of Health). Each image was divided into 9 quadrants measuring  $1 \times 1$  mm for a more accurate assessment. The data from the three central quadrants of each OCT-A scan were examined from the fovea to the periphery. The indicators were combined into groups based on the retinal topographic areas, where 1–3 mm corresponded to the macula, 4–6 mm – to the near periphery, and 7–9 mm – to the middle / far periphery [12].

To assess the presence of carbohydrate and lipid metabolism disorders, laboratory tests were performed for all the patients: fasting glucose level, glycated hemoglobin, calculation of the Homeostatic Model Assessment (HOMA) index, lipid profile determining triglyceride, HDL and low-density (LDL) cholesterol levels, atherogenic coefficient (AC) calculation, as well as physical examinations measuring waist circumference (WC) and body mass index (BMI).

Depending on the identified disturbances of carbohydrate metabolism, all the patients with early dry AMD were divided into three groups: Group 1 (39 eyes, 25 patients) – with no carbohydrate metabolism disturbances; Group 2 (27 eyes, 15 patients) – with concomitant insulin resistance (IR); Group 3 (32 eyes, 22 patients) – with concomitant type 2 DM.

Descriptive statistics were presented as mean  $\pm$  standard deviation ( $M \pm SD$ ), and statistical significance was assessed using a t-test. A correlation analysis was carried out using the parametric (Pearson) test, where the results were shown in the form of a correlation coefficient  $r$ . The

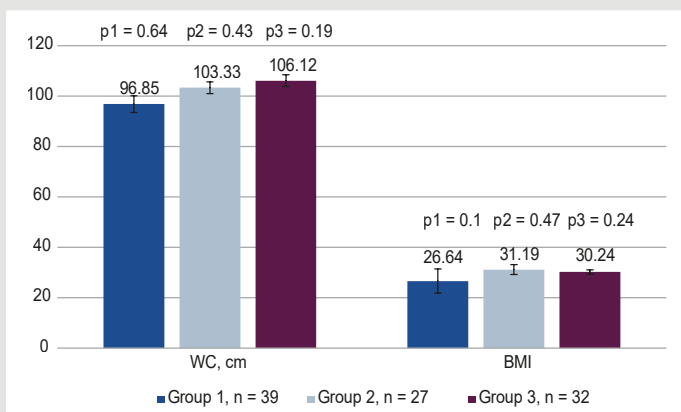


Fig. 1. Comparison of morphometric parameters across three groups.

p1: significant differences between groups 1 and 2; p2: significant differences between groups 2 and 3; p3: significant differences between groups 1 and 3.

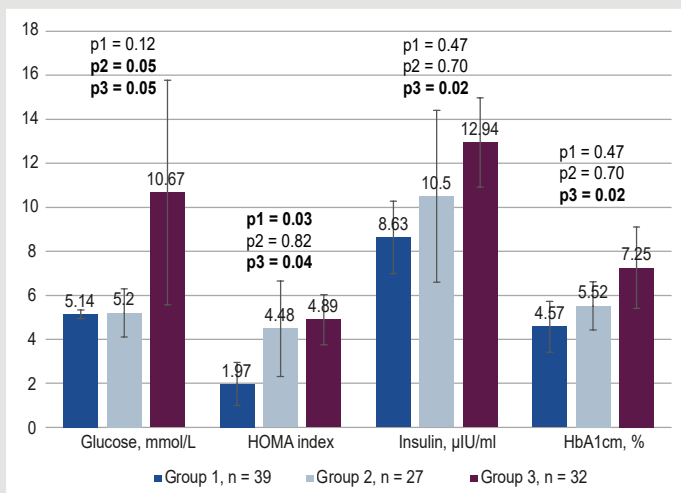


Fig. 2. Comparison of carbohydrate metabolism indicators across three groups.

p1: significant differences between groups 1 and 2; p2: significant differences between groups 2 and 3; p3: significant differences between groups 1 and 3; bold values indicate statistical significance.

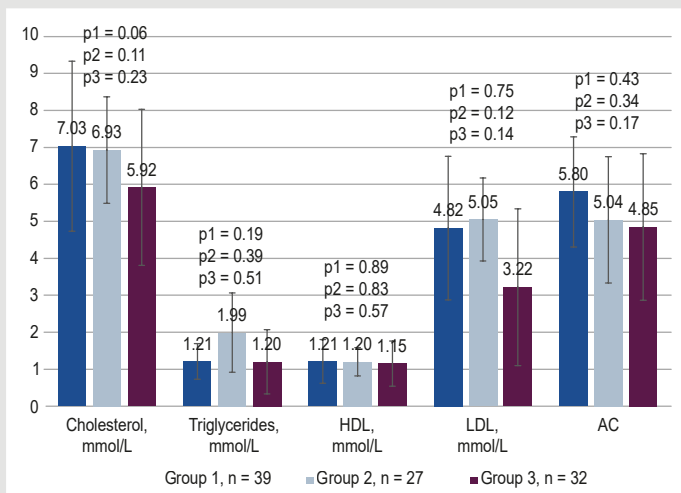


Fig. 3. Comparison of lipid profile across three groups.

p1: significant differences between groups 1 and 2; p2: significant differences between groups 2 and 3; p3: significant differences between groups 1 and 3.

statistical significance was assessed using the t-test with a level of  $p < 0.05$ .

## Results

The analysis of morphometric parameters, which are important risk factors for metabolic disorders, has not revealed statistically significant differences between the three study groups (Fig. 1).

WC parameters varied across the groups; however, no statistically significant differences have been detected ( $p > 0.05$ ). The highest BMI was observed in IR group ( $31.19 \pm 1.94$ ), but no statistically significant differences have been found between the groups either ( $p > 0.05$ ).

The analysis of carbohydrate metabolism has shown significantly higher glucose levels in patients with concomitant type 2 DM ( $10.67 \pm 5.11$  mmol/L) compared to the groups without carbohydrate metabolism disorders or with IR ( $p = 0.05$ ) (Fig. 2).

The HOMA index, used to assess IR, was significantly higher in both IR ( $4.48 \pm 2.17$ ) and DM groups ( $4.89 \pm 1.13$ ) with statistically significant differences between groups 1 and 2 ( $p = 0.03$ ) and groups 1 and 3 ( $p = 0.04$ ).

Insulin levels were also the highest in DM group ( $12.94 \pm 2.03$ ) with statistically significant differences between groups 1 and 3 ( $p = 0.02$ ).

When evaluating homocysteine levels, a significant reduction was observed in patients with DM ( $6.36 \pm 2.57$ ). Statistically significant differences have been detected between groups 2 and 3 ( $p = 0.02$ ) and groups 1 and 3 ( $p = 0.04$ ).

The lipid profile analysis has not demonstrated statistically significant differences in total cholesterol, triglycerides, or HDL and LDL among the groups ( $p > 0.05$ ) (Fig. 3).

Table 1 presents the correlation analysis of retinal blood flow and metabolic disorders for the whole sample rather than for each individual group in order to ensure greater statistical power and significance of the results. Analyzing the whole sample has allowed to better assess the overall impact of metabolic parameters on retinal blood flow, regardless of the group-specific characteristics, considering that the mechanisms of influence may be common in all patients with AMD.

The analysis of relationships between metabolic disorders and retinal blood flow density has revealed a significant negative impact of various metabolic factors with varying effects depending on the retinal region and layers.

The most significant negative impact of WC and BMI has been observed. Increased WC was closely associated with a reduction in blood flow density in the SCP across all retinal regions with the most marked effect in the middle / far periphery ( $r = -0.747$ ,  $p = 0.001$ ). The trend was the same in the ICP with significant correlations observed in all the regions and the strongest effects in the near periphery ( $r = -0.589$ ,  $p = 0.021$ ) and macular areas ( $r = -0.546$ ,  $p = 0.035$ ). Although BMI has demonstrated a similar pattern, the most notable decrease in blood flow has been detected in the SCP middle/far periphery ( $r = -0.625$ ,  $p = 0.007$ ).

Elevated glucose levels have been shown to significantly affect blood flow density in the macular SCP ( $r = -0.606$ ,  $p = 0.017$ ), while correlations in other regions have not



**Table 1.** Association between retinal blood flow density and metabolic disorders

Parameter, units of measurement	SCP			ICP			DCP		
	Macula	Near periphery	Middle / far periphery	Macula	Near periphery	Middle / far periphery	Macula	Near periphery	Middle / far periphery
	<b>r (n = 98)</b>								
WC, cm	-0.546*	-0.589*	-0.747*	-0.557*	-0.547*	-0.553*	0.143	-0.101	-0.054
	p = 0.035	p = 0.021	p = 0.001	p = 0.031	p = 0.050	p = 0.032	p = 0.611	p = 0.720	p = 0.846
BMI	-0.363	-0.384	-0.625*	-0.328	-0.236	-0.441	0.253	-0.008	0.149
	p = 0.152	p = 0.128	p = 0.007	p = 0.198	p = 0.361	p = 0.076	p = 0.326	p = 0.974	p = 0.566
Glucose, mmol/L	-0.606*	-0.294	-0.170	-0.167	-0.195	-0.299	0.083	-0.106	-0.335
	p = 0.017	p = 0.287	p = 0.543	p = 0.550	p = 0.485	p = 0.279	p = 0.768	p = 0.707	p = 0.221
HOMA index	-0.664*	-0.508	-0.507	0.052	-0.204	-0.498	0.180	-0.197	-0.113
	p = 0.013	p = 0.076	p = 0.077	p = 0.864	p = 0.502	p = 0.083	p = 0.556	p = 0.519	p = 0.712
Insulin, $\mu$ U/ml	-0.349	-0.323	-0.457	0.160	0.061	-0.350	0.269	0.023	0.044
	p = 0.242	p = 0.280	p = 0.116	p = 0.601	p = 0.842	p = 0.241	p = 0.373	p = 0.939	p = 0.886
HbA1c, %	-0.690*	-0.454	-0.130	-0.113	-0.297	-0.474	-0.098	-0.409	-0.526
	p = 0.013	p = 0.138	p = 0.687	p = 0.726	p = 0.348	p = 0.119	p = 0.761	p = 0.187	p = 0.079
Homocysteine, $\mu$ Mol/L	0.095	-0.534	-0.711*	-0.307	-0.304	0.007	-0.408	0.073	-0.382
	p = 0.792	p = 0.111	p = 0.021	p = 0.387	p = 0.393	p = 0.983	p = 0.242	p = 0.840	p = 0.275
Cholesterol, mmol/L	-0.664*	-0.1555	0.024	-0.263	-0.242	-0.501*	-0.239	-0.672*	-0.518*
	p = 0.005	p = 0.565	p = 0.930	p = 0.325	p = 0.365	p = 0.048	p = 0.372	p = 0.004	p = 0.041
Triglycerides, mmol/L	-0.883*	-0.559*	-0.295	-0.072	-0.414	-0.658*	-0.022	-0.472	-0.331
	p = 0.000	p = 0.024	p = 0.267	p = 0.790	p = 0.110	p = 0.006	p = 0.934	p = 0.065	p = 0.210
HDL, mmol/L	0.207	-0.255	-0.398	0.115	0.040	0.288	0.240	0.654*	0.580*
	p = 0.442	p = 0.339	p = 0.126	p = 0.669	p = 0.881	p = 0.278	p = 0.369	p = 0.006	p = 0.050
LDL, mmol/L	-0.510*	0.028	0.294	-0.161	-0.137	-0.392	-0.372	-0.765*	-0.518*
	p = 0.043	p = 0.916	p = 0.269	p = 0.549	p = 0.611	p = 0.133	p = 0.156	p = 0.001	p = 0.041
AC	-0.428	0.098	0.209	-0.237	-0.129	-0.409	-0.202	-0.671*	0.539*
	p = 0.097	p = 0.717	p = 0.437	p = 0.377	p = 0.633	p = 0.115	p = 0.452	p = 0.004	p = 0.047

\*: statistically significant differences.

been found to be statistically significant. The HOMA index, representing IR, has shown a similar effect on the blood flow in the macular SCP ( $r = -0.664$ ,  $p = 0.013$ ) and the near periphery of the ICP ( $r = -0.508$ ,  $p = 0.076$ ), emphasizing the role of IR in impairing blood flow, particularly in the central retinal regions.

Lipid profile analysis has revealed the greatest adverse effect of triglycerides on blood flow in the macula ( $r = -0.883$ ,  $p = 0.000$ ) and near periphery ( $r = -0.559$ ,  $p = 0.024$ ) of the SCP, and the middle / far periphery ( $r = -0.658$ ,  $p = 0.006$ ) of the ICP, indicating their significant involvement in retinal microcirculatory dysfunction. Total cholesterol levels have also demonstrated a negative impact on blood flow density with the strongest correlations in the near periphery ( $r = -0.672$ ,  $p = 0.004$ ) and the middle/far periphery ( $r = -0.518$ ,  $p = 0.041$ ) of the DCP.

In contrast, HDL levels have shown a positive correlation with blood flow in the near periphery of the DCP ( $r = 0.654$ ,  $p = 0.006$ ), demonstrating a protective effect. LDL, on the contrary, has negatively impacted blood flow in the same areas with the most significant decrease observed in the near periphery of the DCP ( $r = -0.765$ ,  $p = 0.001$ ).

On the other hand, homocysteine levels have negatively affected blood flow predominantly in the peripheral regions with a correlation of  $r = -0.7113$  ( $p = 0.021$ ) observed in the middle / far periphery of the SCP.

The study has demonstrated the most negative impact of metabolic disorders, particularly high WC, BMI, and elevated triglycerides, on blood flow density in the SCP and ICP, especially in the peripheral retinal regions. Moreover, IR (HOMA index) and glucose have primarily affected the

macular blood flow; total cholesterol and LDL have significantly negatively affected the DCP, particularly in the peripheral zones. On the contrary, HDL has been shown to be protective with regard to blood flow, particularly in the DCP.

## Discussion

The results of our study have demonstrated no significant differences in morphometric parameters between the groups, although the trend toward an increase in these parameters in patients with concomitant carbohydrate metabolism disorders has been shown. It is worth noting that previous studies have also found ambiguous associations between excess body weight and both AMD and DM. In these groups, the association between obesity and retinal manifestations of these diseases has been observed, but no significant correlations with the stages of AMD or diabetic retinopathy have been noted [13,14,15]. We also have revealed strong negative correlations between WC and BMI and blood flow density, especially in the peripheral retina. All these are in good agreement with findings of other studies indicating a link between obesity and reduced retinal perfusion [16,17].

Carbohydrate metabolism parameters were predictably significantly higher in patients with type 2 DM compared to those in other groups, and the HOMA index assessing IR was markedly elevated in both IR and DM groups. It is noteworthy that glucose levels and HOMA index also substantially impacted central retinal blood flow density. Literature data suggest that prolonged hyperglycemia and IR may be associated with an increased risk of developing

AMD [4, 18, 19], underlining the importance of early glucose control to prevent retinal damage.

No significant differences in lipid metabolism parameters between the groups have been revealed, although lower cholesterol levels have been observed in the group with concomitant DM. This may be due to the use of lipid-lowering therapy in this group of patients. Importantly, triglyceride levels appeared to be the strongest factor influencing blood flow density in the central retina, confirming the findings of earlier studies [20]. In our study, we specifically focused on the significant negative correlations between triglyceride levels and blood flow density at distances of 1–6 mm.

The significant reduction in homocysteine levels in the group with concomitant DM is consistent with previously demonstrated research findings, which also have shown a decrease in this marker in DM patients [21]. In contrast to other parameters, homocysteine levels have been found to be significant only for microcirculation in the peripheral retina. This conclusion is consistent with results from earlier studies indicating an association between elevated homocysteine levels and reduced blood flow and may serve as a marker for vascular disease risk [22]. However, these studies have not shown any regional differences in its impact on microcirculation.

Overall, the findings of our study emphasize the importance of monitoring metabolic factors to maintain retinal health, as well as underline the need for further research aimed at examining the mechanisms through which metabolic disorders affect the retinal microcirculation. These data may have significant implications for developing new treatment and prevention strategies in the context of metabolic syndrome and DM.

## Conclusions

1. The analysis of morphometric and metabolic parameters has revealed significant differences in glucose, HOMA index, insulin, and homocysteine levels between study groups, while no statistically significant differences have been found in WC, BMI, or lipid profiles.

2. The correlation analysis has shown significantly affected blood flow density in the SCP macular region ( $r = -0.606$ ,  $p = 0.017$ ) in type 2 DM patients with elevated glucose levels ( $10.67 \pm 5.11$  mmol/L). The HOMA index assessing IR also has shown significant correlations with the macular blood flow ( $r = -0.664$ ,  $p = 0.013$ ).

3. Triglyceride levels have demonstrated the most significant negative impact on the blood flow density, particularly in the SCP macular region ( $r = -0.883$ ,  $p = 0.000$ ) and the near periphery ( $r = -0.559$ ,  $p = 0.024$ ). Total cholesterol levels have also negatively affected the blood flow density, especially in the DCP peripheral region ( $r = -0.672$ ,  $p = 0.004$ ).

4. The correlation analysis has revealed negative impacts of homocysteine levels on the blood flow density in peripheral regions with a correlation of  $r = -0.711$  ( $p = 0.021$ ) in the SCP middle / far periphery.

**Perspectives of subsequent scientific research.** These findings emphasize the importance of metabolic factor monitoring for preserving retinal health and suggest the need for further studies on underlying mechanisms linking metabolic disorders to retinal microcirculation.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 24.10.2024  
Після доопрацювання / Revised: 05.11.2024  
Схвалено до друку / Accepted: 28.11.2024

## Information about the authors:

Lutsenko N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9433-7568

Kyrylova T. S., MD, Assistant of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-1435-6836

## Відомості про авторів:

Луценко Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Кирилова Т. С., асистент каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

## References

- Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-Related Macular Degeneration: A Review. *JAMA*. 2024;331(2):147-57. doi: 10.1001/jama.2023.26074
- Syvolap VV, Bohun AO. [Dependency between local carotid arterial stiffness and the presence of atherosclerotic plaque in the carotid basin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus]. *Zaporozhye medical journal*. 2024;26(2):93-100. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2024.2.296602
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
- Hwang S, Kang SW, Kim SJ, Lee KN, Han K, Lim DH. Diabetes-Related Risk Factors for Exudative Age-Related Macular Degeneration: A Nationwide Cohort Study of a Diabetic Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(10):10. doi: 10.1167/iov.64.10.10
- Zhang L, Van Dijk EH, Borrelli E, Fragiotta S, Breazzano MP. OCT and OCT Angiography Update: Clinical Application to Age-Related Macular Degeneration, Central Serous Chorioretinopathy, Macular Telangiectasia, and Diabetic Retinopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):232. doi: 10.3390/diagnostics13020232
- Palma F, Camacho P. The role of Optical Coherence Tomography Angiography to detect early microvascular changes in Diabetic Retinopathy: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20(2):1957-74. doi: 10.1007/s40200-021-00886-0
- Hanssen H, Streese L, Vilser W. Retinal vessel diameters and function in cardiovascular risk and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2022;91:101095. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101095
- Park SJ, Park DH. REvisiting Lipids in REtinal Diseases: A Focused Review on Age-related Macular Degeneration and Diabetic Retinopathy. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(3):406-18. doi: 10.12997/jla.2020.9.3.406
- Lima-Fontes M, Barata P, Falcão M, Carneiro Â. Ocular findings in metabolic syndrome: a review. *Porto Biomed J*. 2020;5(6):e104. doi: 10.1097/j.pbj.000000000000104
- Ghaem Maralani H, Tai BC, Wong TY, Tai ES, Li J, Wang JJ, et al. Metabolic syndrome and risk of age-related macular degeneration. *Retina*. 2015;35(3):459-66. doi: 10.1097/IAE.0000000000000338
- Rao H, Jalali JA, Johnston TP, Koulen P. Emerging Roles of Dyslipidemia and Hyperglycemia in Diabetic Retinopathy: Molecular Mechanisms and Clinical Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:620045. doi: 10.3389/fendo.2021.620045
- Quinn N, Csincsik L, Flynn E, Curcio CA, Kiss S, Sadda SR, et al. The clinical relevance of visualising the peripheral retina. *Prog Retin Eye Res*. 2019;68:83-109. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.10.001

13. Zhang QY, Tie LJ, Wu SS, Lv PL, Huang HW, Wang WQ, et al. Overweight, Obesity, and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(3):1276-83. doi: [10.1167/iovs.15-18637](https://doi.org/10.1167/iovs.15-18637)
14. Zheng C, Wei X, Cao X. The causal effect of obesity on diabetic retinopathy: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1108731. doi: [10.3389/fendo.2023.1108731](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1108731)
15. Fu S, Zhang L, Xu J, Liu X, Zhu X. Association between abdominal obesity and diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279734. doi: [10.1371/journal.pone.0279734](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279734)
16. Zaleska-Żmijewska A, Wawrzyniak Z, Kupis M, Szaflik JP. The Relation between Body Mass Index and Retinal Photoreceptor Morphology and Microvascular Changes Measured with Adaptive Optics (rtx1) High-Resolution Imaging. *J Ophthalmol.* 2021;2021:6642059. doi: [10.1155/2021/6642059](https://doi.org/10.1155/2021/6642059)
17. Ding Q, Wu H, Wang W, Xiong K, Gong X, Yuan G, et al. Association of Body Mass Index and Waist-to-Hip Ratio With Retinal Microvasculature in Healthy Chinese Adults: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Am J Ophthalmol.* 2023;246:96-106. doi: [10.1016/j.ajo.2022.09.012](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.09.012)
18. Lee H, Han KD, Shin J. Association between glycemic status and age-related macular degeneration: A nationwide population-based cohort study. *Diabetes Metab.* 2023;49(3):101442. doi: [10.1016/j.diabet.2023.101442](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101442)
19. Rauscher FG, Elze T, Francke M, Martinez-Perez ME, Li Y, Wirkner K, et al. Glucose tolerance and insulin resistance/sensitivity associate with retinal layer characteristics: the LIFE-Adult-Study. *Diabetologia.* 2024;67(5):928-39. doi: [10.1007/s00125-024-06093-9](https://doi.org/10.1007/s00125-024-06093-9)
20. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Dyslipidaemia and microvascular disease in the retina. *Eye (Lond).* 2005;19(8):861-8. doi: [10.1038/sj.eye.6701668](https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701668)
21. Platt DE, Hariri E, Salameh P, Merhi M, Sabbah N, Helou M, et al. Type II diabetes mellitus and hyperhomocysteinemia: a complex interaction. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:19. doi: [10.1186/s13098-017-0218-0](https://doi.org/10.1186/s13098-017-0218-0)
22. Tawfik A, Samra YA, Elsherbiny NM, Al-Shabrawey M. Implication of Hyperhomocysteinemia in Blood Retinal Barrier (BRB) Dysfunction. *Biomolecules.* 2020;10(8):1119. doi: [10.3390/biom10081119](https://doi.org/10.3390/biom10081119)

# The role of visceral hypersensitivity and cortisol levels in the development of intestinal dysfunction in coexisting hypothyroidism

V. H. Mishchuk<sup>1</sup>\*, A.D.F., H. V. Kozinchuk<sup>1</sup>A,B,C, O. Z. Venhrovych<sup>1</sup>D,E, U. P. Shalamai<sup>1</sup>B,C

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

## Keywords:

hypothyroidism, irritable bowel syndrome, visceral hypersensitivity, cortisol, calprotectin.

Zaporozhye  
Medical Journal.  
2025;27(1):44-50

\*E-mail:  
vmishuk@ifnmu.edu.ua

The increasing dysfunction of the thyroid gland, particularly hypothyroidism, and its multifaceted effects on the gastrointestinal tract, such as potential changes in hormonal receptor sensitivity, neuromuscular disorders, and myopathy caused by infiltration of the colonic wall, lead to impaired bowel function. Although constipation remains the most common gastrointestinal complaint in hypothyroidism, hypomotility may contribute to excessive bacterial growth in the small intestine and the development of diarrhea.

**The aim** is to study the role of visceral hypersensitivity and cortisol levels in patients with intestinal dysfunction in coexisting hypothyroidism and in those with constipation or diarrhea without thyroid dysfunction.

**Materials and methods.** A total of 41 patients with hypothyroidism were examined, of whom 24 were diagnosed with persistent constipation and 17 with diarrhea, along with 36 patients with irritable bowel syndrome (IBS) (control group), of whom 22 had constipation and 14 had diarrhea. In all the patients, visceral hypersensitivity was assessed using the Visceral Sensitivity Index (VSI), and serum cortisol levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits from Sanguin (USA). Fecal calprotectin levels were assessed with the Human CALPE (Calprotectin) ELISA KIT by Elabscience (USA).

**Results.** VSI was higher in patients with hypothyroidism and diarrhea and scored 66.0 (61.0; 68.0) points. In individuals with IBS and diarrhea without thyroid dysfunction, VSI was 58.0 (54.0; 62.0) points. Meanwhile, VSI was 65.0 (60.0; 69.0) points in patients with constipation due to hypothyroidism, whereas in IBS patients without thyroid dysfunction, it was significantly lower – 24.0 (22.0; 26.0) points ( $p < 0.05$ ). In the control group without bowel and thyroid pathology, VSI scored 15.0 (12.0; 18.0) points. The serum cortisol level in patients with hypothyroidism and diarrhea was 305.41 (270.24; 309.3) nmol/L, while in patients with IBS and diarrhea without thyroid dysfunction, it was 211.0 (205.0; 222.5) nmol/L. In patients with constipation due to hypothyroidism, the serum cortisol level was 310.625 (308.440; 337.285) nmol/L, whereas in IBS patients with constipation, it was 178.0 (172.0; 187.5) nmol/L. For healthy individuals, the cortisol level was 158.0 (152.0; 167.5) nmol/L. A direct correlation has been found between a high degree of visceral sensitivity and cortisol levels in patients with hypothyroidism and constipation, as well as an inverse correlation in patients with hypothyroidism and diarrhea. The obtained data may indicate a shift towards hypersensitivity and the development of symptoms characteristic of IBS.

**Conclusions.** Visceral hypersensitivity is observed both in cases of diarrhea developing against the background of hypothyroidism and in irritable bowel syndrome with a similar clinical presentation. At the same time, in cases of constipation associated with hypothyroidism, hypersensitivity is also present but tends to be less pronounced in IBS with constipation. Patients with hypothyroidism, regardless of the presence of constipation or diarrhoea, have an increase in blood cortisol levels, while in some variants of IBS, they do not differ significantly from those of healthy individuals. A direct correlation was found between a high degree of visceral hypersensitivity and cortisol levels in hypothyroid patients with constipation and the opposite in hypothyroid patients with diarrhoea.

## Ключові слова:

гіпотиреоз, синдром подразненого кишечника, вісцеральна гіперчутливість, кортизол, кальпротектин.

Запорізький  
медичний журнал.  
2025. Т. 27, № 1(148).  
С. 44-50

## Роль вісцеральної гіперчутливості та рівня кортизолу у розвитку порушення функції кишечника на фоні гіпотиреозу

В. Г. Міщук, Г. В. Козінчук, О. З. Венгрович, У. П. Шаламай

Посилення дисфункції щитоподібної залози, зокрема гіпотиреозу та його істотний вплив на шлунково-кишковий тракт із можливими змінами чутливості гормональних рецепторів, нервово-м'язовими розладами та міопатією, що спричинена інфільтрацією стінки товстої кишки, призводять до порушення функції кишечника. Хоча закріп залишається найчастішою скарою щодо травної системи при гіпотиреозі, гіпомоторика може спричинити надмірний бактеріальний ріст у тонкій кишці та виникнення діареї.

**Мета роботи** – вивчити роль вісцеральної гіперчутливості та рівня кортизолу у хворих із порушенням функції кишечника на фоні гіпотиреозу та у пацієнтів із закріпами або діареєю без дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ).

**Матеріали і методи.** Обстежили 41 пацієнта з гіпотиреозом: у 24 хворих діагностовано стійкі закріпи, у 17 – діарею; а також 36 хворих із синдромом подразненого кишківника (СПК) (контрольна група): 22 осіб мали скарги на закріпи, 14 – на діарею. В усіх обстежених визначили вісцеральну гіперчутливість за допомогою індексу вісцеральної гіперчутливості (VSI), рівень кортизолу в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів фірми «Sanguin» (США), рівень кальпротектину в калі – Human CALPE (Calprotectin) Elisa KIT (Elabscience, США).

**Результати.** VSI вищий у хворих на гіпотиреоз з діареєю та становив 66,0 (61,0; 68,0) бала. В обстежених із СПК і діареєю без порушення функцій ЩЗ він становив 58,0 (54,0; 62,0) бала. У хворих із закріпами на фоні гіпотиреозу VSI дорівнював 65,0 (60,0; 69,0) бала, а при СПК без порушення функцій ЩЗ – 24,0 (22,0; 26,0) бала ( $p < 0,05$ ). В обстежених із контрольної групи без патології кишечника і ЩЗ показник VSI становив 15,0 (12,0; 18,0) бала. Рівень кортизолу в сироватці крові хворих на гіпотиреоз і діарею становив 305,41 (270,24; 309,3) нмоль/л, а на СПК і діарею, без порушення функцій ЩЗ –



211,0 (205,0; 222,5) нмоль/л. У пацієнтів із закрепами на фоні гіпотиреозу рівень кортизолу в сироватці крові становив 310,625 (308,44; 337,285) нмоль/л, а при СПК і закрепах – 178,0 (172,0; 187,5) нмоль/л (у здорових – 158,0 (152,0; 167,5) нмоль/л). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між високим ступенем вісцеральної чутливості та рівнем кортизолу у хворих на гіпотиреоз із закрепами, а також зворотний кореляційний зв'язок у пацієнтів із гіпотиреозом і діареєю.

**Висновки.** Вісцеральну гіперчутливість визначили і в разі діареї, що виникла на фоні гіпотиреозу, і при синдромі подразненого кишківника з такою самою клінічною картиною. Разом із тим, у разі закрепів, що пов'язані з гіпотиреозом, гіперчутливість також виявлена, проте мала тенденцію до меншої вираженості при СПК із закрепами. У хворих на гіпотиреоз незалежно від наявності закрепів чи діареї встановлено підвищення рівня кортизолу в крові, а при окремих варіантах СПК достовірно цей показник не відрізнявся від рівня, що визначений у здорових. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між високим ступенем вісцеральної чутливості та рівнем кортизолу у хворих на гіпотиреоз із закрепами, зворотний – у пацієнтів із гіпотиреозом і діареєю.

Changes in the status of individual hormonal systems play a crucial role in the development of functional and inflammatory gastrointestinal diseases [1]. This is particularly true for the thyroid system, as thyroid hormones are involved in the regulation of motor, evacuatory, and secretory activities of the gastrointestinal organs, as well as in cellular proliferation, differentiation, apoptosis, and the epithelial cell functional activity in the digestive system [2]. Particularly often, thyroid dysfunction leads to disturbances in intestinal motility, and thyroid hormones frequently correlate with intestinal ones and affect the brain-gut axis at various levels [3].

So, there have been a growing number of thyroid dysfunctions with the prevalence of hypothyroidism averaging 13.9 % in some countries (19.4 % in women and 6.3 % in men) [4]. According to a study by C. B. Giorda et al. [5], the prevalence of hypothyroidism has increased by 35 % in recent years, primarily due to non-iatrogenic forms. Hypothyroidism also tends to be higher among females aged ≥65 years and residents of Eastern and Southern Europe [6]. The impact of hypothyroidism on the gastrointestinal tract is multifaceted, with possible changes in hormonal receptor hypersensitivity, neuromuscular disorders, and myopathy due to colonic wall infiltration, leading to decreased intestinal peristalsis. Constipation remains the most common gastrointestinal complaint in hypothyroidism [7,8].

However, hypomotility in hypothyroidism can contribute to excessive bacterial growth in the small intestine and the development of diarrhea [9]. When the number of microorganisms in the small intestine exceeds 106 colony-forming units/mg in aspirate, it results in small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). One of the most common causes of this phenomenon is altered small intestinal motility, which occurs in hypothyroidism. It is hypothesized that excessive bacterial growth and subsequent diarrhea may affect more than half of patients with hypothyroidism and present as a chronic form [10]. On the other hand, the microbiome influences thyroid functions, leading R. Bardiel et al. [11] to hypothesize the existence of a gut-thyroid axis. In patients with excessive bacterial growth in the small intestine, thyroid functions may be impaired due to changes in thyroxine metabolism [12,13]. As W. Jiang et al. indicate, excessive bacterial growth may be present in 50 % of patients with hypothyroidism, and these conditions can lead to increased intestinal peristalsis [14].

In recent years, several studies have examined the relationship between thyroid dysfunction, particularly subclinical hypothyroidism, and irritable bowel syndrome (IBS) [15]. According to the Rome III criteria, IBS was diagnosed in 9.0 % of patients with IBS and diarrhea and 27.8 % of those

with IBS and constipation. Another study examined the relationship between euthyroid Hashimoto's thyroiditis and IBS in women [16]. No significant correlation has been found between these conditions, although thyroid antibody levels were higher in patients with Hashimoto's thyroiditis and IBS compared to those with thyroiditis without gastrointestinal symptoms. The authors concluded that IBS and IBS-like symptoms, including abdominal pain and discomfort, are likely the result of the direct effect of thyroid hormones on intestinal motility, rather than solely autoimmune effects in an euthyroid state. Furthermore, A. C. Ford et al. [17], in a sample of 23,471 patients, have not observed an association between IBS and endocrine autoimmune disorders, including Hashimoto's thyroiditis.

Currently, there is limited understanding of why many patients with thyroid dysfunction continue to experience gastrointestinal symptoms even after achieving a euthyroid state. Several factors contribute to this phenomenon, including increased intestinal permeability, microbial changes, mast cell reactivity, brain-gut dysfunction, and, notably, visceral hypersensitivity and hormonal imbalances [18]. Obesity also plays a significant role in increasing visceral hypersensitivity, even in the absence of detectable systemic low-grade inflammation, and weight gain is a hallmark of hypothyroidism [19]. Furthermore, maladaptive responses in the gut may result from alterations in neuroendocrine pathways, such as the release of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) from the pituitary, leading to increased cortisol secretion and a triad of symptoms, including fatigue, heightened stress sensitivity, and pain [20]. These symptoms can also manifest in thyroid dysfunction [18].

Studies conducted by S. Benson et al. have shown that pressure-controlled distension of the rectum, used for assessing visceral modality and its correction with hydrocortisone, reduced pain perceptions. As the authors note, however, the effects of cortisol on visceral hypersensitivity and pain have not yet been fully studied [20].

## Aim

The aim is to study the role of visceral hypersensitivity and cortisol levels in patients with intestinal dysfunction in coexisting hypothyroidism and in those with constipation or diarrhea without thyroid dysfunction.

## Materials and methods

The work was carried out at the Centre for Clinical Medicine of the University Clinic of Ivano-Frankivsk National Medical University. Immunoenzyme tests were performed in the

laboratory of the same clinic, and bacteriological tests were done at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the University.

All patients included in the study gave written consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the principles of bioethics set out in the World Health Organization's Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" and approved by the Bioethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University.

The inclusion criteria in the study were confirmed hypothyroidism and IBS with diarrhea or constipation in patients, based on hormonal spectrum determination (TSH, T3, T4) and according to the Rome IV criteria. The study did not include patients with concomitant diabetes mellitus, neurological diseases (Parkinson's disease, stroke, inflammatory diseases of the nervous system), pathology of the anal region and rectum, and individuals over 60 years of age due to the possible development of functional constipation.

We examined 41 patients with hypothyroidism, of whom 24 (16 women and 8 men) presented with constipation and 17 patients (10 women and 7 men) – with diarrhea. The level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in patients with hypothyroidism and constipation was 14.24 (13.39; 14.98)  $\mu$ IU/ml, and in those with diarrhea, it was 11.95 (11.40; 12.50)  $\mu$ IU/ml (in healthy individuals, it was 4.32 (3.65; 4.99)  $\mu$ IU/ml).

The serum level of triiodothyronine (T3) in patients with hypothyroidism in the first subgroup was 1.94 (1.77; 2.09) nmol/L and in the second subgroup – 2.35 (1.79; 2.76) nmol/L. The level of thyroxine (T4) was 0.66 (0.60; 0.73) ng/dl, and 0.75 (0.67; 0.81) ng/dl, respectively.

The study also included 36 patients with IBS, of whom 22 were diagnosed with constipation variant according to the Rome IV criteria (third subgroup), and 14 – with diarrhea (fourth subgroup). In patients with IBS and constipation, the mean TSH level was 2.91 (2.80; 3.15)  $\mu$ IU/ml, T3 was 2.82 (2.80; 3.05) nmol/L, and T4 was 1.18 (1.10; 1.28) ng/dl. In cases of IBS with diarrhea, the serum TSH concentration was 2.18 (2.10; 2.35)  $\mu$ IU/ml, T3 was 2.99 (2.80; 3.25) nmol/L, and T4 was 1.210 (1.150; 1.325) ng/dl.

The patients examined for hypothyroidism were of working age, and their number at the age of 20 to 30 years was 14.6 %, from 30 to 40 – 34.1 %, and from 40 to 50 – 34.2 %, equaling an average of  $43.3 \pm 1.4$  years. IBS at the age of 20 to 30 years was diagnosed in 36.1 %, from 30 to 40 years – in 41.7 %, while at the age of 40 to 50 years – in 19.4 % of the subjects and the mean age was  $32.6 \pm 0.6$  years ( $p < 0.01$ ).

In all the patients included in the study, fecal calprotectin concentrations were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with commercial kits, Human Calprotectin / ELISA Kit from Elabscience (USA). This was done to rule out inflammatory bowel diseases in cases of diarrhea, and calprotectin levels are often significantly correlated with visceral hypersensitivity [21]. Excessive bacterial growth was determined by culturing secretions from the postbulbar portion of the duodenum on nutrient media, followed by counting the number of colonies. The condition was diagnosed when the number of colony-forming units exceeded  $10^6$  CFU per mg.

Visceral hypersensitivity was assessed using the Visceral Sensitivity Index (VSI) [22], which has demonstrated reliability, good content, convergent, divergent, and predictive validity. The reliability of VSI has been established through Cronbach's alpha, construct, and discriminant validity [23,24]. The VSI is a unidimensional scale with 15 items to measure specific anxiety related to gastrointestinal symptoms. The items are rated on a Likert scale from 0 to 5.

Serum cortisol levels were measured using the solid-phase enzyme immunoassay method with kits from Sanguin (USA), while fecal calprotectin levels were assessed using the Human CALPE (Calprotectin) ELISA KIT from Elabscience (USA).

The statistical analysis of the results was performed via the software packages Statistica for Windows 10 (Stat-Soft Inc., No. AGFR205F354521FA-5) and the statistical software packages of Microsoft Excel. Parametric and nonparametric methods of data evaluation were used. The results were statistically analyzed using Pearson's chi-square ( $\chi^2$ ) with Yates' correction (for qualitative data with a small sample size). The strength of the correlation between the quantitative indicators ( $r$ ) was determined using the Spearman's method. The data were presented as mean  $\pm$  standard error of the mean ( $M \pm m$ ), median (Me) and interquartile range: lower-upper quartile (LQ; HQ). Correlations between indicators were tested using Pearson's coefficient. Differences were considered significant at a level of  $p < 0.05$ .

## Results

The analysis of clinical symptoms in patients with hypothyroidism (Group 1) and those with excessive bacterial growth secondary to it (Group 2) has shown that symptoms such as cold intolerance were reported with similar frequency: 95.8 % and 94.1 %, respectively. Fragility and hair loss have been observed in 87.5 % and 88.2 %, respectively, and memory deterioration – in 66.7 % and 64.7 %, respectively. Symptoms such as general weakness and drowsiness have been detected in 13.4 % (95.8 % and 82.4 %) and 12.0 % (70.8 % and 58.8 %), more commonly in patients with hypothyroidism and constipation. In cases of hypothyroidism with diarrhea, symptoms such as sluggishness were somewhat more frequent by 14.9 % (94.1 % and 79.2 %), decreased tolerance to physical exertion by 7.4 % (82.4 % and 75.0 %), and abdominal bloating by 44.1 % (94.1 % and 50.0 %). Among complaints typical of patients with hypothyroidism and IBS, irritability was frequently noted in 90.9 % and 78.6 %, respectively; abdominal bloating in 81.8 % and 78.6 %; and worsening sleep quality in 72.7 % and 71.4 %, respectively.

The lowest fecal level of calprotectin was in patients with IBS and constipation, amounting to 7.87 (7.12; 8.71)  $\mu$ g/g. In patients with hypothyroidism and constipation, this level was 24.01 (13.92; 55.12)  $\mu$ g/g ( $p < 0.01$ ). In cases of diarrhea, both in patients with hypothyroidism and those with IBS, the fecal level of calprotectin was higher, amounting to 50.14 (36.17; 64.12) and 67.48 (36.17; 64.12)  $\mu$ g/g, respectively, (healthy controls – 31.85 (27.97; 31.85)  $\mu$ g/g).

The VSI was higher in patients with hypothyroidism and diarrhea, scoring 66.0 (61.0; 68.0) points. In patients with IBS and diarrhea without thyroid dysfunction, it was 58.0

**Table 1.** Biochemical markers in patients with intestinal dysfunction and hypothyroidism

Indicator, units of measurement	Hypothyroidism with diarrhea (Group 1)	Hypothyroidism with constipation (Group 2)	IBS with constipation (Group 3)	IBS with diarrhea (Group 4)	Control Group (Group 5)
Calprotectin level, µg/g	24.11 (13.92; 55.12) p < 0.01	7.87 (7.12; 8.71) p < 0.01	50.14 (36.17; 64.12) p < 0.01	67.48 (36.17; 64.12) p < 0.01	31.85 (27.97; 31.85) p < 0.01
Visceral sensitivity index	66.0 (61.0; 68.0) p < 0.05	65.0 (60.0; 69.0) p < 0.05	24.0 (22.0; 26.0) p < 0.05	58.0 (54.0; 62.0) p < 0.05	15.0 (12.0; 18.0) p < 0.05
Cortisol level, nmol/L	305.41 (270.24; 309.3) p < 0.05	310.625 (308.440; 337.285) p < 0.05	177.67 (122.0; 302.6) p < 0.05	211.0 (205.0; 222.5) p < 0.05	158.0 (152.5; 167.5) p < 0.05

(54.0; 62.0) points. Meanwhile, the VSI in patients with constipation due to hypothyroidism was 65.0 (60.0; 69.0) points, while in IBS patients without thyroid dysfunction, it was 24.0 (22.0; 26.0) points ( $p < 0.05$ ). In the control group without gastrointestinal or thyroid pathology, the VSI scored 15.0 (12.0; 18.0) points.

The serum cortisol level in patients with hypothyroidism and diarrhea was 305.41(270.24; 309.30) nmol/L, whereas in patients with IBS and diarrhea without thyroid dysfunction, it was 211.0 (205.0; 222.5) nmol/L. In patients with constipation due to hypothyroidism, the serum cortisol level was 310.625 (308.44; 337.285) nmol/L, while in IBS patients with constipation, it was 178.0 (172.0; 187.5) nmol/L (in healthy individuals – 158.0 (152.5; 167.5) nmol/L).

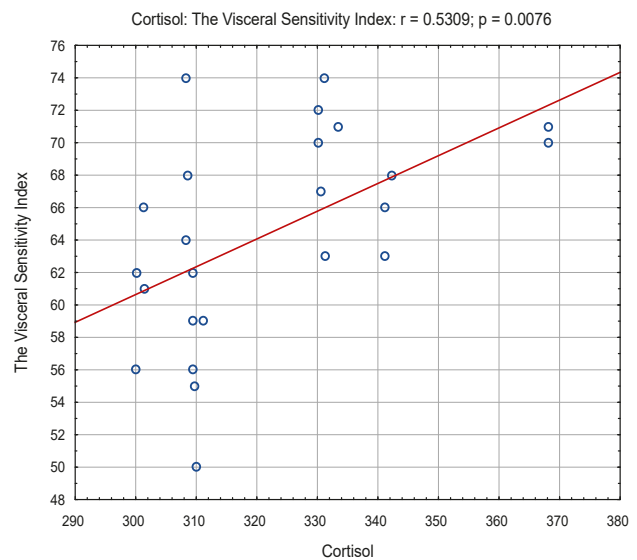
The study has revealed a direct correlation between high levels of visceral sensitivity and cortisol levels in hypothyroid patients with constipation, as well as an inverse correlation in patients with hypothyroidism and diarrhea (Figs. 1, 2). This indicates possible changes in visceral sensitivity that may be related to the development of symptoms characteristic of IBS.

## Discussion

The expression and predominance of both metabolic and dermatological manifestations in patients with hypothyroidism and constipation are attributed to decreased concentration and sensitivity to thyroid hormones. This may be related to mutations in the MCT8 transporter on cell membranes for thyroid hormones, as well as disruptions in their metabolism and the synthesis of selenoproteins, including deiodinases [25]. Additionally, the occurrence of constipation is facilitated by the prolongation of the first phase of inter-digestive migrating contractions and the shortening of phases II and III of this process [26]. The cited study has also demonstrated that thyroid hormones activated motility in the upper gastrointestinal tract without involving gastrointestinal hormones such as ghrelin, cholecystokinin, and others. Simultaneously, in hypothyroidism, there has been a noted shortening of intestinal villi and thickening of the intestinal wall (muscle layer), leading to reduced intestinal peristalsis [27]. Therefore, in patients with clinical manifestations of IBS, thyroid dysfunction, specifically subclinical hypothyroidism, may be present [15].

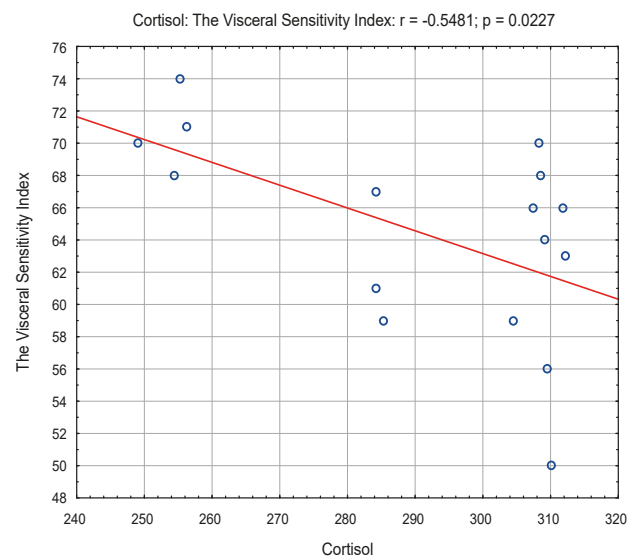
The presence of low-intensity inflammation in the large intestinal wall is also characteristic of IBS, particularly post-infectious IBS [28]. Chosakai U. C. et al. have also suggested that inflammation in the intestinal wall may be one of the pathogenetic mechanisms involved in the IBS development [29]. However, relationships between

1



**Fig. 1.** Cortisol levels and visceral sensitivity index in patients with irritable bowel syndrome with constipation on the background of hypothyroidism.

2



**Fig. 2.** Cortisol levels and visceral sensitivity index in patients with irritable bowel syndrome and diarrhea coexisting with hypothyroidism.

specific inflammatory markers and IBS subtypes remain poorly understood and require further investigation [30]. Our data have indicated that in both IBS with diarrhea and diarrhea associated with hypothyroidism, the calprotectin level was near the threshold of 50 µg/g, exceeding it only slightly, with values of 51.67 µg/g in diarrhea associated with hypothyroidism and 58.2 µg/g in patients with IBS and diarrhea. The Rome IV consensus recommends checking thyroid function in cases of diarrhea if hyperthyroidism is clinically suspected [31]. Although constipation is more common in hypothyroidism, diarrhea can develop in some cases, and it may worsen following hormone replacement therapy [15].

In cases with constipation predominance, the calprotectin level was within the range observed in healthy individuals (in constipation associated with hypothyroidism) or even 4.2 times ( $p < 0.05$ ) decreased in IBS with constipation without thyroid dysfunction. The low calprotectin level in constipation associated with hypothyroidism, which was 1.35 times lower compared to that in healthy individuals, and the results in certain IBS subtypes with high sensitivity and specificity, allow for differentiating the presence or absence of inflammation in the intestinal wall [32].

Based on the obtained data, it should be concluded that inflammation does not play a pathogenic role in patients with hypothyroidism and constipation.

Another component that distinguishes constipation in hypothyroidism from obstipation in IBS patients is the VSI, which exceeds that of patients with functional disorders by 2.6 times ( $p < 0.05$ ). The highest VSI values have been found in patients with diarrhea both in hypothyroidism and IBS with diarrhea, respectively, by 4.1 and 3.9 times ( $p_{1,2} < 0.05$ ), which can be explained by a violation of the small intestinal microbiome.

According to K. Ustianowska et al., changes in the species composition of intestinal microorganisms are precisely what causes chronic visceral pain [34]. The positive effect of normal microbiota on reducing visceral hypersensitivity, in particular, *Lactobacillus casei*, is supported by the research of T. Takeda et al [35]. At the same time, in experimental animals, a decrease in plasma corticosterone levels occurred simultaneously. Hypersensitivity of visceral sensory afferent fibers and changes in the microbial spectrum of the small intestine with the subsequent development of gastroenteritis can also be considered as causes of colonic dysfunction [36].

In patients with hypothyroidism and colonic dysfunction, an increase in cortisol levels has been observed in both constipation and diarrhea, with levels rising by 2.1 and 1.9 times, respectively ( $p < 0.05$ ), with no significant difference in cortisol levels in inflammatory bowel disease and a slight (1.3 times) increase in IBD. The interrelation between hypothyroidism and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, and the crucial role of cortisol in the physiological and cognitive manifestations of hypothyroidism, has been examined by other researchers [37]. A cross-sectional observational study by the authors has confirmed the correlation between serum cortisol and TSH and T4 levels in hypothyroidism. Additionally, the authors have found that patients with severe hypothyroidism had elevated cortisol concentrations, which might act as a compensatory mechanism associated with the HPA axis.

Furthermore, in primary hypothyroidism, pituitary hyperplasia and excessive secretion of TSH and cortisol can develop. As a stress hormone, cortisol exacerbates the clinical manifestations of the disease and probably affects the state of visceral hypersensitivity [38]. In cases of constipation, regardless of the thyroid gland functional state, the VSI was significantly lower (by 2.6 times,  $p < 0.05$ ) in polycystic ovary syndrome, indicating an insufficient role of visceral hypersensitivity in the development of this functional disorder.

The results have shown a direct correlation between high visceral sensitivity and cortisol levels in cases of constipation in patients with hypothyroidism, and an inverse correlation in patients with diarrhea. This may indicate changes in gut functions associated with the development of symptoms characteristic of IBS. These findings highlight the importance of considering visceral sensitivity when studying gastrointestinal disorders in patients with hypothyroidism.

The physical and psychological stress perception, which is most pronounced in diarrhea with hypothyroidism, probably leads to the activation of ACTH release from the anterior pituitary, thereby increasing cortisol secretion from the adrenal cortex. In cases of constipation, cortisol levels are lower, and this hormonal dysregulation is reliant on the predominance of symptoms experienced by a patient, particularly visceral hypersensitivity, which, along with diarrhea, can activate the HPA axis in the central nervous system [37].

Thus, in patients with combined hypothyroidism and diarrhea, fecal calprotectin threshold values, a significantly higher VSI and blood cortisol levels, correlating with each other, have been detected. In cases of constipation with hypothyroidism, these indicators have been found to be significantly lower, except for cortisol levels, indicating other mechanisms of this comorbidity development and requiring further investigation.

## Conclusions

1. Visceral hypersensitivity occurs both in cases of diarrhea with or without hypothyroidism, as well as in cases of constipation with hypothyroidism, and is somewhat less pronounced in IBS with constipation without hypothyroidism.
2. Patients with hypothyroidism, regardless of the presence of constipation or diarrhea, have increased blood cortisol levels, while in some variants of IBS, they do not differ significantly from those of healthy individuals.
3. A direct correlation has been found between a high degree of visceral hypersensitivity and cortisol levels in hypothyroid patients with constipation and an inverse one – in hypothyroid patients with diarrhea.

**Prospects for further research** include examining intestinal dysfunction in patients with hypothyroidism as well as in those with constipation or diarrhea without thyroid gland dysfunction.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.



Надійшла до редакції / Received: 22.10.2024  
Після доопрацювання / Revised: 23.12.2024  
Схвалено до друку / Accepted: 08.01.2025

### Information about the authors:

Mishchuk V. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine and Rehabilitation, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-0428-3856

Kozinchuk H. V., MD, Assistant of the Department of General Practice – Family Medicine and Rehabilitation, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5102-1854

Venhrovych O. Z., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Rehabilitation, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0009-9129-9709

Shalamai U. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Rehabilitation, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-7044-3585

### Відомості про авторів:

Мишук В. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та реабілітації, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.  
Козінчук Г. В., асистент каф. загальної практики – сімейної медицини та реабілітації, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Венгрович О. З., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини та реабілітації, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Шаламай У. П., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини та реабілітації, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

### References

- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
- de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol*. 2015;225(3). doi: 10.1530/JOE-15-0133
- Ciobanu L, Dumitrascu DL. Gastrointestinal motility disorders in endocrine diseases. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121(4):129-36.
- Fenneman AC, Bruinstroop E, Nieuwoudorp M, van der Spek AH, Boelen A. A Comprehensive Review of Thyroid Hormone Metabolism in the Gut and Its Clinical Implications. *Thyroid*. 2023;33(1):32-44. doi: 10.1089/thy.2022.0491
- Giorda CB, Carnà P, Romeo F, Costa G, Tartaglino B, Gnani R. Prevalence, incidence and associated comorbidities of treated hypothyroidism: an update from a European population. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):533-42. doi: 10.1530/EJE-16-0559
- Alves C, Silverio N, Batel Marques F. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. 2019;8(3):130-43. doi: 10.1159/000499751
- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409
- Ríos-Prego M, Anibarro L, Sánchez-Sobrinho P. Relationship between thyroid dysfunction and body weight: a not so evident paradigm. *Int J Gen Med*. 2019;12:299-304. doi: 10.2147/IJGM.S206983
- Patil AD. Link between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(3):307-9. doi: 10.4103/2230-8210.131155
- Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):203-21. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.005
- Bargiel P, Szczuko M, Stachowska L, Prowans P, Czaplina N, Markowska M, et al. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction. *J Clin Med*. 2021;10(16):3609. doi: 10.3390/jcm10163609
- Patyra K, Jaeschke H, Löf C, Jännäri M, Ruohonen ST, Undeutsch H, et al. Partial thyrocyte-specific Gas deficiency leads to rapid-onset hypothyroidism, hyperplasia, and papillary thyroid carcinoma-like lesions in mice. *FASEB J*. 2018 May 25. doi: 10.1096/fj.201800211R
- Yao Z, Zhao M, Gong Y, Chen W, Wang Q, Fu Y, et al. Relation of gut microbes and L-thyroxine through altered thyroxine metabolism in subclinical hypothyroidism subjects. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:495. doi: 10.3389/fcimb.2020.00495
- Jiang W, Yu X, Kosik RO, Song Y, Qiao T, Tong J, et al. Gut microbiota may play a significant role in the pathogenesis of Graves' disease. *Thyroid*. 2021;31(5):810-20. doi: 10.1089/thy.2020.0193
- Khadka M, Kafle B, Sharma S. Prevalence of thyroid dysfunction in irritable bowel syndrome. *J Universal Coll Med Sci*. 2018;4(2):1. doi: 10.3126/jucms.v4i2.19082
- Yeşilova A, Bilge M, Gökden Y, Aday M. Irritable bowel syndrome in women with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: is there any relationship between thyroid autoimmunity and irritable bowel syndrome? *Cerrahpasa Med J*. 2023;47:123-8. doi: 10.5152/cjm.2022.22054
- Ford AC, Talley NJ, Walker MM, Jones MP. Increased prevalence of autoimmune diseases in functional gastrointestinal disorders: case-control study of 23,471 primary care patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(7):827-34. doi: 10.1111/apt.12903
- Ruscio M, Guard G, Piedrahita G, D'Adamo CR. The relationship between gastrointestinal health, micronutrient concentrations, and autoimmunity: a focus on the thyroid. *Nutrients*. 2022;14(17):3572. doi: 10.3390/nu14173572
- Yanping W, Gao X, Cheng Y, Liu M, Liao S, Zhou J, et al. The interaction between obesity and visceral hypersensitivity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38:370-7. doi: 10.1111/jgh.16083
- Benson S, Siebert C, Koenen LR, Engler H, Kleine-Borgmann J, Bingel U, et al. Cortisol affects pain sensitivity and pain-related emotional learning in experimental visceral but not somatic pain: a randomized controlled study in healthy men and women. *Pain*. 2019;160(8):1719-28. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001579
- Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet*. 2020;396(10263):1664-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2
- Labus JS, Bolus R, Chang L, Wiklund I, Naesdal J, Mayer EA, et al. The Visceral Sensitivity Index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:89-97. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x
- Saigo T, Tayama J, Hamaguchi T, Nakaya N, Tomie T, Bernick PJ, et al. Gastrointestinal specific anxiety in irritable bowel syndrome: validation of the Japanese version of the visceral sensitivity index for university students. *Biopsychosoc Med*. 2014;8(1):10. doi: 10.1186/1751-0759-8-10
- Neverovskiy A, Shypulin V, Mikhnova N. Translation and validation of the Ukrainian version of the visceral sensitivity index for patients with irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol*. 2023;18(3):313-9. doi: 10.5114/pg.2023.131391
- Dumitrascu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(7):3987-4003. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.08.005
- Nakazawa N, Sohma M, Ogata K, Sano A, Sakai M, Ogawa H, et al. Impact of neutrophil-lymphocyte ratio, Glasgow Prognostic Score, and postoperative decrease in psoas muscle index on recurrence after curative gastrectomy. *J Med Invest*. 2021;68(1.2):119-24. doi: 10.2152/jmi.68.119
- Jiang W, Lu G, Gao D, Lv Z, Li D. The relationships between the gut microbiota and its metabolites with thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:943408. doi: 10.3389/fendo.2022.943408
- David LE, Surdea-Blaga T, Dumitrascu DL. Semiquantitative fecal calprotectin test in postinfectious and non-postinfectious irritable bowel syndrome: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(4):343-9. doi: 10.1590/1516-3180.2014.8000815
- Chosakai UC, Sachdeva S, Pratap N, Karyampudi A, Abraham UM, Bhatt CB, et al. Indian consensus statements on irritable bowel syndrome in adults: a guideline by the Indian Neurogastroenterology and Motility Association and jointly supported by the Indian Society of Gastroenterology. *Indian J Gastroenterol*. 2023;42(2):243-73. doi: 10.1007/s12664-022-01333-5
- Zhang Y, Wu XX, Li S, Wu JF, Han S, Lin ZJ, et al. Peroxiredoxin 1 as an inflammatory marker in diarrhea-predominant and postinfectious irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13741. doi: 10.1111/nmo.13741
- Savarino E, Zingone F, Barberio B, Marasco G, Akyuz F, Akpinar H, et al. Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(6):556-84. doi: 10.1002/ueg2.12259
- Dajti E, Frazzoni L, Iacone V, Secco M, Vestito A, Fuccio L, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of faecal calprotectin in distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;58(11-12):1120-31. doi: 10.1111/apt.17754

33. Skrobisz K, Piotrowicz G, Drozdowska A, Markiet K, Sabisz A, Naumczyk P, et al. Use of functional magnetic resonance imaging in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gastroenterology Review*. 2019;14(3):163-7. doi: [10.5114/pg.2019.88163](https://doi.org/10.5114/pg.2019.88163)
34. Ustianowska K, Ustianowski L, Machaj F, Goracy A, Rosik J, Szostak B, et al. The role of the human microbiome in the pathogenesis of pain. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13267. doi: [10.3390/ijms232113267](https://doi.org/10.3390/ijms232113267)
35. Takeda T, Asaoka D, Nojiri S, Yanagisawa N, Nishizaki Y, Osada T, et al. Usefulness of Bifidobacterium longum BB536 in elderly individuals with chronic constipation: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(3):561-8. doi: [10.14309/ajg.0000000000002028](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002028)
36. Bokic T, Storr M, Schicho R. Potential causes and present pharmacotherapy of irritable bowel syndrome: an overview. *Pharmacology*. 2015;96(1-2):76-85. doi: [10.1159/000435816](https://doi.org/10.1159/000435816)
37. Sinha RS, Prakash P, Keshari JR, Kumari R, Prakash V. Assessment of serum cortisol levels in hypothyroidism patients: a cross-sectional study. *Cureus*. 2023;15(12):e50199. doi: [10.7759/cureus.50199](https://doi.org/10.7759/cureus.50199)
38. Fox TJ, Anastasopoulou C. Pituitary hyperplasia in primary hypothyroidism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Updated 2023 Aug 28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562316/>

# Прогностична роль визначення сироваткової концентрації цинку в перебігу інфекційної діареї в дітей раннього віку

В. В. Печугіна<sup>id</sup>\*<sup>A,B,C,D</sup>, О. В. Усачова<sup>id</sup><sup>A,B,C,D,E,F</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – розробити модель прогнозування перебігу інфекційної діареї (ІД) в дітей раннього віку на підставі визначення впливу сироваткових концентрацій цинку (Zn) на клінічні показники хворих.

**Матеріали і методи.** До дослідження залучили 99 дітей віком від 1 до 36 місяців, які госпіталізовані з діагнозом гостра кишкова інфекція протягом перших трьох діб від початку хвороби. Визначали рівень Zn крові методом колориметричного тесту. Для опрацювання даних використали методи непараметричної статистики, оскільки розподіл показників не відповідав нормальному.

Для визначення впливу сироваткових концентрацій Zn на перебіг ІД застосували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Далі здійснили регресійний аналіз. У кожному випадку обирали кращий варіант регресійного рівняння, який визначали за величиною коефіцієнта детермінації R<sup>2</sup>.

**Результати.** Зниження сироваткової концентрації Zn виявлено у 22 (22,22 %) дітей із групи обстеження. Низькі концентрації Zn крові на першу та третю доби лікування асоціювалися з більшою частотою рідких випорожнень на сьому добу госпіталізації (r = -0,68 та r = -0,51 відповідно, p < 0,05). Побудували модель парної лінійної регресії, згідно з якою можна визначити тривалість діареї у хворих на ІД, знаючи рівень Zn на першу добу госпіталізації. Виявлену залежність можна описати рівнянням парної лінійної регресії:  $y = 0,5638x + 10,348$ , де y – тривалість діареї (дів), x – сироваткова концентрація Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л). Коефіцієнт детермінації моделі статистично значущий R<sup>2</sup> = 0,5 (p < 0,001). Використавши наведене рівняння, встановили, що при сироватковій концентрації Zn менше ніж 9,8 мкмоль/л діарея триває понад 5 днів.

**Висновки.** У кожної п'ятої дитини визначено дефіцит Zn у крові. Зниження рівня сироваткової концентрації Zn нижче від референтних значень на першу добу лікування впливає на тривалість діарейного синдрому й асоціюється з діарейним синдромом тривалістю понад 5 діб. Для прогнозування тривалості діарейного синдрому у дітей раннього віку необхідно застосувати формулу:  $y = 0,5638x + 10,348$ , де y – тривалість діареї (дів), x – сироваткова концентрація Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л).

## Ключові слова:

інфекційна діарея, вірусна інфекція, бактеріальна інфекція, прогноз, цинк, діти, ранній вік, фактори ризику.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 51-55

\*E-mail: Pechuhina-vera@ukr.net

## Prognostic value of serum zinc concentration determination in young children during the course of infectious diarrhea

V. V. Pechuhina, O. V. Usachova

**Aim.** To develop a model for predicting the course of infectious diarrhea (ID) in young children based on the determination of serum zinc (Zn) concentration influence on the clinical scores of these patients.

**Materials and methods.** The study included 99 children aged between 1 and 36 months who were hospitalized with a diagnosis of acute intestinal infection within the first three days of the disease onset. Serum Zn levels were determined by the colorimetric method. Non-parametric statistical methods were used to process the obtained data, since the distribution of indicators did not correspond to the normal one.

A correlation analysis with the Spearman correlation coefficient (r) calculation was used to determine the influence of serum Zn concentrations on the ID course. A regression analysis then followed selecting the preferred version of the regression equation in each particular case, ranked according to the value of the determination coefficient R<sup>2</sup>.

**Results.** A decrease in serum Zn concentrations was found in 22 (22.22 %) children of the examined group. Low serum Zn concentrations on the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> days of treatment were associated with a higher frequency of loose stools on the 7<sup>th</sup> day of hospitalization (r = -0.68 and r = -0.51, respectively; p < 0.05).

We have constructed a pairwise linear regression model according to which the duration of diarrhea in patients with ID can be determined if the serum Zn level on the 1<sup>st</sup> hospitalization day is known. The relationship found can be estimated by the paired linear regression equation:  $y = 0.5638x + 10.348$ , where y – is the duration of diarrhea (days), x – is the serum Zn concentration (μmol/l) on the 1<sup>st</sup> hospitalization day. The model determination coefficient R<sup>2</sup> = 0.5 (p < 0.001) was considered statistically significant. From this equation it follows that diarrhea lasts more than 5 days with a serum Zn concentration below 9.8 μmol/l.

**Conclusions.** Every fifth child was diagnosed with serum Zn deficiency. Decreased serum Zn concentrations below reference values on the 1<sup>st</sup> day of treatment affected the diarrheal syndrome duration being associated with its period of more than 5 days. To predict the duration of diarrheal syndrome in young children, the formula  $y = 0.5638x + 10.348$ , where y is the duration of diarrhea (days), x is the serum Zn concentration on the 1<sup>st</sup> day of hospitalization (μmol/l), should be used.

## Keywords:

infectious diarrhea, viral infection, bacterial infection, prognosis, zinc, children, early age, risk factors.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(1):51-55

Гострий гастроентерит є поширеною проблемою в педіатричній практиці, спричиняє високу смертність і захворюваність дітей, а також має наслідки для осіб, які здійснюють догляд. Ба більше, ця проблема є п'ятою за значущістю причиною смертності дітей у всьому світі [1].

Незважаючи на значні досягнення в галузі санітарії та поінформованості суспільності системою охорони здоров'я, діарейні захворювання залишаються однією з провідних причин глобального тягаря інфекційних хвороб [2]. Щороку в усьому світі реєструють майже 1,7 мільярда випадків захворювання на інфекційну діарею (ІД), яка є третьою причиною дитячої смертності у світі після перинатальних захворювань та інфекцій дихальних шляхів [3]. Смертність від діареї непропорційно висока у країнах із низьким і середнім рівнями доходу [4]. У 2019 році зареєстровано 370 000 випадків смерті від діареї у дітей віком до п'яти років, передусім у країнах, що розвиваються [5]. У країнах із низьким і середнім рівнями доходу у мільйонів дітей щороку виникає тяжка діарея, і багато хворих вмирають від зневоднення [6].

Кишечник містить 70–80 % імунних клітин. Це свідчить про тісний зв'язок між кишечником та імунною системою. Мікробіота кишечника впливає на біодоступність мікроелементів, необхідних для діяльності організму [7]. Будучи важливим мікроелементом для людини, цинк (Zn) бере участь у багатьох фізіологічних реакціях [8,9], відіграє важливу роль у регулюванні резистентності організму до інфекційних агентів і знижує ризик, тяжкість і тривалість діарейних захворювань [10]. Навіть незначний дефіцит Zn (ZnD) може бути пов'язаний із дисфункцією імунної системи та обмеженням фізичного розвитку [11].

Рандомізовані контрольовані дослідження щодо використання добавок Zn залишаються золотим стандартом для підтвердження ролі ZnD; особливо актуальними є такі епідеміологічні дослідження у країнах, що розвиваються. Показано, що додавання Zn і пероральна регідратація стали стандартом медичної допомоги під час лікування діарейних захворювань у дітей віком до п'яти років [12]. Доведено, що пероральне введення рідини (з використанням розчину для пероральної регідратації) рятує дитячі життя, але не впливає на тривалість часу, протягом якого діти мають діарею. Додавання Zn може допомогти скоротити тривалість і тяжкість діареї, а отже має додаткову перевагу перед пероральною регідратацією щодо зниження дитячої смертності [6].

ZnD дуже поширений у малорозвинених країнах, що призводить до значного тягаря інфекційних захворювань, особливо у маленьких дітей. Встановлено, що вони мають підвищений ризик розвитку ZnD через високі потреби в період швидкого росту [13]. Лише у кількох дослідженнях повідомляли про рівень поширеності ZnD у здорових «маленьких дітей» у західних країнах із високим рівнем доходу – 0–60 % [14].

У доступній фаховій літературі є лише небагато праць, присвячених прогностичним факторам перебігу ІД у дітей раннього віку. Так, згідно з результатами одного з досліджень, знаючи концентрацію пропіонової кислоти у фекаліях чи значення анаеробного індексу на другу – третю доби перебігу ротавірусної інфекції, можна

визначити імовірну тривалість діарейного синдрому в дітей віком 1–24 місяці [15].

Беручи до уваги важливу роль забезпеченості Zn для дітей раннього віку, що хворі на ІД, вважаємо за доцільне вивчити його прогностичну роль.

## Мета роботи

Розробити модель прогнозування перебігу інфекційної діареї у дітей раннього віку на підставі визначення впливу сироваткових концентрацій цинку на клінічні показники хворих.

## Матеріали і методи дослідження

До відкритого проспективного дослідження залучено 99 дітей віком від 1 до 36 місяців, які госпіталізовані до КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя) з діагнозом гостра кишкова інфекція протягом перших трьох діб від початку хвороби. Крім загальноклінічних досліджень у хворих брали кров на першу, третю, п'яту доби госпіталізації для визначення рівня Zn крові. Здійснили динамічне спостереження з визначенням клінічних ознак на першу, третю, п'яту, сьому доби лікування.

У структурі за віком переважали діти 13–36 місяців життя – 68 (68,69 %), хворих другого півріччя – 24 (24,24 %), дітей віком від 1 до 5 місяців – 7 (7,07 %). У структурі за статтю переважали хлопчики – 73 (73,7 %). Встановили, що частіше діагностували вірусну етіологію захворювання (рис. 1).

Рівень Zn визначили методом колориметричного тесту з 5-бром-PAAPS, застосували тест-систему Global Scientific. Результати, що одержали, порівняли з референтними значеннями відповідного показника, що наведені в інструкції до тест-системи – 63,8–110,0 мкг/дл (9,8–16,6 мкмоль/л).

Для статистичного опрацювання даних у програмі Microsoft Excel 2010 сформовано базу даних, на основі якої здійснювали аналіз результатів. Використали програму Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Спочатку визначили характер розподілу даних за допомогою W-критерію Shapiro–Wilk (нульову гіпотезу про нормальність розподілу відкидали при  $p < 0,05$ ). Встановили, що розподіл показників не відповідав нормальному, тому для опрацювання даних застосували методи непараметричної статистики. Для оцінювання впливу сироваткових концентрацій Zn на перебіг інфекційної діареї визначили кореляційні взаємозв'язки, використали метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r$ ). Відповідно до цього аналізу, розроблено градацію коефіцієнта кореляції:  $r < 0,3$  – слабка залежність;  $r = 0,3 \leq r < 0,7$  – помірна залежність;  $r \geq 0,7$  – сильна залежність. Надалі, в разі виявлення достовірних кореляційних зв'язків, виконали регресійний аналіз, зокрема застосували лінійну регресію з обчисленням параметрів моделі методом найменших квадратів. У кожному випадку обирали кращий варіант регресійного рівняння, який визначали за величиною коефіцієнта детермінації  $R^2$ . Рівняння регресії мали вигляд  $y = a + b \times x$ , де  $y$  – передбачува-



не значення залежної змінної,  $x$  – фактичне значення незалежної змінної (предиктора),  $a$  та  $b$  – коефіцієнти (константи).

## Результати

За результатами колориметричного тесту встановили зниження сироваткової концентрації Zn у 22 обстежених дітей раннього віку (22,22 %).

Аналіз кореляційних взаємозв'язків (табл. 1) показав, що достовірно сироватковий рівень Zn крові дітей раннього віку, які хворі на ІД, впливав на характеристику діарейного синдрому та не мав впливу на частоту, тривалість блювання і лихоманки. Так, низькі концентрації Zn крові на першу та третю доби лікування асоціювалися з більшою частотою рідких випорожнень на сьому добу госпіталізації ( $r = -0,68$  та  $r = -0,51$  відповідно,  $p < 0,05$ ). Значущий вплив на загальну тривалість діарейного синдрому мав низький вміст Zn крові в дебюті хвороби – на першу добу лікування ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ).

Отже, у результаті кореляційного аналізу не встановили зв'язків, крім впливу рівня сироваткової концентрації Zn на тривалість діарейного синдрому. Це стало причиною виконання регресійного аналізу для оцінювання впливу концентрації Zn крові в дебюті хвороби на тривалість діарейного синдрому. Побудували модель парної лінійної регресії, за якою можна визначити тривалість діареї у хворих на ІД, знаючи рівень Zn на першу добу госпіталізації (рис. 2).

Виявлену залежність можна описати рівнянням парної лінійної регресії:  $y = 0,5638x + 10,348$ , де  $y$  – тривалість діареї (дб),  $x$  – сироваткова концентрація Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л). Коефіцієнт детермінації моделі статистично значущий  $R^2 = 0,5$ , ( $p < 0,001$ ).

Використавши це рівняння, встановили, що при сироватковій концентрації Zn менше ніж 9,8 мкмоль/л (найнижче референтне значення) діарея триває понад 5 днів.

## Обговорення

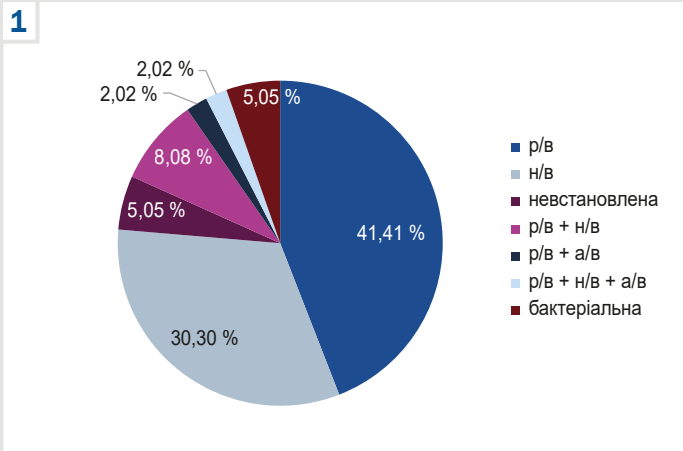
Діарейний синдром залишається основною причиною дитячої смертності при інфекційних гастроентеритах. Завдяки своєчасній оральній регідратації вдалося врятувати мільйони дитячих життів, проте вона не впливає на тривалість основних симптомів хвороби [16]. Актуальним залишається питання щодо прогнозування перебігу ІД у дітей із визначенням чинників тривалого збереження симптомів.

У результаті досліджень виявили істотний вплив ZnD на перебіг ІД [6, 10]. Під час нашого дослідження, хоча й не встановили достовірних зв'язків сироваткової концентрації Zn у дебюті хвороби з тривалістю блювоти та підвищення температури тіла, виявили вірогідний зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем Zn крові в дебюті хвороби та тривалістю діарейного синдрому. Ще у 2016 році показано роль додавання Zn при ІД у дітей [17]. Так, у результаті метааналізу 33 досліджень виявлено, що додаткове введення Zn, імовірно, скорочує середню тривалість діареї майже на 16 годин [6].

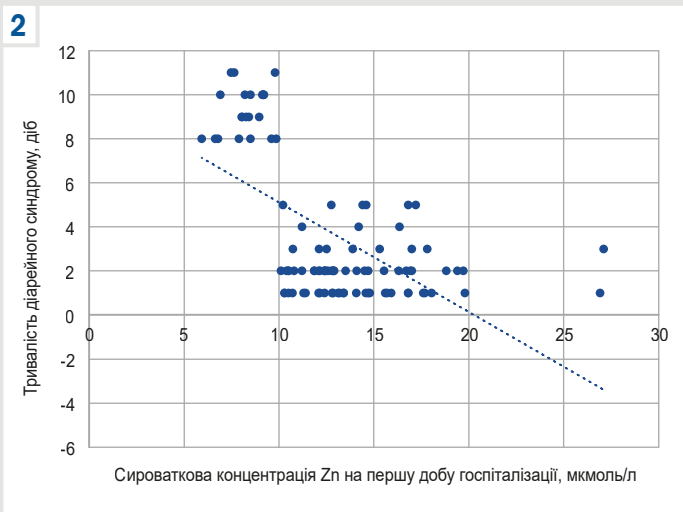
**Таблиця 1.** Кореляційні взаємозв'язки сироваткової концентрації Zn і клінічних проявів інфекційної діареї в дітей раннього віку

Показник		Zn 1, мкмоль/л	Zn 2, мкмоль/л	Zn 3, мкмоль/л
Частота рідких випорожнень, рази на добу	Перша доба	-0,06	0,02	-0,48
	Третя доба	-0,04	0,09	0,06
	П'ята доба	-0,13	0,05	0,11
	Сьома доба	-0,68*	-0,51*	-0,17
Тривалість діареї, дні		-0,53*	-0,35	-0,04
Частота блювання, рази на добу	Перша доба	0,06	0,10	0,01
	Третя доба	-0,06	-0,02	-0,11
	П'ята доба	0,08	-0,12	-0,16
	Сьома доба	-0,03	0,051	0,02
Тривалість блювання, дні		-0,006	0,04	0,12
Підвищення температури тіла, °C	Перша доба	-0,10	0,04	-0,10
	Третя доба	-0,02	0,08	-0,20
	П'ята доба	-0,03	-0,05	-0,17
	Сьома доба	-0,03	0,01	-0,015
Тривалість, дні		-0,04	0,02	-0,14

\*: достовірні кореляційні взаємозв'язки ( $p < 0,05$ ); Zn 1: сироваткова концентрація цинку в перший день лікування; Zn 2: сироваткова концентрація цинку у третій день лікування; Zn 3: сироваткова концентрація цинку в п'ятий день лікування.



**Рис. 1.** Етіологічна структура інфекційної діареї дітей раннього віку ( $n = 99$ ), залучених до дослідження. р/в: ротавірусна інфекція; н/в: норовірусна; а/в: астровірусна.



**Рис. 2.** Залежність тривалості діарейного синдрому від сироваткової концентрації Zn на першу добу госпіталізації (мкмоль/л).

Результати останніх досліджень свідчать також про зв'язок тяжкості перебігу ІД з сироватковою концентрацією Zn. Так, дослідники виявили, що в пацієнтів із низьким рівнем Zn у сироватці крові істотно вищий показник дегідратації [18]. Крім того, кількість дітей із тривалим блюванням (>24 годин) значно більша у цій групі. Разом із тим, групи істотно не відрізнялися за тривалістю діареї; ці дані у нашому дослідженні не підтверджено.

На відміну від результатів, які одержали, у здійсненому в Індії дослідженні не виявлено зв'язку між тривалістю діареї та рівнем Zn у сироватці крові дітей раннього віку [19]. У публікації А. Е. Eskander et al. показано значущу негативну кореляцію між рівнем Zn у сироватці крові та оцінкою дегідратації, тривалістю госпіталізації ( $p < 0,05$ ) [20]. У результаті досліджень, що здійснені в Індії та Танзанії, визначили вплив рівня Zn крові на частоту та тривалість блювоти, встановили також, що діарейний синдром не мав змін [21]. Разом із тим, є дані, що свідчать про скорочення тривалості діарейного синдрому на 1,5 дня у разі додаванні мікроелементів [22].

Незважаючи на певні протиріччя щодо впливу сироваткової концентрації Zn на різні клінічні симптоми ІД, всі автори стверджують, що недостатність цього мікроелемента впливає на тяжкість і тривалість хвороби. Ці тези підтверджено і за результатами нашого дослідження.

## Висновки

1. У кожної п'ятої дитини раннього віку, яка хвора на інфекційну діарею, виявлено дефіцит цинку в крові.

2. Зменшення сироваткової концентрації цинку нижче за референтні показники на першу добу лікування гострої кишкової інфекції впливає на тривалість діарейного синдрому в дітей раннього віку, асоціюється з діарейним синдромом тривалістю понад 5 днів.

3. Концентрацію сироваткового цинку в дебюті інфекційної діареї можна використати для прогнозування тривалості діарейного синдрому в дітей раннього віку. Для цього необхідно застосувати формулу:  $y = 0,5638x + 10,348$ , де  $y$  – тривалість діареї (днів),  $x$  – сироваткова концентрація цинку на першу добу госпіталізації (мкмоль/л).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у впровадженні нових інформативних лабораторних предикторів тривалого перебігу гострої кишкової інфекції в дітей раннього віку. Це дасть змогу прогнозувати перебіг хвороби та індивідуалізувати підхід до ведення таких хворих.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 26.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 27.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.01.2025

## Відомості про авторів:

Печухіна В. В., PhD аспірант каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-6105-911X

Усачова О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0250-1223

## Information about the authors:

Pechuhina V. V., MD, PhD student of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Usachova O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Hartman S, Brown E, Loomis E, Russell HA. Gastroenteritis in Children. *Am Fam Physician*. 2019;99(3):159-65. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2019;99(12):732.
- Ge Y, Wang K, Liu J, Xu L. Analysis of the epidemiological characteristics between 2004 and 2017 and prediction of the changing pattern of other infectious diarrhea (OID) under COVID-19 in China. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(42):e31090. doi: 10.1097/MD.00000000000031090
- World Health Organization. Diarrhoea [Internet]. Who.int. [cited 2024 Dec 17]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/diarrhoea>
- Pavlinac PB, Platts-Mills JA, Liu J, Atlas HE, Gratz J, Operario D, et al. Azithromycin for Bacterial Watery Diarrhea: A Reanalysis of the AntiBiotics for Children With Severe Diarrhea (ABCD) Trial Incorporating Molecular Diagnostics. *J Infect Dis*. 2024;229(4):988-98. doi: 10.1093/infdis/jiad252
- Mallier C, Creuzet E, Lambert C, Delmas J, Mirand A, Rochette E, et al. Summer diarrhea in children: a monocentric French epidemiological observational study. *Sci Rep*. 2023;13(1):15078. doi: 10.1038/s41598-023-42098-x
- Lazzerini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005436. doi: 10.1002/14651858.CD005436.pub5
- Wiertsema SP, van Bergenhenegouwen J, Garssen J, Knippels LM. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients*. 2021;13(3):886. doi: 10.3390/nu13030886
- Chen X, Jiang Y, Wang Z, Chen Y, Tang S, Wang S, et al. Alteration in Gut Microbiota Associated with Zinc Deficiency in School-Age Children. *Nutrients*. 2022;14(14):2895. doi: 10.3390/nu14142895
- Barone M, D'Amico F, Brigidi P, Turroni S. Gut microbiome-micronutrient interaction: The key to controlling the bioavailability of minerals and vitamins? *Biofactors*. 2022;48(2):307-14. doi: 10.1002/biof.1835
- Alam J, Nuzhat S, Billal SM, Ahmed T, Khan AI, Hossain MI. Nutritional Profiles and Zinc Supplementation among Children with Diarrhea in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;108(4):837-43. doi: 10.4269/ajtmh.22-0532
- Imdad A, Rogner J, Sherwani RN, Sidhu J, Regan A, Haykal MR, et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD009384. doi: 10.1002/14651858.CD009384.pub3
- Gopal R, Tutuncuoglu E, Bakalov V, Wasserloos K, Li H, Lemley D, et al. Zinc deficiency enhances sensitivity to influenza A associated bacterial pneumonia in mice. *Physiol Rep*. 2024;12(1):e15902. doi: 10.14814/phy2.15902
- Vreugdenhil M, Akkermans MD, van der Merwe LF, van Elburg RM, van Goudoever JB, Brus F. Prevalence of Zinc Deficiency in Healthy 1-3-Year-Old Children from Three Western European Countries. *Nutrients*. 2021;13(11):3713. doi: 10.3390/nu13113713
- Daniels L, Williams SM, Gibson RS, Taylor RW, Samman S, Heath AM. Modifiable "Predictors" of Zinc Status in Toddlers. *Nutrients*. 2018;10(3):306. doi: 10.3390/nu10030306
- Vorobiova NV. [Diagnostic significance of carbohydrate malabsorption syndrome in prognosis of the course of rotavirus infection in early aged children] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia, Ukraine: Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; 2023 [cited 2024 Dec 14]. Ukrainian. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0824U000646/>
- Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025 [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2013 [cited 2024 Dec 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789241505239>
- Fartushok NV, Fartushok TV, Fedevych AM, Buchkovska AY. Rol tsynku v metabolichnykh protsesakh zhyvykh orhanizmv [The role of zinc in the metabolic processes of living organisms]. *Grail of*

- Science. 2024;(36):478-87. Ukrainian. doi: [10.36074/grail-of-science.16.02.2024.083](https://doi.org/10.36074/grail-of-science.16.02.2024.083)
18. Wongteerasut A, Pranweerapaibul W. Does Serum Zinc Level Affect Severity of Acute Gastroenteritis Among Pre-School Thai Children? *Pediatric Health Med Ther.* 2021;12:481-9. doi: [10.2147/PHMT.S325797](https://doi.org/10.2147/PHMT.S325797)
  19. Agarwal A, Gupta NK, Upadhyay A, Soni RK, Shah D, Jaiswal V. Serum Zinc Levels as a Predictor of Severity of Acute Diarrhea. *Indian J Pediatr.* 2018;85(3):179-83. doi: [10.1007/s12098-017-2493-z](https://doi.org/10.1007/s12098-017-2493-z)
  20. Eskander AE, Sherif LS, Nabih M, Baroudy NR, Marcos GC, Badawy EA, et al. Serum Zinc Level and Its Correlation with Vesikari System Scoring in Acute Pediatric Diarrhea. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(5):677-80. doi: [10.3889/oamjms.2017.097](https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.097)
  21. Dhingra U, Kisenge R, Sudfeld CR, Dhingra P, Somji S, Dutta A, et al. Lower-Dose Zinc for Childhood Diarrhea – A Randomized, Multicenter Trial. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1231-41. doi: [10.1056/NEJMoa1915905](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915905)
  22. Sayyahfar S, Sadeghian M, Amrolalaei M. The effect of calcium on the duration of acute gastroenteritis in children: A randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran.* 2021;35:83. doi: [10.47176/mjiri.35.83](https://doi.org/10.47176/mjiri.35.83)

# Обґрунтування та втілення в клінічну практику моделі мультимодальної загальної анестезії під час планового кесаревого розтину

А. А. Падалко  \*1,2,A,B,C,D,F, Г. А. Дзюба  2,A,E,F

<sup>1</sup>Приватне підприємство «Медичний центр «Мати та Дитина», м. Київ, Україна, <sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

загальна анестезія, тотальна внутрішньовенна анестезія, штучна вентиляція легень, кесарів розтин, клонідин, парацетамол.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 56-64

\*E-mail: and-13@ukr.net

Загальна анестезія під час кесаревого розтину є анестезією резерву; цей метод застосовують, коли нейроаксіальні різновиди анестезії протипоказані. Сумарна частота застосування становить майже 20 % від усіх анестезій. Досі у медичній практиці немає єдиного протоколу здійснення загальної анестезії в акушерських пацієнтів. Визначено дві головні невирішені проблеми загальної анестезії під час кесаревого розтину: випадкове збереження свідомості пацієнтки під час оперативного втручання (1:670 випадків) та виражена нейроендокринна відповідь організму на хірургічну травму.

**Мета роботи** – здійснити порівняльне оцінювання ефективності звичайної методики тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень і мультимодальної загальної анестезії.

**Матеріали і методи.** Проаналізували 60 випадків планових кесаревих розтинів. Пацієнток рандомно поділили на дві групи по 30 осіб. Жінки першої групи отримували стандартну тотальну внутрішньовенну анестезію зі штучною вентиляцією легень. У другій групі використовували мультимодальну анестезію з додаванням ад'ювантів – внутрішньовенних форм парацетамолу (1000 мг) та клонідину (100 мкг), введених за 30 хвилин до операції. Періопераційний моніторинг здійснили за рекомендаціями Американської асоціації анестезіологів із додатковим контролем біспектрального індексу та рівнів стрес-індукованих субстанцій (глюкоза, кортизол). Аналіз передбачав оцінювання стану новонароджених за шкалою Апгар, дослідження газів пуповинної крові, оцінювання післяопераційного періоду та задоволеності пацієнток анестезією. Для статистичного аналізу застосували двобічний t-критерій Стьюдента; якщо розподіл даних не відповідав нормальному, використали U-критерій Манна–Вітні.

**Результати.** Не виявили статистично значущих відмінностей двох груп за вихідними середніми показниками ( $p > 0,05$ ). На всіх етапах дослідження між групами фіксували статистично значущу різницю ( $p < 0,001$ ) за показниками запланованого моніторингу: середнім артеріальним тиском, частотою серцевих скорочень, біспектральним індексом, балами за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилинах, за параметрами газового складу пуповинної венозної крові, рівнями глюкози та кортизолу плазми крові. Встановлено також, що кращим був перебіг післяопераційного періоду у пацієнтів із групи 2,  $p$ -value  $< 0,001$  (час активізації, переведення пацієнтів із ВАІТ, задоволеність анестезією). Кращі показники зафіксовано в групі мультимодальної загальної анестезії (група 2).

**Висновки.** Згідно з результатами дослідження, мультимодальна загальна анестезія з додаванням ад'ювантів (клонідин, ацетамінофен) у період до народження дитини під час планового кесаревого розтину має статистично підтверджені переваги над стандартною методикою загальної анестезії. Застосування мультимодальної анестезії сприяє поліпшенню стабільності гемодинаміки, зниженню стрес-індукованої відповіді організму, забезпеченню кращого стану новонароджених і скороченню тривалості післяопераційного відновлення.

## Keywords:

general anesthesia, total intravenous anesthesia, respiration, artificial, caesarean section, clonidine, paracetamol.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(1):56-64

## Justification and implementation of the multimodal general anesthesia model for elective cesarean section into clinical practice

A. A. Padalko, H. A. Dziuba

General anesthesia for cesarean section serves as a reserve method and is used in cases when neuraxial anesthesia is contraindicated. Its total usage frequency accounts for approximately 20 % of all anesthetic techniques. Today, in medical practice, there is no unified general anesthesia protocol for obstetric patients. There are two main unresolved issues of general anesthesia for cesarean section: accidental awareness in patients during surgery (1:670 cases) and a manifest neuro-endocrine stress response of the body to surgical trauma.

**Aim.** To comparatively assess the efficacy of the conventional total intravenous anesthesia technique with mechanical ventilation and multimodal general anesthesia.

**Materials and methods.** In total, 60 cases of elective cesarean sections were analyzed. Patients were randomized into two groups of 30 individuals each. Group 1 (control group) received standard total intravenous anesthesia with mechanical ventilation. Group 2 (study group) received multimodal general anesthesia with additional adjuvants, including intravenous forms of paracetamol (1000 mg) and clonidine (100 µg), administered 30 minutes prior to surgery. Perioperative monitoring was carried out according to the recommendations of the American Association of Anesthesiologists with additional control of the bispectral index and levels of stress-induced substances (glucose, cortisol). The analysis included the newborn assessment on the Apgar scale, the measurement of umbilical cord blood gases, the evaluation of postoperative recovery and maternal satisfaction with anesthesia. For statistical analysis, unpaired two-tailed Student's t-test was used to compare differences between normally distributed data and the Mann–Whitney U-test – when data were not normally distributed.



**Results.** Mean baseline characteristics have shown no statistically significant differences between the two groups ( $p > 0.05$ ). At all planned stages of the scientific work, statistically significant differences ( $p < 0.001$ ) were found in the examined indicators between the two groups: mean arterial pressure; heart rate; bispectral index; Apgar scores at 1 and 5 minutes; umbilical cord blood gas composition; blood glucose and cortisol levels. It has been noted that the postoperative period was better in Group 2 patients ( $p < 0.001$ ): patient recovery time, length of intensive care unit stay, patient satisfaction with anesthesia).

**Conclusions.** Based on the results obtained, multimodal general anesthesia with adjuvants such as clonidine and acetaminophen administered prior to elective cesarean sections provides statistically significant advantages over the standard method of general anesthesia. The multimodal general anesthesia approach allows to improve the stability of hemodynamics, reduce the stress-induced response, ensure a better condition of newborns and quicker postoperative recovery.

Кесарів розтин – один із найпоширеніших різновидів планових оперативних втручань у всьому світі [1]. Фахівці Всесвітньої організації охорони здоров'я оптимальною вважають частоту кесаревого розтину на рівні 10–15 % від загальної кількості пологів. Водночас у світі визначають стійку тенденцію до збільшення кількості випадків такого хірургічного втручання. У деяких країнах частота кесаревого розтину перевищує 50 % [2].

Кесарів розтин кардинально відрізняється від інших хірургічних втручань тим, що дії складових оперативного втручання зазнають відразу два організми. Золотим стандартом анестезіологічного забезпечення під час операції цього різновиду є субарахноїдальна анестезія [3]. Досі немає консенсусу щодо «ідеальної» частоти здійснення загальної анестезії для кесаревого розтину, допустимою вважають частоту до 20 % випадків від загальної кількості таких операцій, але вона варіює в різних країнах [4].

До основних недоліків загальної анестезії в акушерстві належать висока частота виникнення випадкового збереження свідомості під час оперативного втручання та виражена гемодинамічна реакція організму на хірургічну травму. Ці аспекти асоціюються зі значним ризиком розвитку несприятливих наслідків і для матері, і для плода. Названі недоліки пов'язані з особливостями виконання анестезії та фізіологічними змінами організму вагітних [5,6].

Недостатній менеджмент болю під час кесаревого розтину та в післяопераційному періоді є однією з основних причин судових позовів щодо лікарської недбалості в акушерській анестезіології, за даними з Великої Британії (20 %) [7].

Ще одна актуальна проблема сучасної медицини – так звана ера опіюдної пандемії. Використання наркотичних анальгетиків пов'язане з ризиком формування хронічної наркотичної залежності, яка, згідно зі статистичними даними, виникає у 8 % пацієнтів після стаціонарного лікування. Цим обґрунтована тенденція до мінімізації застосування наркотичних анальгетиків, якщо це можливо [8,9].

## Мета роботи

Здійснити порівняльне оцінювання ефективності звичайної методики тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень і мультимодальної загальної анестезії.

## Матеріали і методи дослідження

У 2021–2023 роках на базі Київського обласного перинатального центру проаналізували 60 випадків плано-

вого кесаревого розтину, що виконане під загальною анестезією. Дослідження схвалено етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 29.11.2021 р.). Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

До дослідження залучали вагітних, яким здійснили загальну анестезію для планового кесаревого розтину та котрі надали письмову згоду на участь, оцінка їхнього фізичного статусу за шкалою Американської асоціації анестезіологів – 2. Критерії виключення з дослідження – ургентний кесарів розтин, діагностовані супутні захворювання (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, преєклампсія, серцева недостатність тощо), вища за допустиму інтраопераційна крововтрата (передлежання плаценти, багатоплідна вагітність, лейоміома матки тощо), виявлені порушення ритму та провідності серця (синусова брадикардія, блокади), вихідна артеріальна гіпотензія, наявність протипоказань до застосування препаратів, що використано під час дослідження (алергічні реакції тощо), відмова від участі з будь-яких причин. Пацієнток рандомно поділили на дві групи. Рандомізацію жінок здійснили після залучення до дослідження методом конвертів.

Лабораторні обстеження виконали на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 6» виконавчого органу Київської міської ради (КМДА). Співробітники лабораторії не були поінформовані щодо призначення груп дослідження. Пацієнти та лікарі, брали участь у дослідженні, не були обізнані про розподіл за групами.

У пацієнток групи 1 ( $n = 30$ ) застосовано рутинну методику загальної анестезії. Індукція в анестезію: кетамін (0,8 мг/кг, в середньому – 50 мг), тіопентал натрію (5 мг/кг); міорелаксація: атракурій (10 % розрахункової дози), суксаметоній (1,5 мг/кг). Після народження дитини: тіопентал натрію (100–200 мг кожні 15–20 хв), кетамін (0,8 мг/кг, в середньому – 50 мг одноразово), фентаніл (навантажувальна доза – 5 мкг/кг, підтримувальна доза – 100 мкг кожні 15–20 хв), атракурій (0,5 мг/кг – розрахункова доза).

Жінкам групи 2 ( $n = 30$ ) застосовано мультимодальну методику загальної анестезії: за 30 хвилин до планового оперативного втручання внутрішньовенно вводили ацетамінофен (1 г) та клонідин (1,5 мг/кг, у середньому – 100 мкг). Індукція в анестезію, підтримка анестезії та міорелаксація – за такою самою схемою, що і в групі 1. За необхідності передбачили поглиблення анестезії шляхом введення додаткових фракційних болюсів тіопенталу натрію 1 % (100 мг) та фентанілу (100 мкг).

Післяопераційну анальгезію здійснили за схемою: внутрішньовенне введення ацетамінофену в дозі 1 г кожні 6 годин (максимально – до 4 г на добу, відповідно

до графіку), декскетопрофену 50 мг кожні 8 годин (за графіком); із подальшим переходом на пероральні форми препаратів. За необхідності (за показаннями) внутрішньом'язово вводили морфін у дозі 10 мг.

Прохідність дихальних шляхів забезпечено за методикою швидкої послідовної індукції та інтубації. Штучну вентиляцію легень виконали за допомогою респіратору AEONMED VG 70 у режимі, контрольованому за об'ємом, застосували параметри, що забезпечили нормовентиляцію.

Інтраопераційний моніторинг передбачав контроль таких показників, як неінвазивний артеріальний тиск, пульс, частота серцевих скорочень (ЧСС), температура тіла, насичення киснем капілярної крові ( $SpO_2$ ); виконали електрокардіографію, капнометрію ( $EtCO_2$ ). Крім того, визначили глибину анестезії за допомогою біспектрального індексу (Bispectral Index, BIS). Для моніторингу використано багатоконпонентний монітор пацієнта Philips Efficia CM 100 (Philips Healthcare, США) та систему моніторингу глибини анестезії BIS VIEW™ (Aspect Medical Systems, США).

Підготовку пацієнтів до оперативного втручання та періопераційний менеджмент здійснили відповідно до сучасних рекомендацій щодо раннього відновлення після кесаревого розтину (Enhanced Recovery After Cesarean, ERAC) та стандартів, затверджених Американською асоціацією анестезіологів (American Society of Anesthesiologists, ASA) [10].

Під час дослідження здійснили комплексний моніторинг, спрямований на забезпечення належного контролю за станом пацієнтів і новонароджених у періопераційному періоді. Моніторинг передбачав оцінювання гемодинамічних показників, як-от артеріальний тиск і ЧСС, а також глибини анестезії (на передбачених етапах дослідження). Контролювали метаболічні показники стресу, зокрема рівні глюкози крові та кортизолу, у трьох часових точках: до початку оперативного втручання, у момент народження дитини та після завершення операції. У післяопераційному періоді оцінювали інтенсивність болювого синдрому за нумеричною рейтинговою шкалою (NRS), а також визначили час активізації пацієнтів і їх переведення з відділення інтенсивної терапії.

Для визначення швидкості відновлення пацієнтів після анестезії визначили рівень постнаркозної седації за шкалами Aldrete і Ramsey. Крім того, для дослідження можливого впливу анестезії та оперативного втручання на когнітивні функції застосували Коротку шкалу оцінювання психічного стану (MMSE). Усі інтраопераційні дози анестетиків та опіоїдних препаратів обрахували й порівняли.

Новонароджених оцінювали за шкалою Апгар на 1 і 5 хвилини життя, а також дослідили газовий склад пуповинної венозної крові.

У процесі дослідження двох пацієнок виключено через непередбачуване розширення оперативного втручання (консервативна міомектомія, вісцероліз). Кейси пацієнтів, яким здійснили моніторинг, та їхні дані, що статистично опрацювали, повністю відповідали моделі дослідження.

Статистично значуща різниця між групами дослідження за віком, індексом маси тіла, терміном вагітності, об'ємом крововтрати, тривалістю оперативного

втручання та часовими періодами народження дитини не визначена ( $p$ -value  $>0,05$ ). Інтраопераційні часові інтервали народження дитини відповідали референтним. За даними наукової літератури, допустимими є такі показники: індукція – народження дитини – до 10 хвилин; розріз матки – народження дитини – до 3 хвилин [11, 12].

Зауважимо, що в усіх пацієнтів якісний і кількісний склад інтраопераційної інфузійної програми не мав достовірних відмінностей.

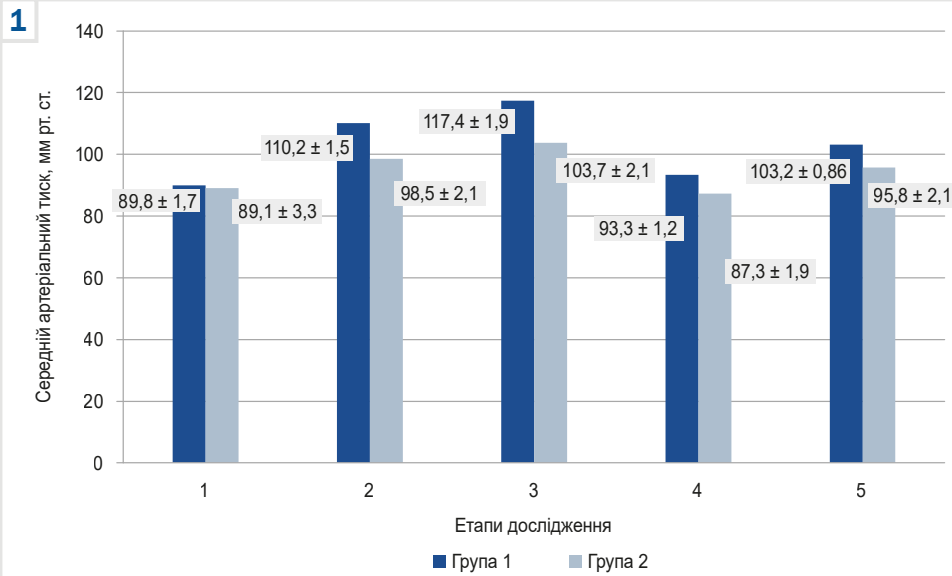
Під час статистичного аналізу визначили розподіл даних за тестом Шапіро–Вілка. Надалі для порівняння незалежних груп застосували і параметричні ( $t$ -критерій Стьюдента), і непараметричні ( $U$ -критерій Манна–Вітні) методи залежно від розподілу даних. Статистично результати опрацювали за допомогою ліцензійних програмних пакетів: IBM SPSS Statistics 27 (версія 27.0.1) та Microsoft Office Excel 2019 (версія 2305, збірка 16.0.1.16501.20074). Усереднені величини показників наведено залежно від визначеного розподілу кількісних змінних: для нормального розподілу –  $M \pm SD$ , середнє арифметичне ( $M$ )  $\pm$  стандартне відхилення ( $SD$ ); якщо розподіл даних не відповідав закону нормальності, –  $Q_{25\%}$ – $Me$ – $Q_{75\%}$ , медіана ( $Me$ ), 25 % ( $Q_{25\%}$ ) і 75 % ( $Q_{75\%}$ ) квартилі. Відмінності визначали статистично значущими при  $p$ -value  $<0,05$ .

## Результати

Результати оцінювання показників гемодинаміки та міжгрупового порівняння наведено на *рис. 1, 2*.

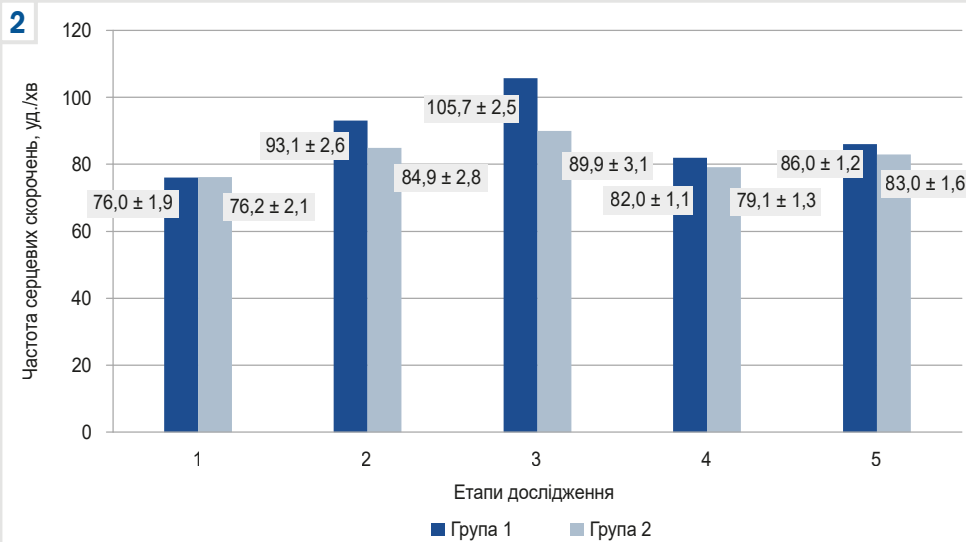
Згідно з результатами дослідження (*рис. 1*), вихідні показники середнього артеріального тиску статистично вірогідно не відрізнялися у групах пацієнок ( $p = 0,62$ ). Однак у періоді після інтубації трахеї / на початку операції між групами встановлена статистично значуща різниця за зміною середнього артеріального тиску ( $p < 0,001$ ). Так, у групі 1 цей показник збільшився на 20,4 мм рт. ст., а в групі 2 – на 9,4 мм рт. ст. Статистично значуща різниця ( $p < 0,001$ ) за зміною середнього артеріального тиску між групами визначена й на етапі народження дитини: у групі 1 середній артеріальний тиск підвищився на 7,2 мм рт. ст., а у групі 2 – на 5,2 мм рт. ст. Надалі динаміка рівнів середнього артеріального тиску в пацієнок із груп дослідження також статистично значущо відрізнялася – нижчі показники зафіксовано в групі 2 ( $p < 0,001$ ). Отже, встановили, що показники середнього артеріального тиску в групі 1 вищі, ніж у групі 2 на всіх етапах дослідження (*рис. 1*).

За даними, що наведені на *рис. 2*, вихідні середні показники ЧСС у групах дослідження не мали статистично значущих відмінностей ( $p = 0,69$ ). Надалі групи пацієнок статистично достовірно відрізнялися ( $p < 0,001$ ) за змінами ЧСС, починаючи з періоду інтубації трахеї / на початку операції. В цьому періоді ЧСС у групі 1 збільшилася на 17,1 уд./хв, а в групі 2 – на 8,7 уд./хв. На етапі вилучення новонародженого статистично значуща різниця ( $p < 0,001$ ) середніх показників збільшилася порівняно з попереднім періодом; нижчі показники встановлено у групі 2. Найсуттєвіше збільшення ЧСС в обох групах зафіксовано на етапі народження дитини (порівняно з вихідними показниками), у середньому ЧСС збільшувалась на 29,7 уд./хв у групі 1 і на 13,7 уд./хв у



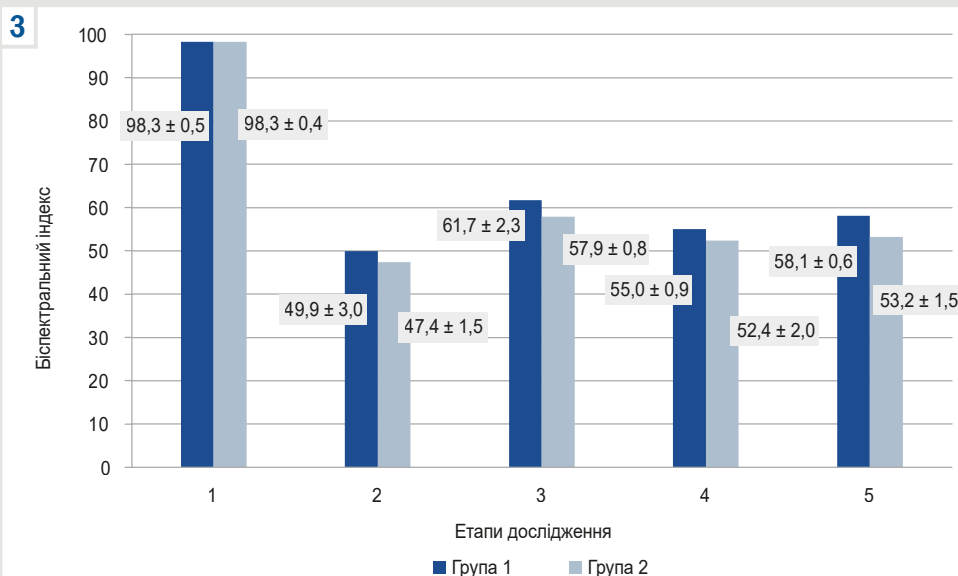
**Рис. 1.** Динаміка змін середнього артеріального тиску у групах на різних етапах дослідження.

Дані наведено як M ± SD;  
**Етап дослідження 1:** за 10 хвилин до оперативного втручання;  
**Етап дослідження 2:** після інтубації трахеї / початок операції;  
**Етап дослідження 3:** вилучення новонародженого;  
**Етап дослідження 4:** 20 хв після вилучення дитини;  
**Етап дослідження 5:** закінчення операції (за 5 хв до завершення).



**Рис. 2.** Динаміка змін частоти серцевих скорочень у групах на різних етапах дослідження.

Дані наведено як M ± SD;  
**Етап дослідження 1:** за 10 хвилин до оперативного втручання;  
**Етап дослідження 2:** після інтубації трахеї / початок операції;  
**Етап дослідження 3:** вилучення новонародженого;  
**Етап дослідження 4:** 20 хв після вилучення дитини;  
**Етап дослідження 5:** закінчення операції (за 5 хв до завершення).



**Рис. 3.** Динаміка змін біспектрального індексу у групах на різних етапах дослідження.

Дані наведено як M ± SD;  
**Етап дослідження 1:** за 10 хвилин до оперативного втручання;  
**Етап дослідження 2:** після інтубації трахеї / початок операції;  
**Етап дослідження 3:** вилучення новонародженого;  
**Етап дослідження 4:** 20 хв після вилучення дитини;  
**Етап дослідження 5:** закінчення операції (за 5 хв до завершення).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика стану новонароджених

Показник	Оцінка за шкалою Апгар, бал		Аналіз газів пуповинної крові (венозний зразок)		
	1 хв	5 хв	pH	pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.
Група 1	8,3 ± 0,6	9,1 ± 0,5	7,33 ± 0,04	40 ± 3	29 ± 4
Q <sub>25%</sub> –Me–Q <sub>75%</sub>	8–8–9	9–9–9,25	7,30–7,33–7,36	38–40–42	26,7–28,0–32,0
Група 2	9,2 ± 0,6	9,4 ± 0,5	7,38 ± 0,02	36,5 ± 2,6	35,4 ± 2,1
Q <sub>25%</sub> –Me–Q <sub>75%</sub>	9–9–10	9–9–10	7,36–7,38–7,40	34,0–36,0–38,2	35,0–36,0–36,5
p-value	<0,001	0,035	<0,001	<0,001	<0,001

Таблиця 2. Порівняльна характеристика динаміки стрес-індукованих субстанцій

Показник	Глюкоза плазма крові, ммоль/л			Кортизол плазма крові, нмоль/л		
	1	2	3	1	2	3
Часовий період						
Група 1	4,76 ± 0,12	5,80 ± 0,27	6,30 ± 0,20	700,10 ± 11,00	922,40 ± 11,2	952,40 ± 11,20
Q <sub>25%</sub> –Me–Q <sub>75%</sub>	4,7–4,7–4,8	5,6–5,7–5,9	6,00–6,15–6,22	696,7–700,5–705,7	918,0–922,0–925,2	944,7–954,0–958,7
Група 2	4,72 ± 0,14	5,12 ± 0,19	5,80 ± 0,08	701,80 ± 7,60	750,50 ± 35,20	802,40 ± 26,20
Q <sub>25%</sub> –Me–Q <sub>75%</sub>	4,60–4,72–4,80	5,0–5,1–5,2	5,7–5,8–5,9	698,0–701,0–705,7	729,5–742,0–760,2	791,5–796,0–808,5
p-value	0,098	<0,001	< 0,001	0,64	<0,001	<0,001

Часовий період 1: за 10 хвилин до оперативного втручання; Часовий період 2: вилучення новонародженого; Часовий період 3: закінчення операції (за 5 хв до завершення).

групи 2. Надалі різниця змін ЧСС у групах дослідження відповідала попередній статистично значущій тенденції: група 1 > група 2 ( $p < 0,001$ ). Отже, встановили, що показники ЧСС у групі 1 вищі, ніж у групі 2 на всіх етапах дослідження (рис. 2).

Оскільки одним із катастрофічних ускладнень загальної анестезії під час кесаревого розтину є випадкове збереження свідомості пацієнта протягом оперативного втручання, то невід'ємною складовою інтраопераційного моніторингу має бути контроль глибини анестезії. Під час нашого дослідження визначали біспектральний індекс (BIS), його динаміку в групах дослідження та порівняльний аналіз наведено на рис. 3.

Встановили, що вихідні середні показники біспектрального індексу у групах дослідження не мали статистично значущих відмінностей ( $p = 0,87$ ). Перші відмінності ( $p < 0,001$ ) між групами за біспектральним індексом зафіксовано на етапі інтубації трахеї / на початку операції. Так, середній рівень BIS у групі 1 становив  $49,9 \pm 3,0$ , а в групі 2 –  $47,4 \pm 1,5$ . Надалі моніторинг показав, що на етапі народження дитини BIS у групі 1 перевищував 60,0, перевищуючи рекомендований показник. У групі 2 BIS відповідав допустимим значенням, становив  $57,9 \pm 0,8$ . Ці відмінності статистично значущі ( $p < 0,001$ ). Надалі у групах дослідження не зафіксовано BIS понад 60,0. Відмінності BIS у групах відповідали встановленій тенденції інших змін, статистично значущі – група 1 > група 2 ( $p < 0,001$ ). Зазначимо, BIS у групі 1 вищий, ніж у групі 2 на всіх етапах дослідження, відмінності статистично значущі –  $p$ -value < 0,001 (рис. 3).

Наведені зміни показників гемодинаміки та BIS пояснюємо аналітичними властивостями та гемодинаміко-стабілізувальними властивостями ад'ювантів, які використані під час дослідження (група 2). Зазначимо, що на всіх етапах дослідження не зафіксовані епізоди гіпотензії, брадикардії, аритмії чи надмірної глибини анестезії. Це може свідчити про високий рівень безпеки застосованих ад'ювантів – клонідину та парацетамолу.

Маючи на меті дослідження впливу методик загальної анестезії на стан новонароджених, здійснили моніторинг оцінки новонароджених за шкалою Апгар

та аналіз газів пуповинної крові. Порівняльний аналіз стану новонароджених у групах дослідження наведено в таблиці 1.

Результати порівняльного аналізу свідчать про наявність статистично значущих відмінностей за оцінкою стану новонароджених за шкалою Апгар між двома групами і на першій, і на п'ятій хвилині життя. Так, оцінка новонароджених групи 1 на першій хвилині життя становила  $8,3 \pm 0,6$  бала, групи 2 –  $9,2 \pm 0,6$  бала. Різниця за балами між групами становила 0,9, відмінності статистично значущі ( $p < 0,001$ ). Оцінка новонароджених групи 1 на п'ятій хвилині життя становила  $9,1 \pm 0,5$  бала, групи 2 –  $9,4 \pm 0,5$  бала, відмінності статистично значущі ( $p = 0,035$ ).

Крім того, встановили статистично значущі відмінності між групами 1 і 2 за показниками газового складу венозної пуповинної крові. Так, pH венозної пуповинної крові у групі 1 становив у середньому  $7,33 \pm 0,04$ , у групі 2 –  $7,38 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ). Крім того, pCO<sub>2</sub> (парціальний тиск вуглекислого газу) у групі 1 становив  $40,0 \pm 3,0$  мм рт. ст., а в групі 2 –  $36,5 \pm 2,6$  мм рт. ст., різниця –  $3,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Щодо pO<sub>2</sub> (парціальний тиск кисню) виявили: у групі 1 середнє значення становило  $29,0 \pm 4,0$  мм рт. ст., у групі 2 –  $35,4 \pm 2,1$  мм рт. ст., різниця –  $6,4$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ).

Отже, результати показали статистично значущі відмінності між групою 1 і 2 за оцінкою стану новонароджених за шкалою Апгар, а також за показниками газового складу венозної пуповинної крові. Це свідчить про кращий стан новонароджених із групи 2 (табл. 1). Динаміку змін оцінки новонароджених пояснюємо тим, що у пацієнтів групи 1 зафіксовано вищі інтраопераційні показники гемодинаміки, які можуть спричиняти погіршення матково-плацентарного кровотоку [13].

Для оцінювання впливу методик загальної анестезії, що вивчали, на експресію стрес-індукованих субстанцій визначили плазмові рівні глюкози та кортизолу на запланованих етапах дослідження. Результати міжгрупового порівняльного моніторингу стрес-індукованих субстанцій на різних етапах періопераційного періоду наведено в таблиці 2.



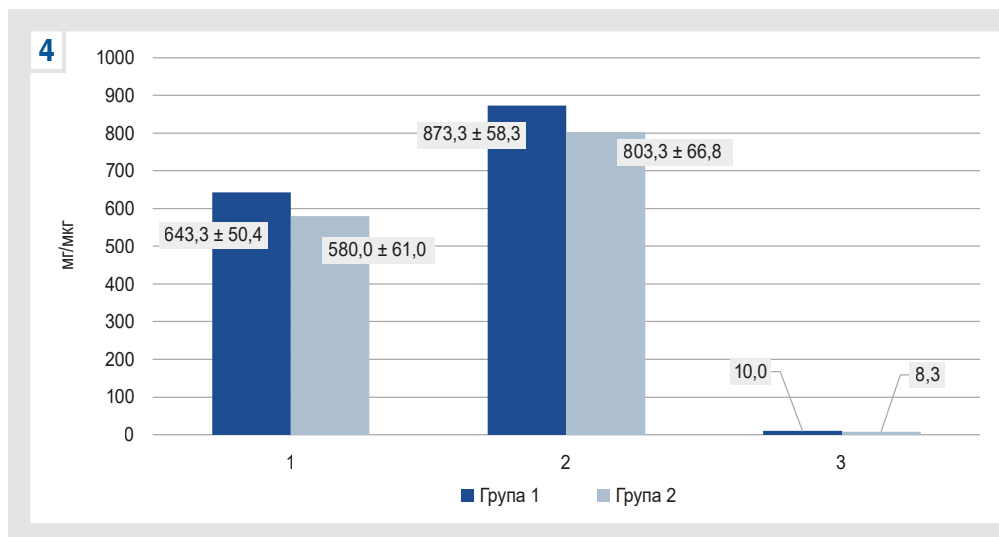


Рис. 4. Дози анестезіологічних препаратів, використаних під час дослідження.

Дані наведено як М ± SD.

У метааналізі А. Prete et al. показано: динаміка змін періопераційної плазмової концентрації глюкози та кортизолу є надійним, перевіреним маркером стресорної відповіді організму на операційну травму, що залежить від особливостей пацієнта, хірургічного втручання й анестезіологічного менеджменту [14]. Згідно з результатами багатьох досліджень, базовий плазмовий рівень кортизолу під час вагітності підвищується в 2–3 рази залежно від триместру [15].

Встановили, що групи дослідження статистично вірогідно не відрізнялися за вихідними середніми показниками стрес-індукованих субстанцій. На етапі вилучення плода концентрація біохімічних стрес-індукованих субстанцій підвищилася в пацієнток обох груп. Зокрема, підвищення глюкози плазми крові у групі 1 становило 1,04 ммоль/л (середнє значення – 5,80 ± 0,27 ммоль/л), а в групі 2 – 0,40 ммоль/л (середнє значення – 5,12 ± 0,19 ммоль/л). Різниця між групами статистично значуща (p < 0,001). У групі 1 зафіксовано підвищення рівня кортизолу плазми крові – на 222,3 нмоль/л (середній рівень – 922,4 ± 11,2 нмоль/л), у групі 2 – на 48,7 нмоль/л (середній рівень – 750,5 ± 35,2 нмоль/л). Різниця між групами статистично достовірна (p < 0,001).

На етапі завершення оперативного втручання тенденція щодо динаміки біохімічних маркерів стресу мала подібний до попереднього етапу характер. Так, визначили підвищення глюкози плазми крові: у групі 1 – на 1,54 ммоль/л (середнє значення – 6,30 ± 0,20 ммоль/л), а в групі 2 – на 1,08 ммоль/л (середнє значення – 5,80 ± 0,08 ммоль/л). Різниця статистично значуща (p < 0,001). Підвищення сироваткового рівня кортизолу у групі 1 становила 251,3 нмоль/л (середній рівень – 952,4 ± 11,2 нмоль/л), у групі 2 – 100,2 нмоль/л (середній рівень – 802,4 ± 26,2 нмоль/л). Відмінності між групами статистично достовірні (p < 0,001).

Отже, виявили: підвищення плазмових концентрацій біохімічних стрес-індукованих субстанцій істотноше у групі 1. Це може свідчити про більший стрес-протекторний ефект анестезіологічного забезпечення в групі 2 (табл. 2).

Під час дослідження проаналізували структуру використаних анестезіологічних препаратів, порівняльна характеристика наведена на рис. 4.

Встановили, що дози анестезіологічних препаратів (фентаніл, тіопентал натрію та морфін) суттєво більші в групі 1 порівняно з групою 2. Так, середня доза фентанілу 0,005 % у групі 1 становила 643,3 ± 50,4 мкг; це на 63,3 мкг більше, ніж у групі 2 (580,0 ± 61,0 мкг). Різниця статистично значуща (p < 0,001). Щодо тіопенталу натрію 1 %, то у групі 1 застосовано 873,3 ± 58,3 мг; це перевищувало показник групи 2 на 70,0 мг (803,3 ± 66,8 мг). Відмінності також статистично достовірні (p < 0,001). Післяопераційно в групі 1 середня доза морфіну гідрохлориду 1 % становила 10,0 мг; його застосовували за показаннями у 100,0 % випадків. У групі 2 середня доза становила 8,3 мг, його використали у 83,3 % випадків. Різниця за потребою використання статистично значуща (p = 0,02).

Отже, за даними, що наведені на рис. 4, пацієнти групи 1 потребували більших доз анестетиків. Імовірно, це пов'язано з тим, що в загальноприйнятій методиці загальної анестезії немає ад'ювантів. У групі 2 використання клонідину та парацетамолу, беручи до уваги їхній анагетичний, седативний і потенціувальний ефекти, сприяло зниженню доз основних анестезіологічних препаратів і зменшенню ризику виникнення ймовірних ускладнень.

Під час наукової роботи здійснили також контроль і порівняльний аналіз ключових компонентів перебігу періопераційного періоду. Встановили, що групи дослідження статистично значущо не відрізнялися за такими показниками, як часовий проміжок до досягнення 9 балів за шкалою Aldrete (p = 0,3), оцінка за нумеричною рейтинговою шкалою оцінювання болю після операції (p = 0,26), оцінка за шкалою Ramsey на етапі надходження до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (BAIT) (p = 0,5); оцінка за шкалою Ramsey на етапі переводу з BAIT (p = 1), тестування за короткою шкалою оцінювання психічного статусу (Mini Mental State Examination) за 1 годину до операції (p = 0,45), тестування за короткою шкалою оцінювання психічного статусу (Mini Mental State Examination) на етапі переведення з BAIT (p = 0,37).

Визначили, що застосування мультимодальної загальної анестезії статистично значущо не впливало на рівень больових відчуттів за нумеричною рей-

тинговою шкалою оцінювання болю після операції, постанестетичне відновлення пацієнтів за шкалою Aldrete (часовий проміжок до досягнення 9 балів), не збільшувало постнаркозну залишкову седацию (шкала Ramsey) та не впливало на когнітивні функції пацієнтів (коротка шкала оцінювання психічного статусу, Mini Mental State Examination). Втім, згідно з результатами дослідження, різниця між групами за нумеричною рейтинговою шкалою задоволеності пацієнтів статистично значуща ( $p < 0,001$ ) і становила  $1,53 \pm 0,12$  бала (група 1 –  $5,03 \pm 0,85$ , група 2 –  $6,56 \pm 0,97$ ). Отже, рівень задоволеності пацієнтів вищий у групі 2. На підставі цих даних зробили висновок, що застосування мультимодальної загальної анестезії (група 2) під час таких оперативних втручань забезпечило достовірно вищу оцінку задоволеності пацієнтів анестезією.

Аналіз даних щодо часу активізації пацієнтів після оперативного втручання показав, що групи статистично вірогідно відрізнялися за цим показником ( $p < 0,001$ ). Час активізації пацієнтів після операції у групі 1 становив  $10,30 \pm 1,00$  год, у групі 2 –  $8,96 \pm 0,71$  год. Різниця за післяопераційною активацією пацієнтів становила  $1,34 \pm 0,29$  год, у групі 2 час активізації менший. Дійшли висновку, що застосування ад'ювантів (парацетамол, клонідин) у складі загальної анестезії (група 2) сприяло швидшому відновленню пацієнтів після оперативного втручання.

Здійснили моніторинг ще одного важливого показника післяопераційного періоду – часу переведення пацієнтів із ВАІТ (у годинах після операції). Встановили статистично значущу різницю ( $p < 0,001$ ) між групами дослідження: група 1 –  $11,40 \pm 1,00$  год, група 2 –  $10,00 \pm 0,76$  год. Отже, застосування ад'ювантів у загальній анестезії під час кесаревого розтину (парацетамол, клонідин) може забезпечувати скорочення часу перебування пацієнтів у ВАІТ. Пояснюємо це позитивними ефектами ад'ювантів, зокрема аналгетичними та стрес-протекторними властивостями.

Проаналізували структуру анестезіологічних ускладнень. Так, випадкове збереження свідомості пацієнта під час анестезії зафіксовано у 2 випадках (визначено за допомогою опитувальника Brice). Частота виникнення становила 6,66 % серед усіх випадків застосування стандартної методики загальної анестезії. Інше ускладнення, що виявили, – ларингоспазм після екстубації трахеї. Це ускладнення купірували медикаментозною терапією, згідно з алгоритмом. Усі ускладнення зафіксовано в групі 1 (рутинна методика загальної анестезії).

Отже, застосування мультимодальної методики загальної анестезії під час кесаревого розтину (група 2) повністю нівелювало ризики виникнення анестезіологічних ускладнень. Це підтверджує її безпеку й ефективність порівняно з традиційними підходами.

## Обговорення

Протягом багатьох десятиліть основним завданням загальної анестезії під час кесаревого розтину залишається забезпечення балансу між достатнім рівнем анестезії для пацієнтки та мінімізацією трансмісії, впливу анестезіологічних препаратів на плід. Ця склад-

на проблема, відома в медичній літературі як дилема акушерської анестезіології, залишається актуальною донині й остаточно не вирішена [7,16,17].

Особливості загальної анестезії під час кесаревого розтину в період до народження дитини, як-от чіткі регламентовані дози внутрішньовенних анестетиків, відсутність опіоїдів, фізіологічні зміни організму вагітної, зумовлюють виникнення феномена так званої поверхневої анестезії, який визначають лише в акушерській практиці [11,17]. Внаслідок поверхневої анестезії в акушерстві розрізняють головні небажані ефекти: випадкове збереження свідомості пацієнта під час оперативного втручання / анестезії, виражену стресорну реакцію організму на хірургічну травму [11].

Згідно з чинними рекомендаціями, випадкове збереження свідомості пацієнта під час оперативного втручання визначають як здатність пригадувати події, що відбувалися під час загальної анестезії, зокрема голоси медичного персоналу, плач дитини або больові відчуття в зоні оперативного втручання. Це ускладнення може мати складні наслідки, зокрема спричиняти розвиток посттравматичних стресових розладів, психічних розладів, порушення сну, а також впливати на звичайну активність і якість життя пацієнта [11,17].

Згідно з результатами дослідження J. J. Pandit et al., частота випадків збереження свідомості пацієнта під час загальної анестезії значно вища при кесаревому розтині (становить 1:670) порівняно з іншими хірургічними втручаннями (1:19 600) [6]. На думку дослідників, відмінності за частотою виникнення цього ускладнення можна пояснити поверхневою анестезією до народження дитини, фізіологічними змінами в організмі вагітних, не включенням седативних агентів до премедикації, наявністю надлишкової маси тіла, а також більшою частотою виникнення випадків «тяжкої» інтубації трахеї [18].

У багатьох публікаціях показано, що ще однією невирішеною проблемою загальної анестезії в акушерстві є виражена нейроендокринна реакція організму пацієнта на операційний стрес, особливо в періоді індукції – народження дитини, внаслідок особливостей анестезіологічного забезпечення. Крім того, виражена стрес-індукована реакція може призводити до підвищення потреби міокарда в кисні та спричиняти ішемію, серцеві аритмії, серцеву недостатність [10,19].

У результаті дослідження M. C. Brucker et al. дійшли висновку, що гіпердинамічна реакція серцево-судинної системи як результат неконтрольованої стресової відповіді може стати причиною зниження матково-плацентарного кровотоку та розвитку судинних ускладнень у матері [20].

Зазначимо, що «незахищений період» вираженої стресорної реакції організму триває до 10 хвилин під час таких оперативних втручань, тому є невелика ймовірність, що вона може спричинити виникнення ускладнень у здорових вагітних. Разом із тим, при супутніх захворюваннях: гіпертензивних розладах, цукровому діабеті, неврологічних / кардіологічних захворюваннях тощо – ця особливість може стати тригером для катастрофічних наслідків [21].

Досі анестезіологічна медична спільнота не має уніфікованого алгоритму загальної анестезії під час кесаревого розтину. Жоден із сучасних методів загальної

анестезії не може повністю усунути ризики розвитку ускладнень. Тому розроблення та вдосконалення різних підходів сприятиме оптимізації лікувальної тактики, що забезпечить баланс між ефективністю анестезії та мінімізацією ризиків для матері та плода [16,22].

Для усунення негативних ефектів загальної анестезії в акушерській практиці як компоненти використовували різні ад'юванти: вазодилататори,  $\beta$ -блокатори, магnezії сульфат, габапентиніди, опіоїди,  $\alpha$ 2-адrenoагоністи, внутрішньовенну інфузію лідокаїну, ацетамінофен тощо. Результати досліджень здебільшого неоднозначні [11].

Для оптимізації анестезіологічного забезпечення під час дослідження, що здійснили, застосовували ацетамінофен і клонідин. Ці препарати характеризуються високим профілем безпеки для використання в акушерській практиці та мають комплексну дію, що передбачає анальгетичний, анестетичний і гемодинамічно-стабілізаційний ефекти [10,23]. У численних дослідженнях показано позитивні ефекти цих ад'ювантів під час загальної анестезії протягом різних хірургічних втручань. Однак у контексті кесаревого розтину кількість наукових даних залишається обмеженою, що підкреслює необхідність продовження вивчення їхньої ефективності в акушерській практиці [24,25]. Лише у кількох працях описано вплив інтраопераційно застосованого клонідину (2–3 мкг/кг) під час кесаревого розтину на показники гемодинаміки та стан новонароджених [26,27]. Під час нашого дослідження застосовано нижчі дози клонідину – 1,5 мкг/кг. Це дало змогу зменшити теоретичний ризик розвитку небажаних ефектів, зокрема гіпотензії, брадикардії та можливого впливу на новонародженого, але при цьому збережено стабілізуювальний вплив препарату на гемодинаміку.

Дослідження, що здійснили, є першим, де виконано моніторинг плазмової концентрації стрес-індукованих субстанцій під час тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень при кесаревому розтині. Результати показали, що рівні стресової відповіді в групі мультимодальної загальної анестезії значно нижчі. Отже, зробили висновок про вищу якість анестезіологічного забезпечення та його протективний вплив на організм пацієнтів. Результати, встановлені під час дослідження M. C. Sanchez Munoz et al., підтверджують отримані дані щодо стрес-протективного ефекту клонідину в загальній популяції пацієнтів [28].

Згідно з результатами дослідження, застосування методики мультимодальної загальної анестезії сприяло зменшенню вираженості гемодинамічної реакції, покращенню показників глибини анестезії, зниженню плазмових рівнів стрес-індукованих субстанцій (глюкоза, кортизол), підвищенню оцінки новонароджених (шкала Апгар, газовий склад пуповинної венозної крові), зменшенню доз і кратності застосування анестезіологічних препаратів (фентаніл, тіопентал натрію, морфін), не спричиняло подовження строку відновлення пацієнтів після анестезії (шкала Aldrete), залишкової постнаркозної седатції (шкала Ramsey) та запобігало впливу на когнітивні функції пацієнтів (Mini Mental State Examination), призводило до скорочення часового післяопераційного проміжку до активізації пацієнта та переведення з ВАІТ, сприяло збільшенню задоволеності пацієнтів якістю анестезіологічного забезпечення (нумерична рейтингова шкала задоволеності пацієнта анестезією). Ці відмінно-

сті визначали на всіх запланованих етапах дослідження, вони мали статистично значущі відмінності ( $p < 0,001$ ).

Під час дослідження не зафіксовано випадків збереження свідомості пацієнтів у групі, де застосовано ад'юванти. У групі «класичної» методики загальної анестезії за допомогою стандартизованого опитувальника Vrice виявлено два таких випадки. Крім того, ускладнення післяопераційного періоду, зокрема ларингоспазм і випадкове збереження свідомості під час оперативного втручання, можуть свідчити про недостатню ефективність і якість «рутинної» методики загальної анестезії для таких пацієнтів. Це актуалізує необхідність вдосконалення підходів до анестезіологічного забезпечення в акушерській практиці.

Відмінності, що визначені між групами, можна пояснити додатковим комплексним впливом використаних ад'ювантів до загальної анестезії, зокрема клонідину та парацетамолу. Їхні потенціовальні властивості, а також анальгетичний, седативний, кардіостабілізуювальний і стрес-протекторний ефекти покращують якість анестезіологічного забезпечення, знижують ризик виникнення ускладнень і забезпечують стабільніший перебіг післяопераційного періоду.

## Висновки

1. Мультимодальна загальна анестезія з використанням ад'ювантів, зокрема клонідину й ацетамінофену, під час планового кесаревого розтину мала статистично доведені переваги порівняно з рутинною методикою загальної анестезії, яку застосовують під час таких хірургічних втручань.

2. Головні переваги мультимодальної загальної анестезії полягають у покращенні показників гемодинаміки, досягненні необхідного рівня глибини анестезії, зниженні плазмових рівнів стрес-індукованих субстанцій; крім того, вона не чинить депресивного ефекту на плід, не зумовлює анестезіологічні ускладнення, а отже сприяє кращому перебігу післяопераційного періоду.

3. Мультимодальна загальна анестезія є перспективним компонентом уніфікованої методики загальної анестезії для застосування під час планового кесаревого розтину, має потенціал щодо підвищення безпеки й ефективності анестезіологічного забезпечення в акушерській практиці.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробленні та впровадженні у практичну діяльність уніфікованого алгоритму загальної анестезії під час кесаревого розтину, що сприятиме стандартизації анестезіологічного забезпечення. Доцільним є продовження досліджень у цьому напрямі для розроблення оптимальної методики загальної анестезії під час кесаревого розтину. Одним із варіантів є вивчення «малоопіоїдної» методики мультимодальної загальної анестезії у таких пацієнтів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 23.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 10.01.2025

**Відомості про авторів:**

Падалко А. А., аспірант каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; лікар-анестезіолог, ПП «Медичний центр «Мати та Дитина», м. Київ, Україна.  
ORCID ID: 0009-0007-4072-2998

Дзюба Г. А., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства, гінекології та медицини плода, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.  
ORCID ID: 0000-0002-2807-6352

**Information about the authors:**

Padalko A. A., MD, Postgraduate student at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; Anesthesiologist, Medical Center "Mother and Child", Kyiv, Ukraine.

Dziuba H. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

**References**

- Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJ, Barros FC, Juan L, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet*. 2018;392(10155):1341-8. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31928-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31928-7)
- Chien P. Global rising rates of caesarean sections. *BJOG*. 2021;128(5):781-2. doi: [10.1111/1471-0528.16666](https://doi.org/10.1111/1471-0528.16666)
- Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, et al; PROSPECT Working Group\* of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy and supported by the Obstetric Anaesthetists' Association. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2021;76(5):665-80. doi: [10.1111/anae.15339](https://doi.org/10.1111/anae.15339)
- Traynor AJ, Aragon M, Ghosh D, Choi RS, Dingmann C, Vu Tran Z, et al. Obstetric Anesthesia Workforce Survey: A 30-Year Update. *Anesth Analg*. 2016;122(6):1939-46. doi: [10.1213/ANE.0000000000001204](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001204)
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*. 2006;104(4):847-64. doi: [10.1097/00000542-200604000-00031](https://doi.org/10.1097/00000542-200604000-00031)
- Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Br J Anaesth*. 2014;113(4):549-59. doi: [10.1093/bja/aeu313](https://doi.org/10.1093/bja/aeu313)
- McCombe K, Bogod DG. Learning from the Law. A review of 21 years of litigation for pain during caesarean section. *Anaesthesia*. 2018;73(2):223-30. doi: [10.1111/anae.14119](https://doi.org/10.1111/anae.14119)
- Alam A, Gomes T, Zheng H, Mamdani MM, Juurlink DN, Bell CM. Long-term analgesic use after low-risk surgery: a retrospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2012;172(5):425-30. doi: [10.1001/archinternmed.2011.1827](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1827)
- Yaster M, Benzon HT, Anderson TA. Houston, We Have a Problem! The Role of the Anesthesiologist in the Current Opioid Epidemic. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1429-31. doi: [10.1213/ANE.0000000000002395](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002395)
- Bollag L, Lim G, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus Statement and Recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. *Anesth Analg*. 2021;132(5):1362-77. doi: [10.1213/ANE.0000000000005257](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005257)
- Kutlesic MS, Kutlesic RM, Motic-Ilic T. Attenuation of cardiovascular stress response to endotracheal intubation by the use of remifentanyl in patients undergoing Cesarean delivery. *J Anesth*. 2016;30(2):274-83. doi: [10.1007/s00540-015-2118-5](https://doi.org/10.1007/s00540-015-2118-5)
- Littleford J. Effects on the fetus and newborn of maternal analgesia and anesthesia: a review. *Can J Anesth*. 2004;51:586-609. doi: [10.1007/BF03018403](https://doi.org/10.1007/BF03018403)
- Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31. doi: [10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88)
- Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K, Akturk HK, Prokop LJ, Alahdab F, et al. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(5):554-67. doi: [10.1111/cen.13820](https://doi.org/10.1111/cen.13820)
- Jung C, Ho JT, Torpy DJ, Rogers A, Doogue M, Lewis JG, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1533-40. doi: [10.1210/jc.2010-2395](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2395)
- Rollins M, Lucero J. Overview of anesthetic considerations for Cesarean delivery. *Br Med Bull*. 2012;101:105-25. doi: [10.1093/bmb/ldr050](https://doi.org/10.1093/bmb/ldr050)
- Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2009;109(3):886-90. doi: [10.1213/ane.0b013e3181af83c1](https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181af83c1)
- Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. Intraoperative awareness: from neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology*. 2011;114(5):1218-33. doi: [10.1097/ALN.0b013e31820fc9b6](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31820fc9b6)
- Soltanifar S, Russell R. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean section, 2011 update: implications for the anaesthetist. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21(3):264-72. doi: [10.1016/j.ijoa.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.03.004)
- Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health*. 2017;62(3):308-16. doi: [10.1111/jmwh.12611](https://doi.org/10.1111/jmwh.12611)
- El-Tahan MR, Warda OM, Diab DG, Ramzy EA, Matter MK. A randomized study of the effects of perioperative i.v. lidocaine on hemodynamic and hormonal responses for cesarean section. *J Anesth*. 2009;23(2):215-21. doi: [10.1007/s00540-009-0738-3](https://doi.org/10.1007/s00540-009-0738-3)
- Murdoch H, Scrutton M, Laxton CH. Choice of anaesthetic agents for caesarean section: a UK survey of current practice. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22:31-5. doi: [10.1016/j.ijoa.2012.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.09.001)
- Buchanan ML, Easterling TR, Carr DB, Shen DD, Risler LJ, Nelson WL, et al. Clonidine pharmacokinetics in pregnancy. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(4):702-5. doi: [10.1124/dmd.108.024984](https://doi.org/10.1124/dmd.108.024984)
- Morris J, Acheson M, Reeves M, Myles PS. Effect of clonidine pre-medication on propofol requirements during lower extremity vascular surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2005;95(2):183-8. doi: [10.1093/bja/aei172](https://doi.org/10.1093/bja/aei172)
- Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br J Anaesth*. 2001;86(1):5-11. doi: [10.1093/bja/86.1.5](https://doi.org/10.1093/bja/86.1.5)
- Rajabi M, Razavizade MR, Hamidi-Shad M, et al. Magnesium Sulfate and Clonidine; Effects on Hemodynamic Factors and Depth of General Anesthesia in Cesarean Section. *Anesth Pain Med*. 2020;10(5):e100563. doi: [10.5812/aapm.100563](https://doi.org/10.5812/aapm.100563)
- Ebneshahidi A, Mohseni M. Premedication with oral clonidine decreases intraoperative bleeding and provides hemodynamic stability in cesarean section. *Anesth Pain Med*. 2011;1(1):30-3. doi: [10.5812/kowsar.22287523.1337](https://doi.org/10.5812/kowsar.22287523.1337)
- Sanchez Munoz MC, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2017;38:140-53. doi: [10.1016/j.jclinane.2017.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.02.003)



# Comprehensive assessment of the long-term stressful event impacts on the mental health of medical students

V. V. Ogorenko<sup>1</sup>, V. O. Kokashynskiy<sup>1,2</sup>, A. V. Shornikov<sup>1</sup>, O. Ye. Brydun<sup>2</sup>, M. O. Khliebnykov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dnipro State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>Dnipro Multidisciplinary Clinical Hospital for Psychiatric Care, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

**The aim of the study** was to examine the impact of long-term exposure to stressful events (the COVID-19 pandemic and prolonged martial law) on the mental health of medical students.

**Material and methods.** The study was conducted among 4<sup>th</sup>–5<sup>th</sup>-year education applicants at Dnipro State Medical University (DSMU), specialty 222 “Medicine”. Group 1 consisted of 67 students examined in 2019, and Group 2 comprised 61 students examined in 2024. Clinical-anamnestic, clinical-psychopathological and psychodiagnostic examinations were conducted. The following psychometric scales were used: PHQ-9 health questionnaire, Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), State-Trait Anxiety Inventory (STAI; C. D. Spielberger, Y. L. Hanin), Michigan Alcoholism Screening Test (MAST), Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q).

**Results.** The data obtained have shown a statistically significant difference in alcohol screening indicators between the two groups of examinees. According to the questionnaire, students surveyed in 2024 have reported consuming less alcohol. In general, the findings from both groups have revealed normal weight, restrained and emotional eating behavior (EB) traits, absence of alcoholism, and a moderate level of the quality of life index (QOL). However, mild depression, a tendency towards externalizing EB, and a moderate level of trait anxiety have been found among the examinees. The statistical analysis results have shown a weak effect of high trait anxiety (0.135) on the development of clinically significant depression. An analysis of relative risks and odds ratios has found increased relative risks and odds ratios for poor QOL indices and clinically significant depression among individuals examined in 2024 based on a several-fold increase in these values for the indicator “High trait anxiety”.

**Conclusions.** Our study has demonstrated an increased strength of associations between factors (emotional eating, high trait anxiety) that influenced the onset of clinically significant depression and an increase in relative risks and odds ratios of its development among the students surveyed in 2024. A small effect of long-term stressful events (the COVID-19 pandemic and prolonged martial law) on the factors of clinically significant depression has been found. In such extreme conditions, medical students of DSMU have demonstrated a high level of stress resilience in the conditions of long-term exposure to extreme stressful events, which was confirmed by our study results revealing no significant deterioration in the mental health and quality of life in 2024 student sample compared to 2019 one.

## Keywords:

mental health, stress, anxiety, depression, eating behavior, medical students.

Zaporozhye  
Medical Journal.  
2025;27(1):65-72

\*E-mail:  
ogorenkov@gmail.com

## Комплексне оцінювання впливу пролонгованих стресових подій на психічний стан студентів-медиків

В. В. Огоренко, В. О. Кокашинський, А. В. Шорнікова, О. Є. Бридун, М. О. Хлебников

**Мета роботи** – вивчення впливу пролонгованих стресових подій (пандемія COVID-19 і тривалий воєнний стан) на психічний стан студентів-медиків.

**Матеріали і методи.** Дослідження здійснили за участю здобувачів освіти 4–5 курсів Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) за спеціальністю 222 «Медицина». До першої групи залучили 67 студентів, обстежених у 2019 році, до другої – 61 студента, яких обстежили в 2024 році. Здійснили клініко-анамнестичне, клініко-психопатологічне та психодіагностичне дослідження. Використали психометричні шкали: анкету про стан здоров'я PHQ-9, голландський опитувальник харчової поведінки (DEBQ), тест «Дослідження тривожності» (опитувальник Спілбергера), Мічиганський скринінговий тест на алкоголь (MAST), опитувальник для оцінювання якості життя (Q-LES-Q).

**Результати.** Між двома групами обстежених встановили статистично значущі відмінності за показниками алкогольного скринінгу. Студенти, опитані в 2024 році, повідомили, що вживали менше алкоголю. Загалом, отримані дані в обох групах свідчили про нормальну вагу, обмежувальну й емоціогенну направленість харчової поведінки, відсутність алкоголізму та середній рівень якості життя. Однак в обстежених діагностували депресію легкого рівня, виявили схильність до екстернальної направленості харчової поведінки та особистісну тривожність помірного рівня. Результати статистичного аналізу свідчили про слабкий ефект факторів впливу високої особистісної тривожності (0,135) на розвиток клінічно значущої депресії. У результаті аналізу відносних ризиків і шансів встановлено, що в пацієнтів, обстежених у 2024 році, визначено підвищення відносних ризиків і шансів щодо низької якості життя та клінічно значущої депресії. Так, показник «Висока особистісна тривожність» у них свідчив про збільшення відносних ризиків і шансів у кілька разів.

**Висновки.** Виявили збільшення сили зв'язків між факторами (емоційне харчування, висока особиста тривожність), що впливали на виникнення клінічно значущої депресії, зростання відносних ризиків та шансів розвитку клінічно значущої депресії в обстежених у 2024 році. Визначили слабкий ефект пролонгованих стресових (пандемія COVID-19 і тривалий воєнний стан) подій на фактори виникнення клінічно значущої депресії. У студентів-медиків ДДМУ виявили високий рівень

## Ключові слова:

психічне здоров'я, стрес, тривога, депресія, харчова поведінка, студенти-медики.

Запорізький  
медичний журнал.  
2025. Т. 27, № 1(148).  
С. 65-72

стресостійкості в умовах пролонгованої дії надзвичайних стресових подій. Це підтверджено результатами дослідження, що здійснили, – не виявлено суттєвого погіршення ментального стану та якості життя студентів у вибірці 2024 року порівняно з вибіркою 2019 року.

The World Health Organization (WHO) highlights that between January 2020 and April 2022, at least one in four healthcare professionals experienced symptoms of anxiety, depression, or exhaustion. These elevated stress levels and widespread burnout among medical staff reflect ongoing challenges within healthcare systems. Such reactions are a natural consequence of workforce shortages, insufficient payment, unsafe and suboptimal or high-stress working environments, and the absence of essential workplace protections [1].

The majority of individuals affected by emergencies experience stress, which may manifest as anxiety, sadness, hopelessness, sleep disturbances, fatigue, irritability, anger, pain, or changes in eating habits. These reactions are considered normal, and for most people, such symptoms gradually resolve on their own without requiring intervention. However, during humanitarian crises, the prevalence of mental disorders, such as depression and anxiety, is expected to more than double, and the quality of life (QOL) index is projected to decrease [2,3].

The burden of mental disorders among the conflict-affected population is extremely high: WHO's review of 129 studies in 39 countries has found that among people experienced war or other conflict in the past 10 years, 1 in 5 people (22 %) will have depression, anxiety, post-traumatic stress disorder, bipolar disorder, or schizophrenia. In crisis situations, depression and anxiety increase with age. Depression is more common in women than in men [2,3].

Since the population of our country is affected by long-term stressful events, such as the COVID-19 pandemic and prolonged martial law, healthcare professionals are the most vulnerable group in society, bearing a particular burden of difficult time. Medical students are a separate group at risk, experiencing significant stress while studying and working in the current uncertain environments.

## Aim

The aim of the study was to examine the impact of long-term exposure to stressful events (the COVID-19 pandemic and prolonged martial law) on the mental health of medical students.

## Materials and methods

The study was conducted among 4<sup>th</sup>–5<sup>th</sup>-year education applicants at Dnipro State Medical University (DSMU), specialty 222 "Medicine". Group 1 consisted of 67 students examined in 2019, and Group 2 comprised 61 students examined in 2024. Students surveyed in 2019 were not exposed to prolonged stressful events, such as the COVID-19 pandemic and military actions on the territory of Ukraine (which had lasted for two years by the time of surveying Group 2 students). This served as the rationale for comparing them with students surveyed in 2024, who had experienced the impact of these factors.

All respondents gave their personal written informed consent to participate in the study. The study was conducted with

strict adherence to the principles of bioethics, in accordance with the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects contained in the Declaration of Helsinki, developed by the World Medical Association; the UNESCO's Universal Declaration on Bioethics and Human Rights [4,5].

Clinical-anamnestic, clinical-psychopathological and psychodiagnostic examinations were conducted. The following psychometric scales were used: PHQ-9 health questionnaire [6], Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) [7], State-Trait Anxiety Inventory (STAI; C. D. Spielberger, Y. L. Hanin) [8], Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) [9], Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q) [10].

The PHQ-9 is a nine-item questionnaire designed to assess depressive symptoms over the past two weeks, with each item scored on a scale from 0 to 3. The total score ranges from 0 to 27, where scores of 0–4 indicate no depressive symptoms, 5–9 – mild depression, 10–14 – moderate depression, 15–19 – moderately-severe depression, and 20 or higher – severe depression.

The DEBQ is a questionnaire that assesses eating behaviors by three categories: restrictive eating behaviors (questions 1–10), emotional eating behaviors (questions 11–23), and external eating behaviors (questions 24–33). Each question is scored on a scale from 1 to 5, and an average score is calculated for each subscale. The normative scores for restrictive eating behavior are 2.4 points; for emotional eating behavior – 1.8 points; and for external eating behavior – 2.7 points. If a score exceeds these normative values in any category, the corresponding type of eating disorder can be diagnosed.

The STAI questionnaire assesses levels of both trait and state anxiety. In our study, we focused on measuring the level of trait anxiety. Based on their scores, participants were classified as having low anxiety (0 to 30 points), moderate (31 to 45 points) and high anxiety (above 45 points).

MAST is a test used to evaluate the presence of problems related to alcohol use. Total scores ranging from 0 to 4 points indicate non-dependence, 5 to 7 points suggest probable alcohol dependence; and more than 7 points indicate alcoholism.

Q-LES-Q is a questionnaire that assesses life satisfaction and QOL across various domains. The questionnaire consists of 36 questions related to satisfaction in the following categories of private life: work, personal achievements, health, family relationships, support (both internal and external – social), optimism, tension (physical or psychological discomfort), self-control, and negative emotions (mood). Each statement is scored on a 10-point assessment scale, with normative scores ranging from 4 to 10 points indicating very poor QOL; 11 to 20 points – poor QOL; 21 to 29 points – medium QOL; and 30 to 40 points – high QOL.

To classify patients' weight and determine the degree of obesity, body mass index (BMI) was calculated using the formula:  $BMI = \text{body weight (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$ . BMI <18.5 – underweight, 18.5–24.9 – normal weight, 25.0–29.9 – overweight, 30.0–34.9 – obesity class I, 35.0–39.9 – obesity class II,  $\geq 40.0$  – obesity class III [11].

1

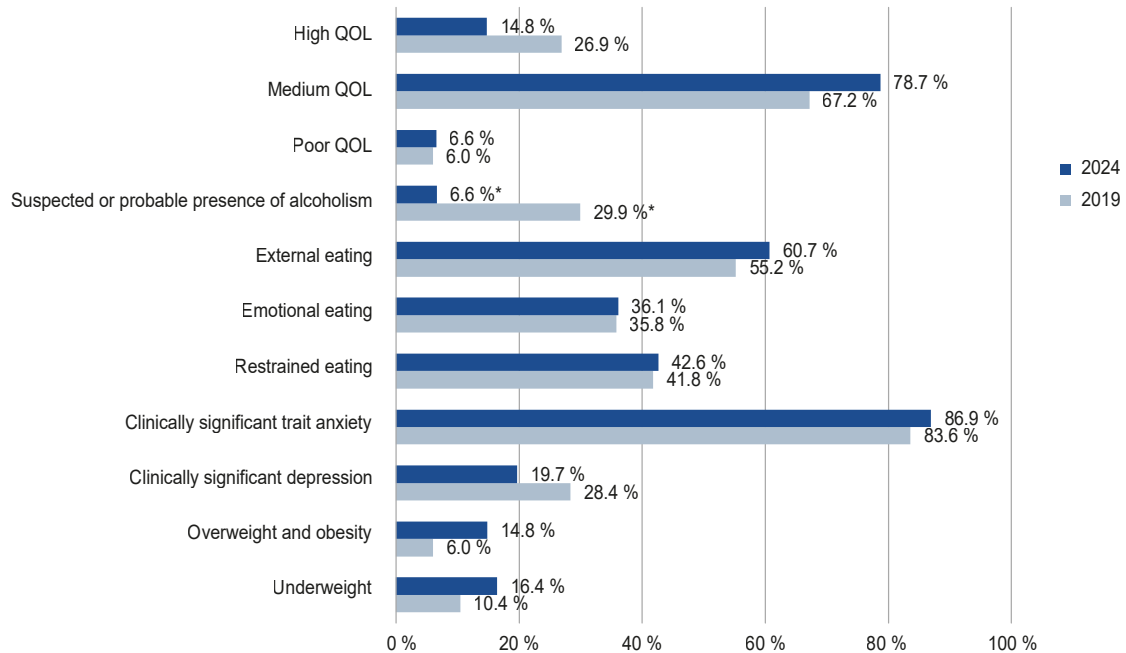


Fig. 1. The prevalence of key indicators and conditions in the sample. \*:  $p < 0.05$ , the chi-square test.

The data were processed using Statistica 6.1 software (StatSoft Inc., serial number AGAR909E415822FA) and MedCalc Statistical Software, trial version 23.0.2 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024). Variables with a normal distribution were presented using parametric statistical methods (arithmetic mean and standard deviation (M (SD)) and compared between groups via Student's t-test. Non-normally distributed indicators were presented using nonparametric statistical methods (median and 1–3 quartiles – Me [Q1; Q3]) and compared between groups by the Mann–Whitney test. Given the presence of quantitative data with a non-normal distribution, the correlation analysis of indicators was conducted using the non-parametric Spearman correlation coefficient. In this case, the value of the correlation coefficient showed:  $r = 0.0–0.3$  – very weak correlation;  $r = 0.3–0.5$  – weak correlation;  $r = 0.5–0.7$  – moderate correlation;  $r = 0.7–0.9$  – strong correlation;  $r = 0.9–1.0$  – very strong correlation [12]. The group homogeneity in terms of qualitative characteristics was tested by the chi-square test [13]. A simple logistic regression analysis was done to determine the odds ratio (OR) with a 95 % confidence interval (CI). The effect size was calculated using Cohen's Q, and the difference between the two correlations was interpreted according to the following categories:  $<0.1$  – no effect; from 0.1 to 0.3 – small effect; from 0.3 to 0.5 – medium effect;  $>0.5$  – large effect [14]. Differences were considered significant if a p-value was  $<0.05$ .

## Results

The study results, in the form of the main mean indicators from the questionnaires in the studied groups, are presented in Table 1.

A statistically significant age difference has been found between the two groups, but the actual age divergence was

Table 1. General characteristics of the sample

Parameter	Year 2019, n = 67	Year 2024, n = 61	p
Males	17	15	0.92*
Females	50	46	0.92*
Age	22.0 [21.0; 22.0]	20.0 [20.0; 21.0]	$<0.01^{**}$
BMI	20.7 [19.5; 22.2]	21.1 [19.1; 23.3]	0.52**
PHQ-9	7.0 [4.0; 10.0]	6.0 [4.0; 9.0]	0.71**
Restrained eating	2.2 [1.4; 3.1]	2.0 [1.2; 2.9]	0.47**
Emotional eating	1.6 [1.2; 2.4]	1.5 [1.2; 2.2]	0.72**
External eating	2.9 (0.7)	3.0 (0.8)	0.42***
Trait anxiety	44.1 (13.1)	43.8 (11.7)	0.89***
Alcohol screening	3.0 [2.0; 5.0]	0.0 [0.0; 2.0]	$<0.01^{**}$
QOL	26.8 (4.9)	26.0 (3.8)	0.28***

\*: chi-square test; \*\*: Mann–Whitney test; \*\*\*: Student's t-test –  $p < 0.05$ , statistically significant indicator.

insignificant, the subjects were of the same age category, that did not affect the study results.

The data obtained have shown a statistically significant difference in the indicators of alcohol screening between the two groups of examinees. According to the questionnaire, students surveyed in 2024 reported consuming less alcohol.

In general, the findings obtained from both groups have indicated normal weight, restrained and emotional eating behavior (EB), absence of alcoholism, and a medium level of QOL. However, a low level of depression, a tendency towards externalizing EB, and a moderate level of trait anxiety have been revealed among the examinees. No statistically significant difference has been observed between the two groups for the listed indicators.

The estimated prevalence of key parameters and conditions in both samples is presented in Fig. 1.

As a result, a statistically significantly higher prevalence of suspected or probable alcohol dependence has been found in 2019.

2

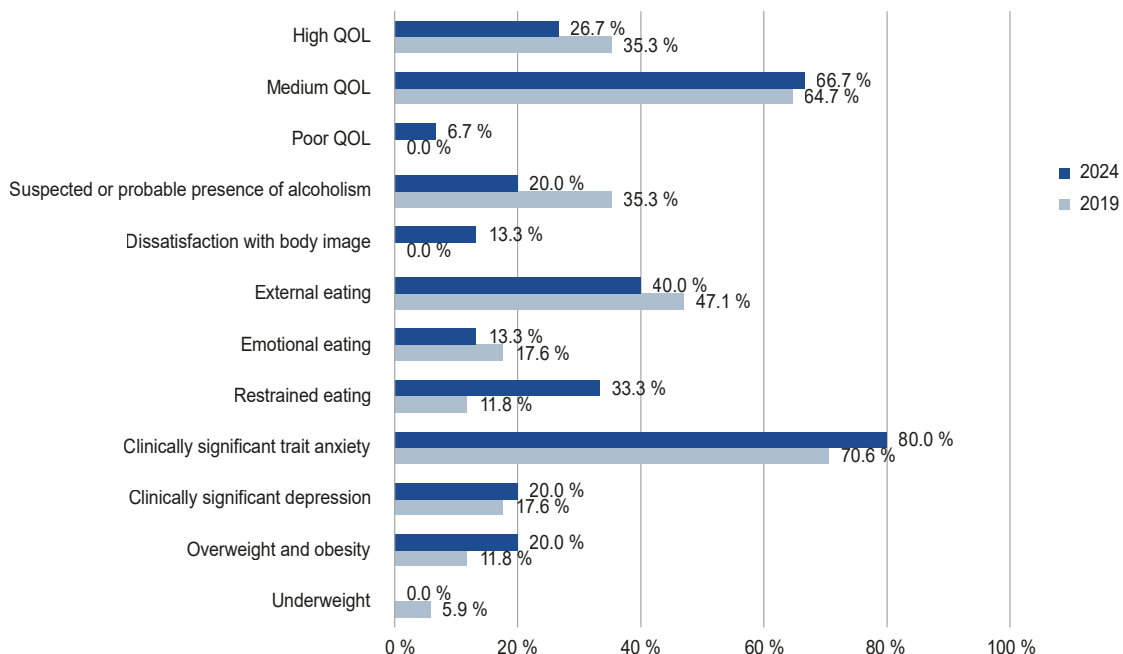


Fig. 2. The prevalence of key indicators and conditions among men. \*: p < 0.05, the chi-square test.

3

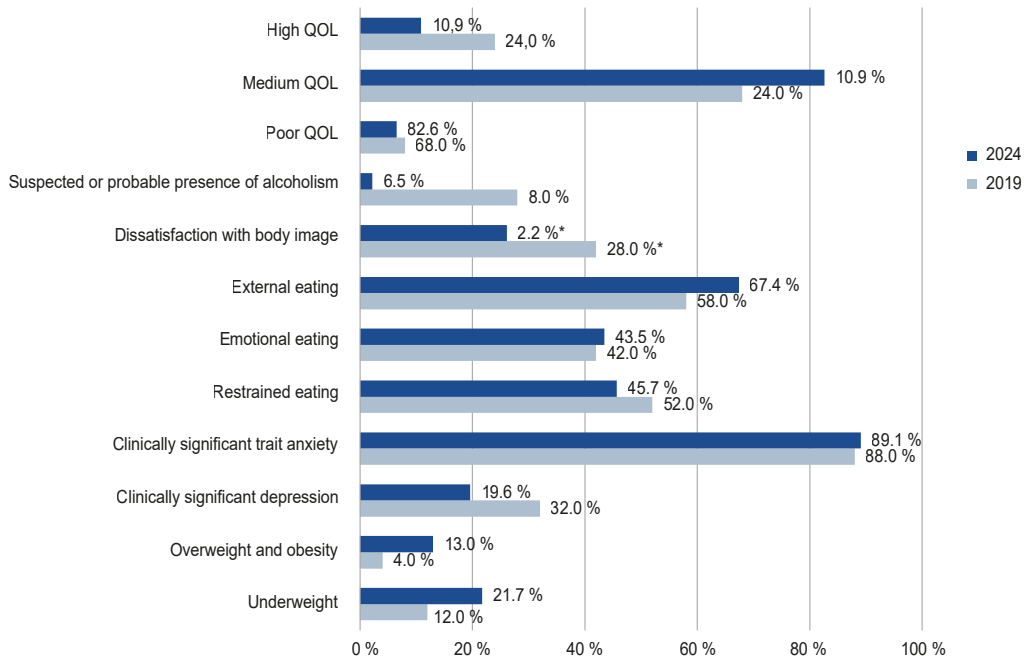


Fig. 3. The prevalence of key indicators and conditions among women. \*: p < 0.05, the chi-square test.

Data of participants within each group and between the two groups have been analyzed and compared by gender. The results are presented in Table 2.

In the 2019 group, when comparing indicators by gender, a statistically significant difference has been found in the indicators of restrained eating and trait anxiety. Thus, women have demonstrated a tendency to restrained eating and a high level of trait anxiety, while men have shown a moderate level of trait anxiety.

When analyzing the data between the two groups, a statistically significant difference has been revealed in the level of depression among women. Thus, the value was equal to mild depression in both groups, but with a slightly lower level in women surveyed in 2024. A statistically significant difference has also been found in the level of trait anxiety in men and women between the two groups. Women examined in 2019 have shown a high level of trait anxiety, while those examined in 2024 have shown a



4

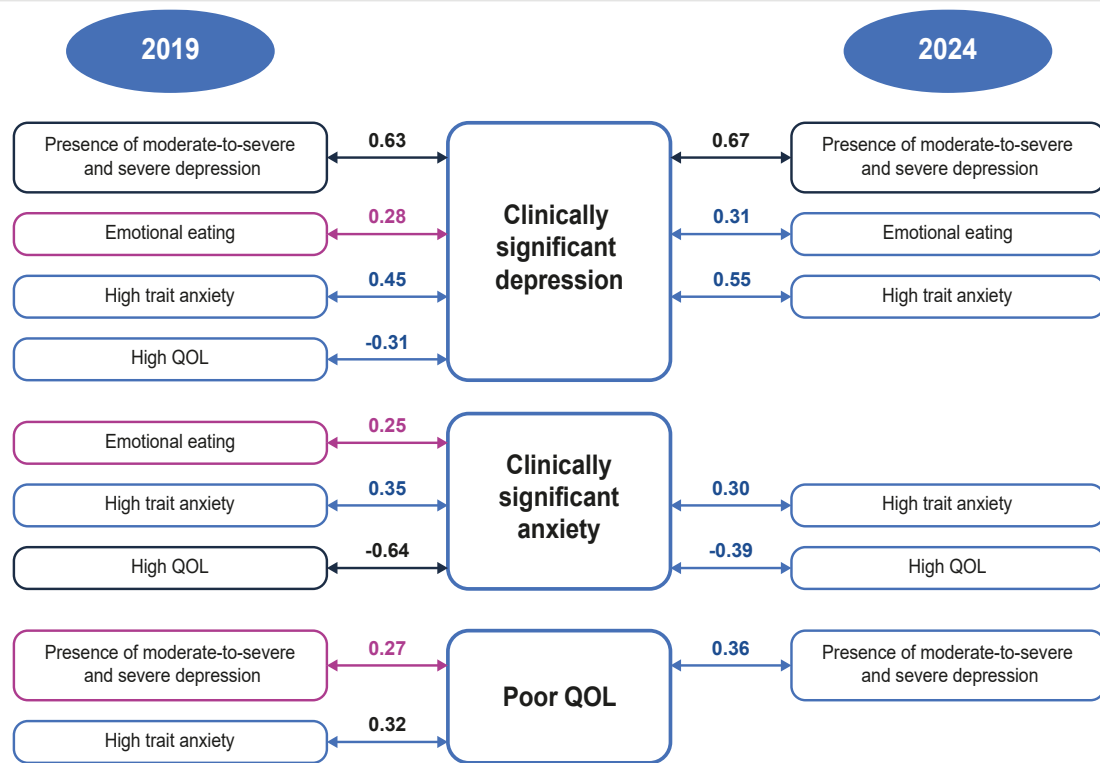


Fig. 4. Analysis of associations and correlations in both groups.

Table 2. Comparison of indicators within and between groups by gender

Parameter	Year 2019			Year 2024		
	Men, n = 17	Women, n = 50	p	Men, n = 15	Women, n = 46	p
BMI	20.9 [20.2; 24.0]	20.7 [19.4; 21.9]	0.14	22.8 [20.7; 24.7]	20.6 [18.9; 22.1]	<0.05
PHQ-9	5.0 [3.0; 7.0]	7.0 [4.0; 10.0]*	0.09	5.0 [4.0; 9.0]	6.0 [4.0; 9.0]*	0.53
Restrained eating	1.1 [1.0; 1.5]	2.6 [2.1; 3.4]	<0.01	1.5 [1.2; 2.6]	2.2 [1.2; 3.1]	0.36
Emotional eating	1.5 [1.2; 1.8]	1.8 [1.2; 2.5]	0.07	1.3 [1.0; 1.6]	1.6 [1.3; 2.5]	<0.05
External eating	2.7 [2.3; 3.3]	2.9 [2.4; 3.3]	0.72	2.6 [2.3; 3.8]	3.2 [2.6; 3.6]	0.33
Trait anxiety	39.0 [29.0; 41.0]*	45.5 [36.0; 58.0]*	<0.01	41.0 [32.0; 51.0]*	42.5 [36.0; 52.0]*	0.31
Alcohol screening	3.0 [2.0; 6.0]	3.0 [2.0; 5.0]	0.45	1.0 [0.0; 3.0]	0.0 [0.0; 2.0]	0.98
QOL	27.6 [25.3; 31.0]	25.6 [22.7; 29.7]	0.06	26.1 [22.4; 30.3]	26.4 [24.0; 28.6]	<0.05

\*: statistically significant difference in indicators between groups (Mann–Whitney test,  $p < 0.05$ ).

moderate level of trait anxiety. Scores for males were not quite the same, as men in both groups have demonstrated a moderate level of trait anxiety, however, with a higher rate in 2024.

The prevalence of pathological conditions by gender in 2019 and 2024 is shown in Fig. 2 and 3.

As a result, a statistically significantly higher prevalence of poor QOL and restrictive eating has been detected in 2024 among men. A statistically significantly higher prevalence of suspected or probable alcohol dependence among women has therefore been found in 2019.

We have analyzed associations and correlations between clinically significant levels of depression and anxiety, poor QOL, and other parameters, and compared these values between the two groups. The results obtained are presented in Fig. 4.

Thus, we have noticed an increased strength of correlations, and, accordingly, the impact on the clinically significant depression levels, moderate-to-severe and severe depression, emotional EB, high trait anxiety, as well as the absence of statistically significant inverse correlations with high QOL in 2024.

When analyzing associations between the indicators and clinically significant levels of anxiety, very weak direct correlations between emotional eating in 2019 group and their absence in 2024 group have been identified. In both groups, weak direct correlations with high trait anxiety have been observed. A significant difference in the impact of high QOL levels was also noticeable, since a moderate inverse correlation has been shown in 2019, whereas a weak one in 2024.

When examining associations with poor QOL, very weak direct correlations with moderate-to-severe and

**Table 3.** Comparative analysis of relative risks and odds between the two groups

Factor	2019		2024	
	RR	CI	RR	CI
<b>Relative risk of poor QOL</b>				
Presence of moderate-to-severe and severe depression	6.44*	1.03–40.17	9.17*	1.56–53.79
<b>Relative risk of clinically significant depression</b>				
Emotional eating	2.46*	1.15–5.28	3.55*	1.20–10.45
High trait anxiety	4.42**	1.80–10.81	18.17**	2.51–131.71
<b>Relative risk of clinically significant anxiety</b>				
Poor QOL	1.21**	1.08–1.36	1.16**	1.05–1.29
Normal QOL	0.83**	0.74–0.92	0.86**	0.77–0.95
Presence of clinically significant depression	1.29**	1.11–1.51	1.19**	1.06–1.35
Presence of moderate-to-severe and severe depression	1.23**	1.09–1.39	1.17**	1.05–1.31
<b>Relative odds of clinically significant depression</b>				
Factor	OR	CI	OR	CI
Emotional eating	3.70*	1.22–11.25	5.00*	1.29–19.30
High trait anxiety	8.40**	2.49–28.23	33.92**	3.96–290.65
<b>Relative odds of clinically significant anxiety</b>				
High QOL	0.02**	0.00–0.14	0.10**	0.01–0.55

RR: relative risk; OR: odds ratio; CI: confidence interval; \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ .

severe depression and weak correlations with high trait anxiety have been found in 2019. In 2024 group, only weak direct correlations have been revealed with the presence of moderate-to-severe and severe depression.

At the same time, no statistically significant difference has been found between the correlation values.

Taking into account some of the intergroup differences between indicators based on the correlation analysis, the next step was to calculate the Cohen's effect size for the impact of long-term stressful events in 2020–2024, namely the most significant factors (according to the study authors), the COVID-19 pandemic and military operations in Ukraine.

The calculated results of students surveyed in 2024 have shown a weak effect of high trait anxiety (0.135) on the development of clinically significant depression and a medium-sized effect (0.352) of high QOL on the development of clinically significant anxiety.

We have analyzed the relative risks and odds of clinically significant depression and anxiety, as well as poor QOL. The results are presented in *Table 3*.

Subsequent to the result analysis of relative risks and odds, a significant increase in indicators of poor QOL and clinically significant depression has been found among individuals examined in 2024, with relative risks and odds increased severalfold for some indicators. These data coincide with those obtained from the calculation of correlations, where a difference in the strength of associations between the factors and poor QOL index and clinically significant depression was observed. At the same time, when calculating the relative risks and odds of clinically significant anxiety, no significant difference has been identified between the two groups, although examined in 2019 students have shown slightly higher results.

## Discussion

Living during the COVID-19 pandemic and a war environment under constant threat to life are extremely stressful events that affect the entire population of Ukraine, including medical students. At the same time, studying at a medical

school is in itself a strong stressor, which can cause increased levels of anxiety, stress, and depression, as has been seen in the group of students surveyed in 2019, prior to the influence of prolonged stressors such as the COVID-19 pandemic and the prolonged martial law.

Overall, the study has not revealed significant differences or worsened indicators among 2024 group respondents as compared to those surveyed in 2019. The students have demonstrated mild levels of depression, moderate levels of trait anxiety, average quality of life, no evidence of alcoholism, or a tendency towards external EB. Conversely, the increased strength of correlations between clinically significant depression and other factors, as well as the considerably higher relative risks and odds ratios for clinically significant depression development have been observed in 2024 group.

In a survey collected information from 350 Syrian 2<sup>nd</sup>–6<sup>th</sup>-year students, the prevalence of depression was 60.6 % and anxiety – 35.1 %, whereas our examinations of 2024 group have shown figures 19.7 % and 86.9 %, respectively. At the same time, a data analysis from the Syrian student survey has found no evidence of a significant association between the war impact and students' mental health [15]. Our study has demonstrated effects of prolonged stressful events from 2020 to 2024 (the COVID-19 pandemic and military actions in Ukraine), including a weak effect of high trait anxiety influence on the development of clinically significant depression and a medium effect of high QOL influence on the development of clinically significant anxiety. However, no statistically significant differences have been found between 2019 and 2024 samples regarding the quantitative indicators of depression and anxiety as well as their prevalence. In terms of quantitative indicators of anxiety, a statistically significant increase has been observed in men in 2024 compared to 2019 along with a statistically significant decrease in anxiety levels in women in 2024. Besides, statistically significantly higher anxiety levels have been seen amongst women as compared to men in 2019.

A systematic review in November 2022 on the impact of the COVID-19 pandemic and the war in Ukraine on stress and anxiety among students has reported a prevalence of anxiety ranging from 13.63 % to 88.9 % and the gender influence on these indicators, while our study in 2024 has shown the trait anxiety level of 86.9 %, but without statistically significant gender-based differences [16].

In a study on emotional eating among 575 Israeli college students with a mean age of 27.82 (8.87) years during the war, an average BMI was 24.4 (5.12) kg/m<sup>2</sup>, 8 % were underweight, 36 % were overweight or obese, and 37 % demonstrated emotional EB [17]. The participants of our study were younger (20.0 [20.0; 21.0]) with a lower BMI (21.1 [19.1; 23.3] kg/m<sup>2</sup>), more examinees (16.4 %) were underweight, with a lower prevalence of overweight and obesity (14.8 %) in 2024. Emotional EB has been detected in 36.1 %, which was somewhat more frequent than in 2019 – 35.8 %, but without statistically significant differences, being comparable to the Israeli study [17].

An online survey distributed to 2,280 medical students from 148 medical schools in Brazil, Chile, Colombia, Germany, Italy, Japan, Mexico, Spain, and Venezuela from June 22 to July 24, 2020, since the onset of the COVID-19 pandemic, has shown worsened students' mental and physical health,

but our study has not reported significant deteriorations in the mental state of medical students, given the severe war stress, although there has been some decrease in QOL, although without statistical significance [18].

A study on mental health of French students during the COVID-19 pandemic has reported depression rates of 43 % and anxiety rates of 39.19 %, but the study was conducted only for 4 days during the pandemic and the findings could indicate a high prevalence of these symptoms in this sample even without the pandemic stressor influence [19]. Similar results have been obtained from a survey of 947 students in China in February – March 2023, where the prevalence of anxiety and depression was 37.8 % and 39.3 %, respectively [20]. A meta-analysis of the prevalence of mental health problems among nurses during the pandemic and a study including students at Heidelberg University have also demonstrated analogous results [21,22]. In our study in 2024, the prevalence of clinically significant depression was 19.7 % and anxiety 86.9 %.

In general, the students surveyed in our study have not shown significant differences in mental health levels between 2019 and 2024, the time of the pandemic and the war stress, even improvements in some indicators (alcohol screening) have been seen. At the same time, greater statistical scrutiny has revealed the increased strength of positive correlations and relative risks and odds for the occurrence of clinically significant depression, as well as further calculation has revealed a weak effect of stressful events on the factors of clinically significant depression. That is, medical students have demonstrated a fairly high level of distress tolerance and the use of adaptive stress-coping strategies. For example, examinations of medical students' resilience conducted at the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of DSMU have demonstrated that they used a multifaceted model of stress coping with a predominance of cognitive strategies, indicating a resource-oriented way of overcoming crisis situations and high resilience [23,24,25].

## Conclusions

1. Our study has demonstrated an increased strength of associations between factors (emotional eating, high trait anxiety) that influenced the onset of clinically significant depression and an increase in the relative risks and odds ratios of its development among the students surveyed in 2024.

2. Effects of long-term stressful events from 2020 to 2024 (the COVID-19 pandemic and military actions in Ukraine) have been found, including a small effect of high trait anxiety on the development of clinically significant depression.

3. In such extreme conditions, medical students of DSMU have demonstrated a high level of stress resilience in the conditions of long-term exposure to extreme stressful events, which was confirmed by our study results revealing no significant deterioration in the mental health and quality of life in 2024 student sample compared to 2019 one.

**Prospects for further research.** The study on the impact of prolonged stressful events on medical students' mental health is crucial for the development and implementation of prevention programs aimed at enhancing the resilience of aspiring physicians.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 22.10.2024  
Після доопрацювання / Revised: 26.12.2024  
Схвалено до друку / Accepted: 08.01.2025

## Information about the authors:

Ogorenko V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0549-4292](https://orcid.org/0000-0003-0549-4292)

Kokashynskyi V. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-6191-3757](https://orcid.org/0000-0002-6191-3757)

Shornikov A. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-8196-9128](https://orcid.org/0000-0001-8196-9128)

Brydun O. Ye., MD, Deputy Medical Director of Dnipro Multidisciplinary Clinical Hospital for Psychiatric Care, Ukraine.

ORCID ID: [0009-0004-2849-7175](https://orcid.org/0009-0004-2849-7175)

Khlibnykov M. O., MD, Medical Trainee at the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0009-0000-3834-8609](https://orcid.org/0009-0000-3834-8609)

## Відомості про авторів:

Огоренко В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. психіатрії, наркології і медичної психології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Кокашинський В. О., д-р філософії, асистент каф. психіатрії, наркології і медичної психології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Шорніков А. В., д-р філософії, асистент каф. психіатрії, наркології і медичної психології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Бридун О. Є., заступник медичного директора

КП «Дніпропетровська багатoproфільна клінічна лікарня з надання психіатричної допомоги» ДОР, м. Дніпро, Україна.

Хлебников М. О., лікар-інтерн каф. психіатрії, наркології і медичної психології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.



## References

1. Protecting health and care workers' mental health and well-being: Technical Consultation Meeting [Internet]. Who.int. [cited 2024 Dec 13]. Available from: [https://www.who.int/news/item/25-04-2024-202404\\_protecthw\\_mentalhealth](https://www.who.int/news/item/25-04-2024-202404_protecthw_mentalhealth)
2. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10194):240-8. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)30934-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30934-1)
3. Mental health in emergencies [Internet]. Who.int. [cited 2024 Dec 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-in-emergencies>
4. The universal declaration on bioethics and human rights. *Int Soc Sci J*. 2005;57(186):745-53. doi: [10.1111/j.1468-2451.2005.00592.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2451.2005.00592.x)
5. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Nurs Ethics*. 2002;9(1):105-9. doi: [10.1191/0969733002ne486xx](https://doi.org/10.1191/0969733002ne486xx)
6. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-13. doi: [10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x](https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x)
7. Strien T van, Frijters JE, Bergers GP, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eat Disord*. 1986;5:295-315.
8. Spielberger CD. State-Trait Anxiety Inventory for Adults 1983. doi: [10.1037/t06496-000](https://doi.org/10.1037/t06496-000)
9. Storgaard H, Nielsen SD, Gluud C. The validity of the Michigan Alcoholism Screening Test (MAST). *Alcohol Alcohol*. 1994;29(5):493-502.

10. Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R. Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire. PsycTESTS Dataset. American Psychological Association (APA); 2016. doi: [10.1037/49981-000](https://doi.org/10.1037/49981-000)
11. Wiechert M, Holzapfel C. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. *Nutrients* 2021;14:169. doi: [10.3390/nu14010169](https://doi.org/10.3390/nu14010169)
12. Mukaka M. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J J Med Assoc Malawi*. 2012;24(3):69-71.
13. Torres D, Normando D. Biostatistics: essential concepts for the clinician. *Dent Press J Orthod* 2021;26:e21spe1. doi: [10.1590/2177-6709.26.1.e21spe1](https://doi.org/10.1590/2177-6709.26.1.e21spe1)
14. Lenhard W, Lenhard A. Computation of Effect Sizes 2017. doi: [10.13140/RG.2.2.17823.92329](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.17823.92329)
15. Al Saadi T, Zaher Addeen S, Turk T, Abbas F, Alkhatib M. Psychological distress among medical students in conflicts: a cross-sectional study from Syria. *BMC Med Educ* 2017;17(1):173. doi: [10.1186/s12909-017-1012-2](https://doi.org/10.1186/s12909-017-1012-2)
16. Limone P, Toto GA, Messina G. Impact of the COVID-19 pandemic and the Russia-Ukraine war on stress and anxiety in students: A systematic review. *Front Psychiatry* 2022;13:1081013. doi: [10.3389/fpsyt.2022.1081013](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1081013)
17. Houminer Klepar N, Davidovitch N, Dopelt K. Emotional Eating among College Students in Israel: A Study during Times of War. *Foods* 2024;13(9):1347. doi: [10.3390/foods13091347](https://doi.org/10.3390/foods13091347)
18. Michaeli D, Keough G, Perez-Dominguez F, Polanco-Ilabaca F, Pinto-Toledo F, Michaeli J, et al. Medical education and mental health during COVID-19: a survey across 9 countries. *Int J Med Educ* 2022;13:35-46. doi: [10.5116/ijme.6209.10d6](https://doi.org/10.5116/ijme.6209.10d6)
19. Essadek A, Rabeyron T. Mental health of French students during the Covid-19 pandemic. *J Affect Disord* 2020;277:392-3. doi: [10.1016/j.jad.2020.08.042](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.042)
20. Cheng J, Liao M, He Z, Xiong R, Ju Y, Liu J, et al. Mental health and cognitive function among medical students after the COVID-19 pandemic in China. *Front Public Health* 2023;11:1233975. doi: [10.3389/fpubh.2023.1233975](https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1233975)
21. Mulyadi M, Tonapa SI, Luneto S, Lin WT, Lee BO. Prevalence of mental health problems and sleep disturbances in nursing students during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Nurse Educ Pract* 2021;57:103228. doi: [10.1016/j.nepr.2021.103228](https://doi.org/10.1016/j.nepr.2021.103228)
22. Holm-Hadulla RM, Klimov M, Juche T, Möltner A, Herpertz SC. Well-Being and Mental Health of Students during the COVID-19 Pandemic. *Psychopathology* 2021;54:291-7. doi: [10.1159/000519366](https://doi.org/10.1159/000519366)
23. Ogorenko V, Nikolenko A, Shusterman T, Kokashynskiy V. [The integrative model of resiliency in higher education seekers in war conditions]. *Medicni Perspektivi*. 2023;28(3):94-109. Ukrainian. doi: [10.26641/2307-0404.2023.3.289204](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.3.289204)
24. Ogorenko V, Shusterman T, Nikolenko A, Kokashynskiy V. [Stress coping strategies of medical students in wartime conditions]. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2023;8(2). Ukrainian. doi: [10.26766/PMGP.V8I2.420](https://doi.org/10.26766/PMGP.V8I2.420)
25. Ogorenko V, Shusterman T, Nikolenko A, Kokashynskiy V, Khotimska A. Rank correlation of resiliency modalities among higher education students in war conditions. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2024;9(1). Available from: <https://e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/456>



# Експертне оцінювання пріоритетних напрямів впровадження медичних і фармацевтичних технологій в Україні

М. М. Бабенко  \*1,2,B,C,D,E, К. Л. Косяченко  1,A,C,D,F

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, <sup>2</sup>Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – аналіз результатів анкетування фахівців сфери охорони здоров'я (ОЗ) щодо стану, проблем і перспектив впровадження медичних і фармацевтичних технологій (МФТ) в Україні та їхнього належного оцінювання.

**Матеріали і методи.** Здійснили комплексне соціологічне дослідження – онлайн-анкетування з використанням Google-форм (вересень – грудень 2023 року). Для цього розробили й апробували дві анкети: перша – для фахівців із публічного управління; друга – для фахівців у сфері оцінки медичних технологій (ОМТ). Для формування вибірки здійснили цілеспрямований відбір респондентів, виходячи з їхнього управлінського досвіду, освіти й професійної кваліфікації. Так, у дослідженні взяли участь 164 керівники різних рівнів управління системи ОЗ і 77 фахівців у сфері ОМТ. Для опрацювання й інтерпретації результатів використали методи системного аналізу, математико-статистичні, узагальнення, порівняння, описовий, графічний.

**Результати.** Відповідно до сучасних наукових уявлень і вимог регуляторних документів, до МФТ належать різноманітні методи, процедури, системи або засоби, що застосовують у сфері ОЗ для лікування, діагностики, профілактики, медичної реабілітації та паліативної допомоги. ВООЗ як технології ОЗ також визначає заходи громадського здоров'я та інтервенції на рівні популяції (наприклад, вакцинація, скринінг), цільові програми, стандарти лікування (протоколи, настанови). Сучасна методологія ОМТ як науково-практичний напрям доволі динамічно розвивається в усьому світі та має особливості впровадження в різних країнах.

**Висновки.** Виходячи з того, що оцінювання МФТ є визнаним у міжнародній практиці інструментом для обґрунтування ухвалення ефективних управлінських рішень, під час дослідження важливим вважали порівняння думок фахівців з ОМТ і керівників у сфері ОЗ щодо стану, проблем і перспектив впровадження МФТ та їхнього належного вивчення в Україні. Найімовірнішим сценарієм впровадження ОМТ в Україні респонденти визначили формування професійного середовища, удосконалення законодавства, міжнародну співпрацю, розбудову інфраструктури та нарощування потенціалу.

## Ключові слова:

система охорони здоров'я, публічне управління, оцінка технологій охорони здоров'я, медичні технології, фармацевтичні технології, анкетування, фахівці сфери охорони здоров'я, експертна оцінка.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 73-79

\*E-mail: babenko@nmu.ua

## Expert evaluation of priority areas for implementation of medical and pharmaceutical technologies in Ukraine

M. M. Babenko, K. L. Kosiachenko

**Aim.** To analyze survey results of healthcare (HC) professionals on the status, problems and prospects of implementing medical and pharmaceutical technologies in Ukraine and their proper appraisal.

**Materials and methods.** A comprehensive sociological study was conducted via an online survey using Google forms (September – December 2023). Two questionnaires were developed and tested for this purpose, one for public administration professionals and another for health technology assessment (HTA) specialists. Respondents were selected by purposive sampling based on their managerial experience, education, and professional qualifications. In total, 164 HC system managers of different levels and 77 HTA specialists were enrolled in the study. The methods of system analysis, mathematical and statistical, generalization, comparison, descriptive, and graphical were used to process and interpret the results.

**Results.** Based on current scientific concepts and regulatory requirements, medical and pharmaceutical technologies include various methods, procedures, systems or tools applied in the field of HC for treatment, diagnosis, prevention, medical rehabilitation and palliative care. The WHO also defines HC technologies as public health measures and interventions at the population level (such as vaccination, screening), targeted programs, and treatment standards (protocols, guidelines). The modern HTA methodology as a scientific and practical concept is now developing quite dynamically in the world and has specific features of implementation in different countries.

**Conclusions.** Since HTA is an internationally recognized tool to support effective management decision-making, a comparison between HTA specialist and HC manager opinions on the status, problems and prospects of HTA implementation in Ukraine has been important in the study. The respondents have reported the formation of a professional environment, improvement of legislation, international cooperation, infrastructure development and capacity building as the most probable scenario for the HTA implementation in Ukraine.

## Keywords:

healthcare system, public administration, health technology assessment, health technology, pharmaceutical technology, questionnaire, healthcare professionals, expert evaluation.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(1):73-79

Державна політика у сфері охорони здоров'я (ОЗ) щодо забезпечення доступу і доступності медичних і фармацевтичних технологій (МФТ), побудована на принципах доказової медицини і ОМТ, є однією з базових умов ефективності системи ОЗ, реалізації пацієнт-орієнтованого підходу щодо покриття незадоволених потреб і раціонального використання ліків та обмежених ресурсів бюджету [1,2]. Відповідно до сучасних наукових уявлень і вимог регуляторних документів (Базова модель з ОМТ, розроблена Європейською мережею з ОМТ (EUnetHTA); Настанова СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021 з державної ОМТ), до МФТ належать методи, процедури, системи або засоби для лікування, діагностики, профілактики, зокрема лікарські засоби (ЛЗ), медичні вироби (МВ), процедури (терапевтичні або хірургічні інтервенції, профілактичні заходи) та організаційні системи. Фахівці Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) до технологій ОЗ (health technology) класифікують також заходи громадського здоров'я та інтервенції на рівні популяції (як-от вакцинація, скринінг), цільові програми, стандарти лікування (протоколи, настанови, формуляри).

Упровадження нових та інноваційних МФТ позитивно впливає на ефективність медичної та фармацевтичної допомоги [3,4], дає змогу знижувати показники захворюваності та летальності в популяції, запобігати несприятливим наслідкам та ускладненням, оптимізувати витрати на лікування та догляд, покращувати якість життя пацієнтів [5].

Оцінка технологій ОЗ (health technology assessment, HTA) – важливий інструмент підтримки процесу ухвалення уповноваженими особами управлінських рішень щодо справедливого та раціонального використання обмежених ресурсів за умов дотримання високих стандартів надання медичної допомоги [6,7]. Разом із тим, актуальним залишається питання щодо узгодження методології такого оцінювання, та, зокрема, уточнення понятійно-категоріального апарату, що певною мірою пов'язано з особливостями перекладу. Поняття «health technology», на нашу думку, є ширшим, ніж «medical technology», точнішим для визначення сутності цієї сфери. Однак у межах дослідження, що здійснили, використали законодавчо визначений в Україні термін «оцінка медичних технологій» (ОМТ).

## Мета роботи

Аналіз результатів анкетування фахівців сфери охорони здоров'я щодо стану, проблем і перспектив впровадження медичних і фармацевтичних технологій в Україні та їхнього належного оцінювання.

## Матеріали і методи дослідження

Використано результати комплексного анкетного опитування з проблем і перспектив впровадження ОМТ, стану її практичного використання в процесі формування державної політики ОЗ та ухвалення обґрунтованих рішень на різних рівнях управління. Анкетування здійснили протягом вересня – грудня 2023 року онлайн з використанням Google-форм.

За результатами попередніх наукових розвідок у сфері проблематики публічного (державного) управління

[1,8], а також розвитку ОМТ [9,10,11,12,13,14] розроблено й апробовано дві анкети: перша – для фахівців з публічного управління, друга – для фахівців у сфері ОМТ, зокрема експертів з ОМТ (розробників звітів, членів експертного комітету), користувачів та інформованих осіб. Обидві анкети мали традиційну структуру (преамбула, основна змістовна частина та соціально-демографічні дані). Зазначимо, що в обох анкетах до основної частини включено однакові запитання, що дало змогу порівняти результати.

Для формування вибірки здійснили цілеспрямований відбір респондентів [15,16], виходячи з їхньої компетентності з питань ОМТ та досвіду управлінської діяльності. Так, у дослідженні взяли участь 164 фахівці з публічного управління та 77 фахівців з ОМТ. Під час статистичного опрацювання даних анкетування оцінювали відносну важливість напрямів (факторів, параметрів), узагальнили думку двох груп експертів щодо актуальності різних аспектів, визначили рівень узгодженості думок.

Протягом дослідження дотримувалися вимог Міжнародного процесуального кодексу маркетингових і соціальних досліджень ICC/ESOMAR. Для опрацювання й інтерпретації результатів застосували методи системного аналізу, узагальнення, порівняння, математико-статистичні, описовий і графічний.

## Результати

Зважаючи на актуальність впровадження ОМТ як пріоритетного науково-практичного напрямку для забезпечення системного бачення проблеми та визначення перспектив, паралельно організовано опитування фахівців у сфері ОМТ (власне експертів – розробників, котрі безпосередньо виконують ОМТ, а також користувачів, інформованих осіб, які застосовують результати такого оцінювання для ухвалення рішень на різних рівнях управління) [17]. Для порівняння результатів анкетування обрахували середньозважені оцінки та визначили відповідні ранги за всіма напрямками обох анкетувань. Такий підхід дав змогу об'єктивно висвітлити одержані значення експертних оцінок загалом по групах респондентів. Узгодженість думок респондентів, відповідно до статистичних обрахунків за коефіцієнтом Кендала, становить від 0,72 до 0,93.

Про рівень компетентності респондентів з питань, що вивчали, свідчать результати їхньої самооцінки, а також професійно-ділової якості, рівень освіти та досвід, що описані нижче. Так, у таблиці 1 наведено опис вибірки соціологічного опитування «Дослідження проблем впровадження ОМТ у контексті реформування галузі ОЗ» (n = 77).

Група опитаних фахівців у сфері ОМТ за віком мала таку структуру: по 26,0 % респондентів віком до 30 років і 40–50 років, 23,4 % – 30–40 років, 24,7 % – понад 50 років. Серед опитаних переважали жінки – 68,8 %, чоловіків – 31,2 %. Досвід роботи у сфері ОМТ або у дотичних до цієї діяльності сферах доволі різноманітний, включав як безпосереднє виконання державної оцінки, проведення первинної та фахової експертизи, так і наукові дослідження у сфері оцінювання клінічної ефективності й безпеки ЛЗ, фармакоекономічні дослідження, публічні закупівлі, використання результатів такого оці-

нювання під час ухвалення рішень при визначенні ЛЗ і формуванні формулярів, переліків тощо. Зазначимо, що у 50 % респондентів такий досвід становить менше ніж 5 років, 33,3 % опитаних працюють у цій сфері протягом 5–10 років, і лише 16,7 % опитаних мають досвід понад 10 років (це, як правило, науковці, які здійснюють дослідження у цій сфері).

Соціально-демографічні характеристики та професійно-ділові якості респондентів, котрі брали участь у дослідженні проблем публічного управління у контексті впровадження ОМТ, наведено у *таблиці 2*.

Порівняльний аналіз думок респондентів щодо сучасного стану впровадження ОМТ в Україні визначено як один з основних напрямів в анкетуванні респондентів; оцінювання здійснили за п'ятибальною шкалою. Результати наведено в *таблиці 3*.

Узагальнені результати анкетного опитування респондентів щодо сучасного стану впровадження ОМТ в Україні становлять від 2,2 до 3,5 бала. Так, максимальний бал – 3,5 – має міжнародна співпраця у сфері ОМТ; мінімальний – застосування ОМТ на рівні закладу охорони здоров'я – 2,2; кадровий потенціал отримав 2,9.

Забезпечення інформацією займає ранг 1 (3,2 бала), за визначенням фахівців із публічного управління, ранг 3 – на думку респондентів з ОМТ (3,0). До речі, в цій групі ранг 1 (3,4) надано міжнародному співробітництву; ранг 2 (3,1 і 3,2) мають одразу три напрями: нормативно-правові акти – в обох групах опитаних, а також застосування ОМТ для ухвалення рішень про реімбурсацію та закупівлі ліків на рівні держави й застосування ОМТ на рівні закладу охорони здоров'я (3,1) – тільки в першій групі. Ранг 4 з оцінкою 2,9 бала одержав належний кадровий потенціал, в обох групах респондентів. Зауважимо високий рівень узгодженості думок респондентів і за рангами, й за оцінками щодо сучасного стану впровадження ОМТ в Україні.

На нашу думку, такі результати цілком відповідають реальності, оскільки, незважаючи на високі темпи розвитку, ОМТ досі не має належного кадрового потенціалу, і тому закономірно потребує формування професійного середовища.

Зазначимо, що у більшості країн світу ОМТ істотно впливає на систему ОЗ і фармацевтичного забезпечення населення, а також публічне управління цією системою. Тому визначили думку респондентів обох груп з цього питання (*табл. 4*).

Аналіз результатів опитування за напрямками впливу ОМТ у обох групах здійснили за трьома критеріями: позитивно, нейтрально та негативно. Найвищу оцінку «позитивно» (72,6 %) фахівці з публічного управління надали впровадженню стандартів медичної допомоги (МД), найнижчу (51,5 %) оцінку одержали доступні ціни на медичні технології. Для порівняння, респонденти з ОМТ таку найвищу оцінку надали закупівлі ліків (74,2 %), найнижчу (56,0 %) – напрямку «доступні ціни на медичні технології». Разом із тим, результат «нейтрально», найвищі оцінки одержав напрям «доступні ціни на медичні технології» (24,0 і 28,5 відповідно) у двох групах респондентів. Зазначимо, що негативні оцінки мають варіацію від 0,8 % до 5,0 %, їхні значення дуже низькі.

Отже, за результатами анкетування в обох групах респондентів дійшли висновку, що ОМТ має доволі

**Таблиця 1.** Характеристика рівня професійної компетентності фахівців з ОМТ за групами

Освіта / кваліфікація	Розробники		Користувачі ОМТ		Інформовані особи	
	Кількість	Частка, %	Кількість	Частка, %	Кількість	Частка, %
Фармацевтична / фармацевт, провізор	3	23,1	19	59	16	40
Економічна / економіст	3	23,1	6	19	1	–
Медична / лікар	2	15,4	6	19	6	15
Юридична / юрист	2	15,4	–	–	5	12
Інше	3	23,1	–	–	11	28
Загальна кількість респондентів у групі*	13	–	32	–	31	–

\*: кілька респондентів мають дві вищі освіти, тому сума більша ніж 100 %.

**Таблиця 2.** Соціально-демографічні характеристики та професійно-ділові якості фахівців

Характеристика респондентів (експертів)	Керівники у сфері ОЗ	
	Кількість	Частка, %
<b>Освіта / кваліфікація</b>		
Фармацевтична / фармацевт, провізор	55	34
Економічна / економіст	–	–
Медична / лікар	98	60
Юридична / юрист	4	2
Технічна / програміст	2	1
Інше	5	3
<b>Характеристика респондентів за віком</b>		
До 30 років	34	20,7
31–50 років	85	51,8
Понад 50 років	45	27,5
<b>Стать</b>		
Чоловіки	78	47,6
Жінки	86	52,4
<b>Професійний стаж та робота в сфері управління</b>		
До 10 років	79	48,2
11–20 років	37	22,5
Понад 20 років	48	29,3

**Таблиця 3.** Порівняльний аналіз сучасного стану впровадження ОМТ в Україні

Основні напрями впровадження ОМТ	Публічне управління*		ОМТ**	
	Середньо-зважений бал	Ранг	Середньо-зважений бал	Ранг
Забезпечення інформацією	3,2	1	3,0	3
Нормативно-правові акти	3,1	2	3,2	2
Застосування ОМТ для ухвалення рішень про реімбурсацію та закупівлі ліків на рівні держави	3,1	2	3,0	3
Застосування ОМТ на рівні закладу охорони здоров'я	3,1	2	2,2	5
Міжнародне співробітництво	3,0	3	3,4	1
Здійснення державної ОМТ	3,0	3	3,0	3
Належний кадровий потенціал	2,9	4	2,9	4

\*: результати дослідження проблем публічного управління за умов впровадження ОМТ;

\*\* : результати аналізу стану, проблем і перспектив впровадження ОМТ.

значний вплив на різні напрями ОЗ і фармацевтичного забезпечення населення, а також публічне управління.

Важливий етап дослідження – порівняльний аналіз прогнозу щодо впливу впровадження ОМТ на систему ОЗ і фармацевтичного забезпечення населення на підставі опитування залучених груп респондентів. Результати прогнозу дають змогу дослідити очікування

Таблиця 4. Аналіз результатів опитування респондентів щодо напрямів впливу ОМТ на систему охорони здоров'я (за 100 % шкалою), %

Напрямок впливу ОМТ	Публічне управління			ОМТ		
	Позитивно	Нейтрально	Негативно	Позитивно	Нейтрально	Негативно
Закупівлі ліків	64,5	19,3	0,8	74,2	11,6	3,7
Надання якісної медичної допомоги	71,0	14,5	4,0	65,0	20,8	3,9
Доступність ефективних медичних технологій	66,0	21,0	1,5	70,1	19,5	2,5
Доступні ціни на медичні технології	51,5	24,0	5,0	56,0	28,5	1,3
Доступ до інновацій	65,4	17,0	1,5	70,1	13,0	3,7
Заміна застарілих медичних технологій	67,5	18,5	0,7	63,8	16,9	1,4
Впровадження стандартів медичної допомоги	72,6	13,6	2,5	69,0	16,9	1,4
Вибір основних ЛЗ	68,4	17,0	2,5	71,4	14,3	1,4

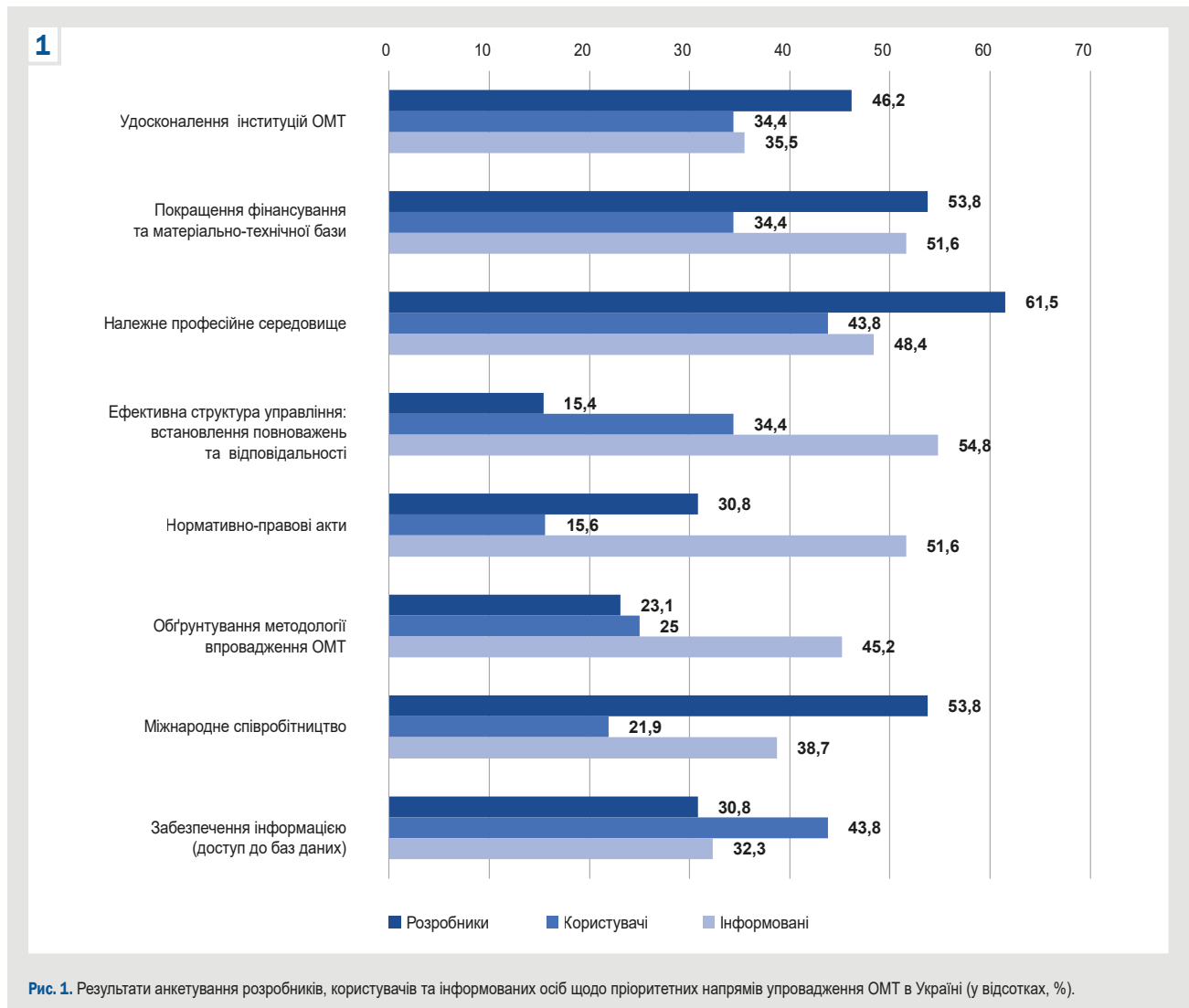


Рис. 1. Результати анкетування розробників, користувачів та інформованих осіб щодо пріоритетних напрямів впровадження ОМТ в Україні (у відсотках, %).

медичних і фармацевтичних фахівців від впровадження ОМТ. Узагальнені результати опитування наведено в таблиці 5.

Порівняльний аналіз результатів опитування показав: і респонденти, які безпосередньо здійснюють ОМТ, і фахівці з публічного управління в ОЗ оптимістично оцінюють (надали ранг 1) варіанту прогнозу щодо значного підвищення ефективності МД і фармацевтичного забезпечення у процесі впровадження ОМТ. Зазначимо, що оцінки експертів з ОМТ суттєво вищі (74,1 % проти 42,8 % відповідно). Це можна пояснити тим, що вже

зараз є ефективні результати впровадження ОМТ як прозорої системи ухвалення управлінських рішень із питань підвищення доступу й доступності ліків, реімбурсації їхньої вартості, публічних закупівель тощо.

Більш песимістичну думку мають респонденти з ОМТ щодо інших варіантів прогнозів впровадження ОМТ: суттєво не вплине на систему ОЗ і фармацевтичного забезпечення (6,4 % проти 12,0 %) і вирішить тільки проблему раціонального використання ЛЗ, наприклад, розробку переліків формулярів і протоколів (9,0 % проти 10,5 %).



У процесі аналізу результатів опитування респондентів звернули увагу на досить високий відсоток тих, хто вагаються з відповіддю (33,0 % та 10,5 %), ранг 2 за двома групами респондентів. Це свідчить про недостатню обізнаність респондентів з питань впровадження ОМТ, передусім фахівців із публічного управління. Це потребує життя ефективних заходів із формування професійного середовища, а також ширшого використання ОМТ у практичній ОЗ.

Відповідно до завдань дослідження, необхідно визначити думку респондентів щодо пріоритетності різних напрямів підвищення ефективності системи ОМТ, враховуючи чинні обмеження фінансування тощо. У процесі розробки питань анкет врахували світовий досвід (у 126 країнах, й зокрема Україні), а також результати анкетування, що здійснене ВООЗ у 2021 році [5]. Це дало змогу встановити проблеми, що є пріоритетними під час впровадження ОМТ в Україні. Результати опитування за двома дослідженнями, що розглянуті, наведено в таблиці 6, зокрема надано експертну думку з питань ОМТ розробників, користувачів та інформованих осіб (рис. 1).

Згідно з даними, що одержали, фахівці з ОМТ (розробники, користувачі й інформовані особи) як основні пріоритети визначили такі напрями: створення належного професійного середовища (43,8–61,5%), покращення фінансування та матеріально-технічної бази (34,4–53,8 %), формування ефективної структури управління (15,4–54,8 %), інформаційне забезпечення (30,8–43,8 %).

За результатами опитування респондентів в обох групах, ключовими є чотири пріоритетні напрями: забезпечення фінансових, кадрових і матеріально-технічних ресурсів, ефективне публічне управління з раціональним розподілом повноважень і відповідальності, а також розробка нормативно-правових актів. Важливу роль і для експертів з ОМТ, і фахівців з публічного управління, котрі ухвалюють рішення, відіграє забезпечення інформацією, доступ до сучасних баз даних.

Зауважимо, що ранги визначених пріоритетних напрямів мають незначну варіацію (в 1–2 позиції), а за нормативно-правовими актами вони збігаються – ранг 4. Як ранг 1 визначено покращення фінансування та матеріально-технічної бази фахівцями з публічного управління (71,9 %), в експертів з ОМТ цей напрям отримав ранг 2 (47,0 %), а от як ранг 1 ці респонденти закономірно визначили належне професійне середовище (53,3 %). Зазначимо, що пріоритетному напрямку – створенню ефективної структури управління – керівники ОЗ надали ранг 2 зі значно нижчою оцінкою (46,8 % проти 71,9 %).

У сучасних умовах формування пацієнт-орієнтованої моделі електронної ОЗ (e-Health), публічного адміністрування та цифровізації важливе значення мають належні нормативно-правові акти щодо забезпечення доступу та доступності до ефективних медичних технологій, розробка й обговорення яких не можливі без залучення стейкхолдерів. Тому одним із завдань дослідження було визначити думку респондентів щодо публічності та прозорості сучасних засад управління системою ОЗ, а також ролі різних стейкхолдерів у здійсненні ОМТ, ухваленні управлінських рішень та формуванні державної політики.

Узагальнені результати опитування респондентів щодо ролі громадських організацій (пацієнтських і про-

**Таблиця 5.** Результати опитування респондентів щодо прогнозу впливу ОМТ на систему ОЗ і фармацевтичного забезпечення населення (за 100 % шкалою)

Прогнозний варіант впливу ОМТ	Публічне управління		ОМТ	
	%	Ранг	%	Ранг
Значно підвищить ефективність МД і фармацевтичного забезпечення	42,8	1	74,1	1
Суттєво не вплине на систему ОЗ і фармацевтичне забезпечення	12,2	3	6,4	4
Вирішить тільки проблему раціонального використання ЛЗ	10,5	4	9,0	3
Негативно вплине на доступність ЛЗ	1,5	5	–	–
Вагають відповіді	33,0	2	10,5	2

**Таблиця 6.** Результати експертного оцінювання пріоритетних напрямів удосконалення вітчизняної системи ОМТ

Пріоритетний напрям удосконалення ОМТ	Публічне управління		ОМТ	
	%	Ранг	%	Ранг
Покращення фінансування й матеріально-технічної бази	71,9	1	47,0	2
Ефективна структура управління: встановлення повноважень і відповідальності	46,8	2	41,7	3
Належне професійне середовище	41,2	3	53,3	1
Нормативно-правові акти	36,2	4	40,2	4
Забезпечення інформацією (доступ до баз даних)	27,3	5	41,7	3
Обґрунтування методології впровадження ОМТ	23,5	6	37,8	5
Міжнародне співробітництво	21,9	7	37,8	5
Удосконалення інституцій ОМТ	14,4	8	35,0	6

**Таблиця 7.** Результати опитування респондентів щодо ролі громадських організацій у впровадженні вітчизняної системи ОМТ

Основні напрями діяльності	Публічне управління		ОМТ	
	%	Ранг	%	Ранг
Формування професійної думки спільноти	47,5	1	55,7	2
Здійснення нагляду та контролю	45,1	2	57,0	1
Аналіз основних проблем системи ОМТ	43,4	3	54,5	3
Публічне інформування громадськості	43,4	3	44,3	5
Розробка й обговорення нормативно-правових актів	37,0	4	54,5	3
Участь в експериментальних дослідженнях і формуванні бази доказової медицини	27,5	5	45,4	4

фесійних) у впровадженні вітчизняної системи ОМТ наведено в таблиці 7.

За результатами порівняння результатів опитування, роль громадських організацій у впровадженні системи ОМТ передбачає насамперед: ранг 1 у фахівців з управління ОЗ – формування професійної думки спільноти (47,5 %), в експертів з ОМТ – здійснення нагляду та контролю (57,0 %); ранг 2 має зворотні позиції (45,1 % та 55,7 %) за групами респондентів; ранг 3 – аналіз основних проблем системи ОМТ, збігається в обох групах респондентів з оцінками 43,4 % та 54,5 % відповідно. Отже, встановлено високий рівень узгодженості думок респондентів щодо ролі громадських організацій у впровадженні системи ОМТ в Україні.

## Обговорення

Ефективність публічного управління системою ОЗ і фармації істотно залежить від публічності та прозорості, залучення різних стейкхолдерів до процесів фор-

мування політики (policy-making) й ухвалення рішень (decision-making) для досягнення балансу суперечливих інтересів усіх зацікавлених сторін. Діяльність стейкхолдерів спрямована насамперед на адвокацію інтересів пацієнтів, забезпечення громадського контролю щодо справедливого розподілу обмежених ресурсів. Важливо правильно оцінювати вплив стейкхолдерів на процеси імплементації ОМТ у практичну медицину і фармацію, формування громадської думки у цій сфері, висвітлення пріоритетних проблем у процесі обговорення важливих управлінських рішень, ухвалення яких ґрунтується на ОМТ.

Отже, експертне опитування, що здійснили, дало змогу з позиції системного підходу проаналізувати сучасний стан і проблеми впровадження ОМТ, що супроводжують процес трансформації системи державного й регіонального управління, а також виявити особливості та ключові тенденції розвитку ОМТ у вітчизняній системі ОЗ і фармації.

## Висновки

1. Для наукового обґрунтування пріоритетних напрямів розвитку оцінювання технологій ОЗ в Україні на засадах системного підходу здійснили два паралельних експертних опитування. Репрезентативну вибірку формували шляхом цілеспрямованого відбору експертів серед фахівців сфери ОЗ, враховуючи рівень компетентності й досвід практичної діяльності, зокрема у сфері управління ОЗ. В онлайн-анкетуванні взяли участь 164 керівники різних рівнів управління системи ОЗ і 77 фахівців сфери ОМТ, яких умовно поділили на три групи (розробники ОМТ, користувачі й інформовані особи).

2. У результаті анкетування двох груп респондентів встановили, що з-поміж основних проблем впровадження ОМТ найвищі ранги отримали відповідне інформаційне забезпечення (відкритість, актуальність і доказовість даних), нормативно-правова база. Важливий аспект – використання результатів ОМТ у процесі формування політики й ухвалення рішень щодо впровадження, фінансування медичних і фармацевтичних технологій на всіх рівнях управління.

3. Як свідчать результати опитування, експерти позитивно оцінюють вплив ОМТ на різні аспекти системи ОЗ (зокрема, якість надання МД, доступ і доступність медичних технологій, розробка стандартів медичної допомоги та відбір основних ЛЗ, впровадження інновацій і виключення неефективних, застарілих медичних технологій). Пропозиції експертів щодо підвищення ефективності використання результатів ОМТ полягають у посиленні освітньо-інформаційної складової, забезпеченні публічності та прозорості процесів, обґрунтованому використанні звітів з ОМТ під час ухвалення рішень на державному, регіональному й локальному рівнях. Респонденти майже однотайно вказали на важливу роль громадських організацій у процесі впровадження ОМТ, а саме у формуванні громадської думки, забезпеченні належного нагляду і контролю, захисту прав та інтересів.

4. Експерти оцінили перспективи розвитку ОМТ в Україні за такими напрямами, як розвиток потенціалу та професійного середовища, розбудова інституційної

структури й системи управління, імплементація ОМТ у процес ухвалення рішень.

**Перспективи подальших наукових досліджень** полягають в обґрунтуванні пріоритетних напрямів удосконалення системи публічного управління, беручи до уваги результати дослідження.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 23.12.2024

## Відомості про авторів:

Бабенко М. М., канд. фарм. наук, доцент каф. організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця; директор Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ.

ORCID ID: 0009-0003-7123-4664

Косяченко К. Л., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0472-2196

## Information about the authors:

Babenco M. M., PhD, Associate Professor of the Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University; Director of State Enterprise "State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv.

Kosyachenko K. L., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

## References

1. WHO Country Cooperation Strategy, Ukraine 2024-2030 [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024 [cited 2024 Nov 2]. 28 p. Available from: <https://www.who.int/europe/publications/item/WHO-EURO-2024-9329-49101-73236>
2. Resource Guide on the Use of Health Technology Assessment in Health Benefit Package Design Processes [Internet]. [cited 2024 Oct 28]. Available from: <https://www.who.int/teams/health-financing-and-economics/economic-analysis/health-technology-assessment-and-benefit-package-design/resource-guide-for-the-use-of-hta-and-hbp-design-processes>
3. WHO Health Technology Assessment Survey 2020/21. Main findings. [Internet]. [cited 2024 Oct 25]. Available from: <https://www.who.int/data/stories/health-technology-assessment-a-visual-summary>
4. From value for money to value-based health services: a twenty-first century shift. WHO policy brief. World Health Organization 2021. 9 p.
5. Health Technology Assessment and Health Benefit Package Survey 2020/2021. [Internet]. [cited 2024 Oct 25]. Available from: <https://www.who.int/teams/health-financing-and-economics/economic-analysis/health-technology-assessment-and-benefit-package-design/survey-homepage>
6. Tutuk V, Nazarkina V, Babenko M, Nemchenko A, Zhakipbekov K. Assessment of medical technologies in the formation of government programs to assist patients with rare metabolic diseases. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023;(5):99-108. doi: 10.15587/2519-4852.2023.290218
7. Nemchenko A, Kurylenko Y, Nazarkina V, Lyadenko A. Analysis opinions pharmacists on the implementation of government programs to increase availability of medicines in Ukraine and the world. *PharmacologyOnline*. 2021;2:1356-64.
8. Babenko MM. Expert evaluation of the problems of public administration in the context of reforming the health care sector. *Pharmaceutical Review*. 2024;(2):85-92. doi: 10.11603/2312-0967.2024.2.14637
9. Bertram M, Dhaene G, Tan-Torres Edejer T, editors. Institutionalizing health technology assessment mechanisms: a how to guide [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2024 Nov 2]. 66 p.

10. Castro HE, Kumar R, Suharlim C, Guzman J, Gilmartin C, Amaris AM, et al. A Roadmap for Systematic Priority Setting and Health Technology Assessment (HTA) [Internet]. Arlington, VA: USAID/MSH. 2020. [cited 2024 Nov 2]. 115 p. Available from: [https://msh.org/wp-content/uploads/2022/01/HTA\\_Roadmap\\_2020-1-1.pdf](https://msh.org/wp-content/uploads/2022/01/HTA_Roadmap_2020-1-1.pdf)
11. Kristensen FB, Husereau D, Huic M, Drummond M, Berger ML, Bond K et al. Identifying the need for good practices in health technology assessment: summary of the ISPOR HTA council working group report on good practices in HTA. *Value in Health*. 2019;22(1):13-20. doi: [10.1016/j.jval.2018.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.08.010)
12. Drummond MF, Augustovski F, Bhattacharyya D, Campbell J, Chaiyakunapruk N, Chen Y, et al. Challenges of Health Technology Assessment in Pluralistic Healthcare Systems: An ISPOR Council Report. *Value Health*. 2022;25(8):1257-67. doi: [10.1016/j.jval.2022.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.02.006)
13. Teerawattananon Y, Painter C, Dabak S, Ottersen T, Gopinathan U, Chola L, et al. Avoiding health technology assessment: a global survey of reasons for not using health technology assessment in decision making. *Cost Eff Resour Alloc*. 2021;19:62. [10.1186/s12962-021-00308-1](https://doi.org/10.1186/s12962-021-00308-1)
14. Csanádi M, Inotai A, Oleshchuk O, Lebega O, Brodovskaya A, Piniashko O, et al. Health Technology Assessment Implementation in Ukraine: Current Status and Future Perspectives. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(5):393-400. doi: [10.1017/S0266462319000679](https://doi.org/10.1017/S0266462319000679)
15. Zou PX, Xu X. *Research Methodology and Strategy. Theory and Practice*. Wiley & Sons. 2023;256 p. doi: [10.1002/9781394190256](https://doi.org/10.1002/9781394190256)
16. Samborskyi OS, Slobodianiuk MM, Shuvanova OV. Obgruntuvannia vyboru metodu formuvannia vybirky u doslidzhenniakh farmatsevtichnoho rynku [Justification of the choice of sampling method in pharmaceutical market research]. Kharkiv: NFaU; 2017. Ukrainian. Available from: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/14232>
17. Kotvitska AA, Nemchenko AS, Nazarkina VN. The relevance of training specialists in the Health Technology Assessment in the world and Ukraine. *Pharmacia*. 2020;67(4):295-301. doi: [10.3897/pharmacia.67.e54777](https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e54777)

## Обґрунтування цінового діапазону для місцевих лікарських засобів протигрибової дії на основі уподобань пацієнтів

Н. О. Ткаченко<sup>1</sup>\*, I. A. C. D. F., I. В. Бушуєва<sup>1</sup>, I. A. C. E., Р. Л. Прутула<sup>2</sup>, B. E.,  
В. В. Парченко<sup>1</sup>, B. E., О. П. Шматенко<sup>3</sup>, B. E.

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна, <sup>3</sup>Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:** протигрибовий лікарський засіб, фармакоекономічні підходи, готовність платити, метод ван Вестендорпа, соціологічне опитування, фармацевтичне забезпечення, фармацевтична допомога.

Запорізький  
медичний журнал.  
2025. Т. 27, № 1(148).  
С. 80-86

\*E-mail:  
tkachenkonat2@gmail.  
com

Ціновий фактор лікарського засобу є вагомим елементом менеджменту терапії, що посилюється погіршенням соціально-економічного становища українців і вітчизняної охорони здоров'я в умовах війни.

**Мета роботи** – вивчити готовність пацієнтів платити за протигрибові лікарські засоби (ПГЛЗ) місцевої дії, беручи до уваги їхні різні споживчі характеристики, для обґрунтування економічної складової під час розроблення, впровадження на фармацевтичний ринок вітчизняних лікарських засобів, а також формування рекомендацій щодо підвищення рівня фармацевтичної допомоги пацієнтам із грибовими захворюваннями шкіри.

**Матеріали і методи.** Як основний матеріал дослідження використано результати соціологічного опитування споживачів місцевих ПГЛЗ. Під час дослідження застосовано методи інформаційного пошуку, узагальнення, формалізації, анкетування, а також метод ван Вестендорпа (PSM) – вимірювання чутливості до ціни. Географія респондентів охоплювала Запорізьку, Дніпропетровську, Черкаську, Полтавську, Івано-Франківську, Київську, Одеську області.

**Результати.** Здійснили загальний груповий аналіз цінової чутливості для восьми ПГЛЗ місцевої дії з обрахунком значень оптимальної (OPP), індиферентної (IDP), мінімальної (MCP) та максимальної (MEP) цін, які респонденти готові заплатити. Надалі такі самі обрахунки цін зроблено під час внутрішньогрупового цінового аналізу респондентів з різними рівнями доходу та досвідом медикаментозної терапії грибових захворювань шкіри. На трьох етапах обрахунків побудовано графіки кумулятивного розподілу респондентів для наведених підгруп (загалом 64 графіки на трьох етапах).

**Висновки.** За допомогою методу ван Вестендорпа (PSM) дослідили готовність пацієнтів платити за протигрибові лікарські засоби місцевої дії, враховуючи їхні різні споживчі характеристики: форму випуску (гель, мазь, крем, розчин, спрей), комбінований / монокомпонентний. Враховано думку пацієнтів із різними рівнями доходу та досвідом медикаментозної терапії грибових захворювань шкіри. За результатами досліджень обґрунтовано економічну складову та перспективну форму випуску нового препарату протигрибової дії для місцевого застосування (аптечного чи промислового виробництва) – спрей або гель вартістю в діапазоні 181–230 грн.

**Keywords:** antifungal agents, pharmaco-economics, willingness to pay, van Westendorp method, sociological survey, pharmaceutical provision, pharmaceutical assistance.

Zaporozhye  
Medical Journal.  
2025;27(1):80-86

### Justification of a price range for topical antifungal drugs based on patient preferences

N. O. Tkachenko, I. V. Bushuieva, R. L. Prytula, V. V. Parchenko, O. P. Shmatenko

The price factor is an important element when using a therapy management, that is complicated by the deterioration in the socio-economic situation of Ukrainians and the National Health Care system in the middle of war.

**The aim** is to examine patients' willingness-to-pay for topical antifungal drugs (TAFDs) taking into account their differing consumer characteristics in order to justify the economic component in the development and pharmaceutical market introduction of national drugs and to formulate recommendations for improving the level of pharmaceutical care for patients with fungal skin diseases.

**Materials and methods.** The results of a sociological TAFDs' consumer survey were used as the basic study material. In this study, the methods of information retrieval, summarizing, formalizing, questioning, van Westendorp's Price Sensitivity Meter (PSM) were used. The respondent geography covered the Zaporizhzhia, Dnipropetrovsk, Cherkasy, Poltava, Ivano-Frankivsk, Kyiv, Odesa regions.

**Results.** A total group analysis of price sensitivity was conducted including 8 TAFDs with calculation of optimal (OPP), indifferent (IDP), minimum (MCP) and maximum (MEP) respondents' willingness-to-pay prices. The same prices were subsequently calculated in the intra-group price analysis of respondents with different income levels and experience in drug therapy for fungal skin diseases. The cumulative distribution of respondents was graphed at three stages of the study calculations for the identified subgroups (64 graphs in total).

**Conclusions.** The van Westendorp's Price Sensitivity Meter (PSM) has been used to examine patients' willingness-to-pay for topical antifungal drugs considering their different consumer characteristics: final dosage form – gel, ointment, cream, solution, spray; combined / monocomponent. At the same time, opinion of patients with different levels of income and experience of drug therapy for fungal skin diseases has been sought. Based on the studies, the economic component and the promising form of a new antifungal drug for topical use (pharmacy or industrial production) – a spray or gel with a price in the range of UAH 181–230 have been justified.



Грибкові захворювання спричиняють смерті понад 1,5 мільйона хворих і вражають понад 1 мільярд осіб щороку. Менеджмент охорони здоров'я все ще приділяє недостатньо уваги цій проблемі, хоча більшості смертей від грибкових захворювань можна запобігти. Тяжкі грибкові інфекції виникають як наслідок інших проблем зі здоров'ям, включаючи астму, СНІД, онкопатології, трансплантацію органів, лікування кортикостероїдами тощо. Проте рання точна діагностика дає змогу своєчасно призначити протигрибкову терапію [1,2].

Нова загроза, що нині посилюється та поширюється, – протигрибкова стійкість [3]. Тому менеджмент протигрибкових засобів (antifungal stewardship, AFS) має важливе значення для боротьби зі стійкістю до ліків і передбачає оптимальний вибір протигрибкових агентів на підставі таких факторів, як ідентифікація організму, профіль токсичності пацієнта та історія приймання ліків, вартість і потенціал виникнення та поширення протигрибкової резистентності [4,5].

Вдосконалення AFS базується на принципі пацієнтоорієнтованості, який обов'язково передбачає вивчення пацієнта (споживача ліків), його бажання, можливості, комплаєнс. При цьому враховують і інтереси суспільства, системи охорони здоров'я та інших стейкхолдерів.

Закцентуємо на тому, що, відповідно до Цілей сталого розвитку (ООН, ціль 3) [6], основні ліки є життєво важливим компонентом забезпечення доступності до безпечних, ефективних, якісних і доступних основних ліків і вакцин для всіх. Основні ліки також відіграють важливу роль у досягненні загального охоплення медичним обслуговуванням, яке гарантує, що всі люди мають доступ до медичних послуг, зокрема основних ліків, без ризику фінансових труднощів. Доступ до основних ліків із гарантованою якістю має вирішальне значення для зменшення фінансового тягаря лікування та покращення здоров'я населення в усьому світі.

Отже, доступ до ліків у системах охорони здоров'я охоплює п'ять вимірів: наявність, доступність, географічна доступність, прийнятність (раціональний вибір і використання) і якість. Доступ до ліків означає, що люди (пацієнти, споживачі) мають потрібні ліки належної якості, за правильною ціною та в потрібному місці [7]. Однак саме ціновий показник лікарського засобу (ЛЗ) є важливим аспектом під час менеджменту терапії [8,9,10], що підсилюється погіршенням соціально-економічного становища українців та вітчизняної охорони здоров'я в умовах війни. І тому можна зауважити, що дослідження споживчих цін, а саме психологічної ціни (ціна, яку людина готова заплатити за конкретний товар, залежить від особистості споживача, його життєвої позиції, цінностей, потреби в продукті тощо), залишається фундаментальним аспектом під час фармакоекономічних обрахунків, оцінювання медичних технологій (ОМТ), для оптимізації медичних (фармацевтичних) послуг і фармацевтичного забезпечення.

Наведені фактори актуалізують вивчення доступу українських громадян до якісних, безпечних та ефективних протигрибкових лікарських засобів (ПГЛЗ), а також обґрунтовують розроблення й впровадження на фармацевтичний ринок нових лікарських препаратів (на підставі споживчих уподобань цивільних споживачів), які

нині необхідні і для потреб Збройних сил України під час надання бійцям фармацевтичної допомоги.

Серед класичних методів дослідження психологічної ціни і готовності платити вирізняють метод ван Вестендорпа – метод вимірювання чутливості до ціни (Price Sensitivity Meter, PSM). Цей метод характеризується простотою обрахунку, інтерпретації результатів і відносною дешевизною реалізації. Незважаючи на широке використання в багатьох країнах, PSM нечасто застосовують в українській маркетинговій практиці та фармацевтичному секторі [11].

## Мета роботи

Вивчити готовність пацієнтів платити за ПГЛЗ місцевої дії, беручи до уваги їхні різні споживчі характеристики, для обґрунтування економічної складової під час розроблення, впровадження на фармацевтичний ринок вітчизняних лікарських засобів, а також формування рекомендацій щодо підвищення рівня фармацевтичної допомоги пацієнтам із грибковими захворюваннями шкіри.

## Матеріали і методи дослідження

Як основний матеріал дослідження використано результати соціологічного опитування споживачів місцевих ПГЛЗ. Під час дослідження застосовано методи інформаційного пошуку, узагальнення, формалізації, анкетування, а також метод ван Вестендорпа (PSM) – вимірювання чутливості до ціни. Географія респондентів охоплювала Запорізьку, Дніпропетровську, Черкаську, Полтавську, Івано-Франківську, Київську, Одеську області.

Для встановлення цінності та, відповідно, прийнятної ціни ПГЛЗ місцевої дії під час експерименту (згідно з методикою) респондентам пропонували дати відповіді на чотири питання щодо ЛЗ:

1. Яка ціна для Вас настільки низька, що постає питання про якість ПГЛЗ (форма випуску, склад)? – (дуже дешево);
2. Яка ціна є прийнятною для Вас, дає змогу купувати ПГЛЗ (форма випуску, склад)? – (дешево);
3. Яка ціна Вам здається високою, проте Ви все одно розглядаєте питання щодо придбання ПГЛЗ (форма випуску, склад)? – (дорого);
4. Починаючи з якого рівня ціни, ПГЛЗ (вид форми виготовлення) Вам здається на стільки дорогим, що Ви не плануєте його купувати? – (дуже дорого).

Опитуванню передувало обов'язкове ознайомлення з інформаційним матеріалом щодо основних місцевих ПГЛЗ, їхнього вигляду, складу (монокомпонентні, комбіновані), характерних особливостей (наприклад, «мазь має жирну текстуру, створює «парниковий ефект», може залишати сліди на одязі»).

Перелік запропонованих ПГЛЗ сформовано за результатами аналізу фармацевтичного ринку ПГЛЗ (місцевої дії) України і включав:

- крем, що чинить лише протигрибкову дію;
- крем комбінований з додатковою протизапальною дією;
- мазь, що характеризується лише протигрибковою дією;

Таблиця 1. Сегментація респондентів дослідження

Критерій	Ознака	%
Вік	До 20 років	12,6
	Від 21 до 25 років	5,9
	Від 26 до 30 років	16,0
	Від 31 до 35 років	15,1
	Від 36 до 40 років	11,8
	Від 41 до 45 років	10,9
	Від 45 до 50 років	5,9
Стать	Чоловік	17,6
	Жінка	82,4
Соціально-економічний статус	Працівник	81,5
	Студент	16,0
	Пенсіонер	2,5

- мазь комбінована з додатковою протизапальною, антибактеріальною та ранозагоювальною діями;
- гель, що має лише протигрибкову дію;
- гель комбінований з додатковою антибактеріальною дією;
- розчин з крапельницею, що чинить лише протигрибкову дію;
- спрей, що має лише протигрибкову дію.

Можливі ціни на кожний ЛЗ вказували в грошовому еквіваленті, починаючи від 10 % щодо максимальної ринкової ціни (450,00 грн на 01.01.2024 р.) до 110 % із кроком у 10 %. Цей ціновий поділ зумовлений рекомендаціями щодо здійснення цінових досліджень такого типу, дає змогу гнучко моделювати за методом ван Вестендорпа та використовувати отримані дані під час ухвалення управлінських рішень щодо ціноутворення.

Опитування відбувалось в онлайн форматі з використанням веб-технологій. Загалом здійснили анкетування 143 респондентів, одержали 24 невалідні відповіді (критерій відбору – повнота відповідей та збереження рівності (MCP < OPP < IPP < MEP). Проаналізували відповіді 119 анкетованих. Загальна характеристика сегментування респондентів наведена в таблиці 1.

Основні розрахунки здійснили в середовищі програмного забезпечення MS Excel 2010.

Ціни, отримані у результаті анкетування за пунктами 1–4, визначили як випадкові величини  $X_j$ ,  $j = 1, 4$  з відповідними функціями розподілу  $F_j(x) = P(X_j < x)$ , а результати анкетування наведено як чотирирівні вибірку ( $X_{q1}$ ,  $X_{q2}$ ,  $X_{q3}$ ,  $X_{q4}$ ), де  $q = 1, 2, \dots, N$  (кількість респондентів, яких опитували окремо – незалежні вибіркові елементи).

За кожним вибірковою вектором  $\{X_{1j}, X_{2j}, \dots, X_{Nj}\}$  випадкової величини  $X_j$ ,  $j = 1, 4$  побудовано емпіричні кумулятивні функції розподілу:

$$*F_j(x) = \frac{1}{N} \sum_{q=1}^N I_{(0,x)} \cdot (X_{qj}),$$

де  $I_{(0,x)}$  – індикаторна функція.

Для функцій розподілу ціни за 1, 2, 3 запитаннями також побудовано емпіричні кумулятивні функції виживання:

$$*S_j(x) = 1 - *F_j(x),$$

де  $*F_1$  – емпірична кумулятивна функція розподілу за запитанням 1;  $*F_2$  – емпірична кумулятивна функція розподілу за запитанням 2;  $*F_3$  – емпірична кумулятивна

функція розподілу за запитанням 3;  $*F_4$  – емпірична кумулятивна функція розподілу за запитанням 4;  $*S_1$  – емпірична кумулятивна функція виживання за запитанням 1;  $*S_2$  – емпірична кумулятивна функція виживання за запитанням 2;  $*S_3$  – емпірична кумулятивна функція виживання за запитанням 3.

Результати обрахунку за емпіричними функціями розподілу та виживання наведено як графік, на якому абсциси точок перетину кривих інтерпретували на якісному рівні. Значення точки перетину функцій  $*S_2$  та  $*F_3$  – точка індиферентності (IDP);  $*S_1$  та  $*F_4$  – точка оптимальної ціни (OPP);  $*S_3$  та  $*F_4$  – точка граничної дороговизни (MEP);  $*S_2$  та  $*F_1$  – точка граничної дешевизни (MCP).

Як рекомендований діапазон цін визначено відрізок між точками оптимальної ціни та точкою індиферентності, максимально прийнятний діапазон цін – між точками граничної дешевизни та граничної дороговизни, при яких респондент не має сумніву щодо якості та ціни, яку він готовий заплатити.

## Результати

На першому етапі дослідження здійснили загальний груповий аналіз цінової чутливості на ПГЛЗ місцевої дії. Для кожного лікарського засобу (8 позицій) побудовано по 4 графіки кумулятивного розподілу респондентів, збережено точкові значення оптимальної ціни (OPP), індиферентної ціни (IDP), мінімальної (MCP) та максимальної (MEP) ціни, які респонденти готові заплатити за ПГЛЗ (загалом 32 графіки).

Дані наведено у таблиці 2. Для унаочнення результатів і розкриття сутності методу ван Вестендорпа на рис. 1, 2 наведено графіки розрахованих OPP, IDP, MCP і MEP для ПГЛЗ-лідерів.

Внутрішньогруповий ціновий аналіз за доходом пацієнтів – наступний крок під час розрахунків, передбачених дослідженням. Споживачів кластеризували на 2 групи за характеристикою доходу: 1 кластер – дохід до 10 тис. грн, 2 кластер – дохід понад 10 тис. грн. Поділ спричинений тим, що не було даних про медіанну заробітну плату в Україні, а також істотними розбіжностями середніх заробітних плат у регіонах (11–21 тис. грн) станом на 2022 рік. Для кожного ПГЛЗ знову побудували по 4 графіки кумулятивного розподілу респондентів для двох підгруп, розраховували точкові значення OPP, IDP, MCP і MEP (табл. 3), які респонденти готові заплатити за ПГЛЗ.

На третьому етапі обрахунків також здійснили внутрішньогруповий ціновий аналіз, беручи до уваги розподіл респондентів за ознакою, чи мають вони досвід хвороби. Респондентів поділили на 2 групи: 1 група – особи, які мали грибкові ураження шкіри й отримали досвід медикаментозної терапії (за власними суб'єктивними спостереженнями); 2 група – опитані, котрі не мали захворювання, а отже й досвіду використання ПГЛЗ (за власними суб'єктивними спостереженнями).

Для кожного ПГЛЗ (8 позицій) побудували по 4 графіки кумулятивного розподілу респондентів для двох підгруп, розраховували точкові значення OPP, IDP, MCP та MEP, які респонденти готові заплатити за ПГЛЗ (табл. 4). Загалом отримали 64 графіки кумулятивного розподілу думки анкетованих, які мали досвід лікування мікозу шкіри, та осіб без такого досвіду.

Таблиця 2. Загальний груповий аналіз цінової чутливості ПГЛЗ місцевої дії

Форма випуску, дія	MCP		OPP		IDP		MEP	
	грн	%	грн	%	грн	%	грн	%
Крем лише протигрибкової дії	78,4	17,4	153,1	34,0	203,8	45,3	337,1	74,9
Крем – комбінований протигрибковий препарат із додатковою протизапальною дією	98,6	21,9	166,3	37,0	229,3	51,0	338,3	75,2
Мазь лише протигрибкової дії	72,2	16,0	140	31,1	182,2	40,5	305	67,8
Мазь – комбінований протигрибковий препарат із додатковою протизапальною, антибактеріальною та ранозагоювальною діями	117,7	26,2	167,5	37,2	226,8	50,4	335,6	74,6
Гель лише протигрибкової дії	72,9	16,2	147,5	32,8	179,5	39,9	300,5	66,8
Гель – комбінований протигрибковий препарат із додатковою антибактеріальною дією	105,7	23,5	181,3	40,3	207,9	46,2	322,6	71,7
Розчин із крапельницею лише протигрибкової дії	87,9	19,5	157,7	35,0	191,9	42,6	310	68,9
Спрей лише протигрибкової дії	96,6	21,5	162,5	36,1	212,5	47,2	319,6	71,0

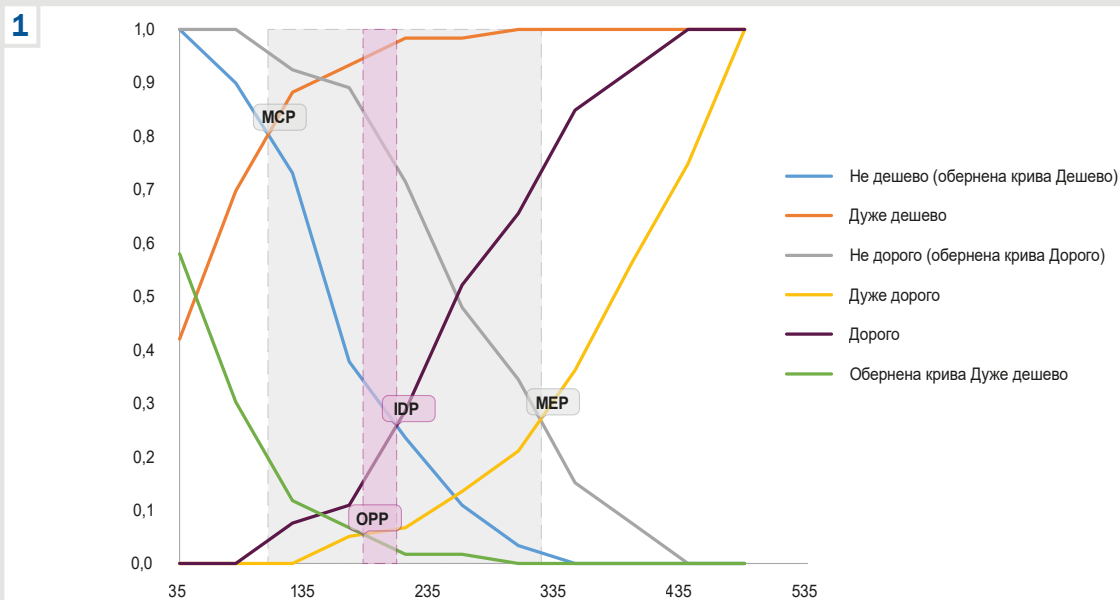


Рис. 1. OPP, IDP, MCP і MEP для гелю – комбінованого протигрибкового препарату з додатковою антибактеріальною дією.

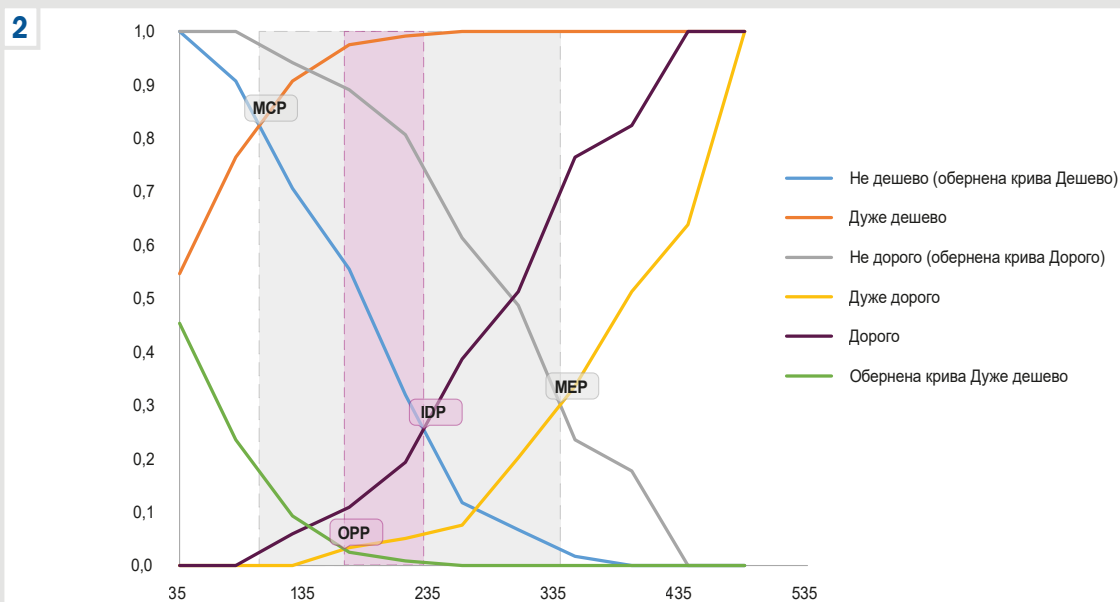


Рис. 2. OPP, IDP, MCP і MEP для крему – комбінованого протигрибкового препарату з додатковою антибактеріальною дією.

Таблиця 3. Внутрішньогруповий ціновий аналіз для респондентів із різним доходом

Форма випуску, дія	MCP		OPP		IDP		MEP	
	грн	%	грн	%	грн	%	грн	%
<b>Дохід до 10 тис. грн</b>								
Крем лише протигрибкової дії	71,8	15,96	125,0	27,78	185,0	41,11	315	70,00
Крем – комбінований протигрибковий препарат із додатковою протизапальною дією	92,4	20,53	152,0	33,78	222,3	49,40	325,0	72,22
Мазь лише протигрибкової дії	68,3	15,18	125,0	27,78	173,9	38,64	287,0	63,78
Мазь – комбінований протигрибковий препарат із додатковою протизапальною, антибактеріальною та ранозагоювальною діями	106,0	23,56	160,0	35,56	209,5	46,56	323,7	71,93
Гель лише протигрибкової дії	66,9	14,87	137,9	30,64	170,0	37,78	280,7	62,38
Гель – комбінований протигрибковий препарат із додатковою антибактеріальною дією	100	22,22	179,0	39,78	200,7	44,60	302,0	67,11
Розчин із крапельницею лише протигрибкової дії	81,7	18,16	147,5	32,78	165,6	36,80	271,3	60,29
Спрей лише протигрибкової дії	96,2	21,38	156,5	34,78	201,3	44,73	299,4	66,53
<b>Дохід понад 10 тис. грн</b>								
Крем лише протигрибкової дії	85,3	18,96	185	41,11	233,7	51,93	356,4	79,20
Крем – комбінований протигрибковий препарат із додатковою протизапальною дією	113,8	25,29	192,5	42,78	243,1	54,02	358,4	79,64
Мазь лише протигрибкової дії	77,6	17,24	170	37,78	195,7	43,49	323,0	71,78
Мазь – комбінований протигрибковий препарат із додатковою протизапальною, антибактеріальною та ранозагоювальною діями	132,1	29,36	192,5	42,78	250,0	55,56	348,0	77,33
Гель лише протигрибкової дії	82,3	18,29	161	35,78	197,7	43,93	317,9	70,64
Гель – комбінований протигрибковий препарат із додатковою антибактеріальною дією	110	24,44	185	41,11	217,8	48,40	341,4	75,87
Розчин із крапельницею лише протигрибкової дії	99,3	22,07	170	37,78	221,9	49,31	339,4	75,42
Спрей лише протигрибкової дії	97,1	21,58	179	39,78	226,8	50,40	347,0	77,11

Таблиця 4. Внутрішньогруповий ціновий аналіз для респондентів за ознакою наявності досвіду хвороби

Форма випуску, дія	MCP		OPP		IDP		MEP	
	грн	%	грн	%	грн	%	грн	%
<b>Мали досвід лікування грибової інфекції шкіри</b>								
Крем лише протигрибкової дії	113,8	25,29	215,0	47,78	242,0	53,78	381,5	84,78
Крем – комбінований протигрибковий препарат із додатковою протизапальною дією	140,0	31,11	170,0	37,78	251,6	55,91	365,0	81,11
Мазь лише протигрибкової дії	92,0	20,44	170,0	37,78	215,0	47,78	325,4	72,31
Мазь – комбінований протигрибковий препарат із додатковою протизапальною, антибактеріальною та ранозагоювальною діями	161,0	35,78	215,0	47,78	272,3	60,51	370,5	82,33
Гель лише протигрибкової дії	85,6	19,02	170,0	37,78	206,0	45,78	314,0	69,78
Гель – комбінований протигрибковий препарат із додатковою антибактеріальною дією	119,4	26,53	215,0	47,78	227,0	50,44	341,0	75,78
Розчин із крапельницею лише протигрибкової дії	102,5	22,78	192,5	42,78	219,1	48,69	332,0	73,78
Спрей лише протигрибкової дії	110,9	24,64	170,0	37,78	230,0	51,11	342,5	76,11
<b>Не мали грибових уражень</b>								
Крем лише протигрибкової дії	60,7	13,49	140,0	31,11	195,7	43,49	340,6	75,69
Крем – комбінований протигрибковий препарат із додатковою протизапальною дією	86,1	19,13	158,8	35,29	225,7	50,16	344,1	76,47
Мазь лише протигрибкової дії	68,8	15,29	140,0	31,11	176,4	39,20	315,2	70,04
Мазь – комбінований протигрибковий препарат із додатковою протизапальною, антибактеріальною та ранозагоювальною діями	100,8	22,40	162,5	36,11	215	47,78	337,4	74,98
Гель лише протигрибкової дії	69,7	15,49	147,5	32,78	173	38,44	311,0	69,11
Гель – комбінований протигрибковий препарат із додатковою антибактеріальною дією	95,9	21,31	164,3	36,51	197,4	43,87	326,3	72,51
Розчин із крапельницею лише протигрибкової дії	82,8	18,40	155,0	34,44	195,4	43,42	316,3	70,29
Спрей лише протигрибкової дії	89,8	19,96	163,5	36,33	210	46,67	376,4	83,64

## Обговорення

На підставі обрахунку OPP, IDP, MCP та MEP, які респонденти готові заплатити за ПГЛЗ, у результаті загального групового аналізу цінової чутливості визначено, що комбіновані форми ПГЛЗ, які чинять протигрибкову та протизапальну, антибактеріальну й ранозагоювальну дії (гель комбінований 181,30–207,90 грн порівняно з гелем монокомпонентним 147,50–179,50 грн; мазь комбінована 167,50–226,80 грн порівняно з маззю монокомпонентною 140,00–182,20 грн; крем комбінований 166,30–229,30 грн порівняно з кремом монокомпонентним 153,10–203,80 грн), мають найбільші показники OPP та IDP, а отже й діапазон прийнятних цін (OPP–IDP). У

середньому споживачі готові заплатити на 10 % більше за комбіновані ліки, ніж за монокомпонентні препарати.

Підтверджено припущення про те, що респонденти цінують і розуміють додаткову користь, яку дають протизапальний, антибактеріальний і ранозагоювальний компоненти ЛЗ. Ці ефекти є особливо актуальними під час симптоматичного лікування грибка шкіри.

Зазначимо також, що науковці продовжують працювати над пошуком природних сполук, які б ефективно діяли на грибові інфекції, незалежно або синергічно з антибактеріальними чи протигрибковими методами лікування, а також підвищення здатності організму хворого долати інфекцію без токсичного впливу на внутрішні органи [12,13,14,15].



Окремо звернемо увагу на високі показники оптимальної та індіферентної ціни, а отже й діапазон готовності платити (OPP-IDP) для монокомпонентного спрею (162,50–212,50 грн). Пояснюємо це зручністю та певними перевагами форми випуску: засіб легкий, швидко висихає, не залишає жирних слідів на одязі.

Максимальною ціною (MEP), яку респонденти готові заплатити за антимікотичний місцевий засіб, є 338,30 грн (75,2 %). Мінімально прийнятна, не викликає сумніву щодо якості (MCP), ціна – 72,20 грн (16,0 %).

На підставі розрахунків OPP, IDP, MCP і MEP під час внутрішньогрупового цінового аналізу цінової чутливості респондентів із різним доходом встановлено: споживачі з різним рівнем доходу відрізняються за ознакою плати за ПГЛЗ. Так, у групі респондентів із доходом до 10 тис. грн діапазон прийнятних цін (OPP-IDP) становить 125,00–222,30 грн. Результати обрахунку свідчать, що в середньому у цій групі встановлено на 7 % менші значення за кожним ціновим показником OPP та IDP, ніж для споживачів із доходом понад 10 тис. грн (161,00–250,00 грн).

Найбільші розбіжності значень має максимально прийнятна ціна (MEP): 70,64–79,64 % від повної вартості – для споживачів із доходом понад 10 тис. грн, 60,29–72,22 % – для респондентів із меншим рівнем доходу.

За MCP анкетовані обох груп зіставні, а показник мінімально прийнятної ціни коливається у межах 17–29 %. Вищі діапазони OPP і MEP для комбінованих ПГЛЗ у підгрупах аналогічні за загальногруповими результатами та не мають відмінностей у двох групах респондентів із різним рівнем доходу.

Третій етап обрахунку OPP, IDP, MCP і MEP під час внутрішньогрупового цінового аналізу цінової чутливості респондентів із різним досвідом щодо грибка шкіри, показав: опитані також відрізняються за сприйняттям цінності ПГЛЗ. Так, у групі споживачів, які мають досвід використання ПГЛЗ (перенесли це захворювання), діапазон OPP-IDP (прийнятних цін) становить 170,00–272,30 грн (тобто 37,78–60,51 % від повної вартості). У другій групі респондентів (не хворіли, а отже не мали медикаментозного досвіду) діапазон прийнятних цін (OPP-IDP) – у межах 140,00–225,70 грн (31,11–50,16 %). Тобто середня різниця між двома групами анкетованих становить 7 %. Також у підгрупах не визначили істотних розбіжностей значень максимально прийнятної ціни (MEP).

Разом із тим, дещо відрізняються показники MCP: у групі опитаних, які хворіли на грибок шкіри, мінімальна ціна, що не викликає сумнів щодо якості й ефективності ПГЛЗ, – 85,60 грн; для другої групи опитаних цей показник становить 68,80 грн (майже на 5 % менше). Це можна пояснити саме наявністю чи відсутністю особистого досвіду використання ПГЛЗ. Обізнані споживачі краще орієнтуються у співвідношенні ціна – якість ПГЛЗ. Зазначимо, що мінімально прийнятні ціни для респондентів обох груп близькі, а показник MCP становить від 17–29 %.

Вищі діапазони прийнятних і максимальних цін для комбінованих ПГЛЗ у підгрупах аналогічно до загальногрупових результатів зберігаються.

Узагальнивши результати дослідження, зробили висновок: незалежно від доходу та досвіду викори-

стання антимікотичних препаратів споживачі віддають перевагу комбінованому ПГЛЗ місцевої дії у формі спрею або гелю, вартість якого становить від 181,00 до 230,00 грн. Максимальна ціна такого ПГЛЗ не має перевищувати 338,00 грн, а мінімальна ціна, яка не спричинить сумніви щодо якості та ефективності ЛЗ, становить 72,00 грн.

Результати дослідження важливі для майбутнього розроблення й впровадження надалі на вітчизняний фармацевтичний ринок нових лікарських засобів аптечного та промислового виготовлення, адже нині фінансове навантаження медикаментозної терапії грибкових захворювань шкіри покладається насамперед на пацієнта.

## Висновки

1. За допомогою методу ван Вестендорпа (PSM) дослідили готовність пацієнтів платити за протигрибкові лікарські засоби місцевої дії, враховуючи їхні різні споживчі характеристики: форму випуску (гель, мазь, крем, розчин, спрей), комбінований / монокомпонентний. Враховано думку пацієнтів із різними рівнями доходу та досвідом медикаментозної терапії грибкових захворювань шкіри.

2. За результатами досліджень обґрунтовано економічну складову під час розроблення та впровадження на фармацевтичний ринок вітчизняних лікарських засобів протигрибкової дії місцевого застосування (аптечного чи промислового виробництва) – спрею або гелю вартістю у діапазоні 181–230 грн. Сформовано рекомендації з підвищення рівня фармацевтичної допомоги пацієнтам із грибковими захворюваннями шкіри.

**Перспективи подальших наукових досліджень.** Наступні якісні та кількісні дослідження будуть спрямовані на підтвердження, вивчення зв'язку між різними споживчими характеристиками та форматуванням референтних діапазонів цін на ПГЛЗ, а також на удосконалення методу PSM та його поєднання з іншими методами встановлення готовності платити.

## Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин в ряду азагетероциклів. Створення та стандартизація оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азагетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів», державний реєстраційний № 0123U103937 (2023–2028).

## Подяка

Автори статті висловлюють вдячність Збройним силам України за можливість працювати, здійснювати дослідження та публікувати їх результати.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 09.09.2024

Після доопрацювання / Revised: 15.10.2024

Схвалено до друку / Accepted: 18.10.2024

**Відомості про авторів:**

Ткаченко Н. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8566-5938](https://orcid.org/0000-0002-8566-5938)

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5336-3900](https://orcid.org/0000-0002-5336-3900)

Припула Р. Л., канд. фарм. наук, доцент, заступник начальника з медичного постачання, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6588-5688](https://orcid.org/0000-0001-6588-5688)

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2283-1695](https://orcid.org/0000-0002-2283-1695)

Шматенко О. П., полковник медичної служби, д-р фарм. наук, професор, начальник каф. військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6145-460X](https://orcid.org/0000-0002-6145-460X)

**Information about the authors:**

Tkachenko N. O., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacy Management and Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bushueva I. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacy Management and Economics, and Pharmaceutical Technology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Prytula R. L., PhD, Associate Professor, Deputy Chief for Medical Service of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Ukraine.

Parchenko V. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Shmatenko O. P., PhD, DSc, Professor, Colonel of Medical Service, Head of the Department of Military Pharmacy, Military Medical Academy of Ukraine, Kyiv.

Europe-Who Decides the Future? Healthcare (Basel). 2022;10(8):1594. doi: [10.3390/healthcare10081594](https://doi.org/10.3390/healthcare10081594)

10. Bongomin F, Ekeng BE, Kwizera R, Salmanton-García J, Kibone W, van Rhijn N, et al. Fungal diseases in Africa: Closing the gaps in diagnosis and treatment through implementation research and advocacy. *J Mycol Med.* 2023;33(4):101438. doi: [10.1016/j.mycmed.2023.101438](https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2023.101438)
11. Mahanova TV, Tkachenko NA, Popovych VP. A study to evaluate willingness to pay using Van Westendorp's method on the example of contraceptives. *J Appl Pharm Sci.* 2022;12(05):178-86. doi: [10.7324/JAPS.2022.120516](https://doi.org/10.7324/JAPS.2022.120516)
12. Bidaud AL, Schwarz P, Herbreteau G, Dannaoui E. Techniques for the Assessment of In Vitro and In Vivo Antifungal Combinations. *J Fungi (Basel).* 2021;7(2):113. doi: [10.3390/jof7020113](https://doi.org/10.3390/jof7020113)
13. Andersone A, Janceva S, Lauberte L, Ramata-Stunda A, Nikolajeva V, Zaharova N, et al. Anti-Inflammatory, Anti-Bacterial, and Anti-Fungal Activity of Oligomeric Proanthocyanidins and Extracts Obtained from Lignocellulosic Agricultural Waste. *Molecules.* 2023;28(2):863. doi: [10.3390/molecules28020863](https://doi.org/10.3390/molecules28020863)
14. Zhong H, Han L, Lu RY, Wang Y. Antifungal and Immunomodulatory Ingredients from Traditional Chinese Medicine. *Antibiotics (Basel).* 2022;12(1):48. doi: [10.3390/antibiotics12010048](https://doi.org/10.3390/antibiotics12010048)
15. Camaioni L, Ustyanowski B, Buisine M, Lambert D, Sendid B, Billamboz M, et al. Natural Compounds with Antifungal Properties against *Candida albicans* and Identification of Hinokitiol as a Promising Antifungal Drug. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(11):1603. doi: [10.3390/antibiotics12111603](https://doi.org/10.3390/antibiotics12111603)

**References**

1. Kamwiziku GK, Makangara JC, Orefuwa E, Denning DW. Serious fungal diseases in Democratic Republic of Congo – Incidence and prevalence estimates. *Mycoses.* 2021;64(10):1159-69. doi: [10.1111/myc.13339](https://doi.org/10.1111/myc.13339)
2. Lass-Flörl C, Steixner S. The changing epidemiology of fungal infections. *Mol Aspects Med.* 2023;94:101215. doi: [10.1016/j.mam.2023.101215](https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101215). Epub 2023 Oct 5. Erratum in: *Mol Aspects Med.* 2024;95:101240. doi: [10.1016/j.mam.2023.101240](https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101240)
3. Fisher MC, Alastruey-Izquierdo A, Berman J, Bicanic T, Bignell EM, Bowyer P, et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(9):557-1. doi: [10.1038/s41579-022-00720-1](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00720-1)
4. Albahar F, Alhamad H, Abu Assab M, Abu-Farha R, Alawi L, Khaleel S. The Impact of Antifungal Stewardship on Clinical and Performance Measures: A Global Systematic Review. *Trop Med Infect Dis.* 2023;9(1):8. doi: [10.3390/tropicalmed9010008](https://doi.org/10.3390/tropicalmed9010008)
5. Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2001-14. doi: [10.1007/s00134-020-06240-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06240-x)
6. United Nations. Goal 3: Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages [Internet]. United Nations Sustainable Development Goals. United Nations; 2024. Available from: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/health/>
7. Asmamaw G, Shimelis T, Tewuhibo D, Bitew T, Ayenew W. Access to essential medicines used in the management of noncommunicable diseases in Southern Ethiopia: Analysis using WHO/HAI methodology. *SAGE Open Med.* 2024;12:20503121241266318. doi: [10.1177/20503121241266318](https://doi.org/10.1177/20503121241266318)
8. Kamphuis BW, Kanavos P. Assessing pricing and reimbursement policies for generic pharmaceuticals in the MENA region for improved efficiency, affordability and generic penetration. *Health Policy Open.* 2021;2:100045. doi: [10.1016/j.hpopen.2021.100045](https://doi.org/10.1016/j.hpopen.2021.100045)
9. Horgan D, Spanic T, Apostolidis K, Curigliano G, Chorostowska-Wynimko J, Dauben HP, et al. Towards Better Pharmaceutical Provision in

## Візуалізація кальцинозу вінцевих артерій та його вплив на процедуру черезшкірного коронарного втручання (огляд літератури)

В. О. Губка  \*1,A,E,F, Ю. М. Вайло  1,B,C,D,E, А. М. Матерухін  1,A,B,E, А. Л. Макаренко  2,C,E

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Явище кальцинозу судин доволі поширене та може створити істотні перешкоди та труднощі для судинних хірургів, кардіохірургів, ендоваскулярних хірургів, зокрема інтервенційних кардіологів, під час хірургічних маніпуляцій, що здійснюються протягом лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або периферичним атеросклерозом. Високий ступінь кальцинозу вінцевих артерій (ВА) незалежно пов'язаний зі збільшенням тяжких серцево-судинних подій після черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ).

**Мета роботи** – аналіз сучасної фахової літератури з узагальненням відомостей і розширенням уявлення щодо впливу кальцинозу ВА та методів його візуалізації на технічні аспекти виконання ЧКВ.

Починаючи з другої половини ХХ сторіччя, винайдено та введено в клінічну практику різні методи візуалізації наявності кальцію в бляшках ВА. Вони мають різні можливості, що спричинені їхнім типом і технічними параметрами джерела випромінювання, можливостями використання спеціалізованого програмного забезпечення, автоматизації оцінювання зображень тощо. Нині методи внутрішньосудинної візуалізації (внутрішньосудинна ультразвукова діагностика (ВСУЗД) та оптична когерентна томографія (ОКТ)) є найбільш інформативними щодо візуалізації кальцинозу у ВА та допомагають інтервенціоністам під час ЧКВ в ідентифікації, оцінюванні кальцинованих уражень, визначенні показань до виконання та вибору певного типу пристрою для модифікації кальцію на таких ділянках; дають змогу оператору обрати оптимальний розмір стентів і балонів, виявити ознаки неоптимальної імплантації стента, а також забезпечують контроль можливих перипроцедурних ускладнень. Крім того, наявність у бляшці морфологічного субстрату, зокрема кальцію, є предиктором недостатнього розширення стента під час процедури ЧКВ. Це може стати причиною тромбозу та рестенозу в стенті. Підготовка ураженої ділянки ВА перед імплантацією стента передбачає вплив на неї спеціалізованими ангиографічними балонами чи пристроями для атеректомії. Застосування цих методів модифікації кальцію сприяє перелому кальцевого фрагмента в стінці судини, дає змогу оптимально розширити стент і зменшує ризики можливих віддалених наслідків.

Під час ЧКВ кальцинованих уражень ВА можуть виникати й інші перипроцедурні труднощі та проблеми, як-от підвищена ймовірність технічної невдачі через неможливість проходження цільового ураження інструментарієм, дисекція інтими, перфорація стінки, дистальна емболізація тощо.

**Висновки.** Кальциноз ВА є складною проблемою для інтервенційного кардіолога під час стентування ВА, що, безперечно, ускладнює процедуру ЧКВ і потребує від фахівця не тільки теоретичних знань, але й опанування практичних навичок із застосування найрізноманітніших засобів і технік втручання. Розроблено методи ідентифікації кальцинованого ураження ВА та його кількісного оцінювання. З-поміж них вирізняють методи внутрішньосудинної візуалізації – ВСУЗД та ОКТ, що застосовують безпосередньо в катетеризаційній лабораторії під час ЧКВ. Застосування цих методів оптимізує визначення морфологічного субстрату ураженої ділянки ВА, дає змогу інтервенціоністу планувати ЧКВ та коригувати виконання процедури на різних етапах в режимі реального часу. Використання методів внутрішньокоронарної візуалізації сприяє покращенню результатів ЧКВ.

### Ключові слова:

кальциноз вінцевих артерій, діагностика, внутрішньосудинна візуалізація, лікування, черезшкірне коронарне втручання, прогноз.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 87-94

\*E-mail: gubka.viktor@gmail.com

## Visualization of coronary artery calcification and its impact on percutaneous coronary intervention procedure (a literature review)

V. O. Hubka, Yu. M. Vailo, A. M. Materukhin, A. L. Makarenkov

In general, the phenomenon of vascular calcification is quite common and might pose considerable impediments for vascular, cardiovascular and endovascular surgeons, as well as for interventional cardiologists when performing surgical manipulations during the treatment of patients with coronary artery disease (CAD) or peripheral atherosclerosis. A high degree of coronary artery (CA) calcification is independently associated with an increased risk of major cardiovascular events after percutaneous coronary intervention (PCI).

**The aim of the work** is to analyze modern professional literature, summarize information and add to our ideas about the impact of CA calcification and methods of its visualization on the PCI technical aspects.

Since the second half of the 20th century, various methods that allow for visualization of CA plaque calcification have been developed and introduced into clinical practice. These techniques vary in their potential due to type and technical parameters of the radiation source, possibilities of using specialized software, automation of image analysis, etc. Currently, the methods of intravascular imaging, intravascular ultrasound (IVUS) and optical coherence tomography (OCT), are the most informative for visualization of CA calcification and can help interventionalists when performing PCI to identify and evaluate calcified lesions, to determine the indications and choose an optimal type of device for calcium modification, directing appropriate stent or balloon sizing; to detect signs of suboptimal stent implantation providing control over possible periprocedural complications. In addition, the deposition

### Keywords:

coronary artery calcification, diagnosis, intravascular imaging, treatment, percutaneous coronary intervention, prognosis.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(1):87-94

of such morphological substrate as calcium within coronary atherosclerotic lesions is a predictor of insufficient stent expansion during PCI, which in turn can cause thrombosis and in-stent restenosis. CA lesion preparation before stent implantation involves using specialized angiographic balloons or atherectomy devices. Applying these methods of calcium modification contributes to the compliance of the calcified plaque causing fractures beyond or within the stent, ensures optimal final stent expansion and reduces the risks of possible long-term consequences. Furthermore, other periprocedural difficulties and problems may arise during PCI of calcified CA lesions: increased probability of technical failure due to the impossibility of passing the target lesion with instruments, intimal dissection, wall perforation, distal embolization, etc.

**Conclusions.** CA calcification is a complex issue for an interventional cardiologist during CA stenting, which certainly complicates the PCI procedure and requires a specialist not only theoretical knowledge, but also practical skills in using a wide range of interventional tools and techniques. There are modern methods of identifying calcified CA lesion and its quantitative assessment. Among them are methods of intravascular visualization – IVUS and OCT, which are used directly in a catheterization laboratory during PCI. They provide the amplest opportunities and the most advanced capabilities for determining the morphological substrate of the affected CA area and allow an interventionist to plan PCI and adjust its real-time implementation at different stages of the procedure. The use of intracoronary imaging methods gives more opportunities to improve PCI outcomes.

Одна з актуальних проблем, що виникають у роботі інтервенційного кардіолога в катетеризаційній лабораторії під час черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ), – наявність кальцію у стінці вінцевої артерії (ВА).

Кальциноз ВА – поширене явище у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), що тісно пов'язане з процесом атерогенезу. Встановлено, що ступінь кальцифікації коронарної артерії корелює зі ступенем атеросклерозу та частотою несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ) [1]. Найчастіше кальциноз виявляють у пацієнтів похилого віку з тяжкою ІХС; такі хворі мають більшу кількість кальцинатів, дифузний характер накопичень кальцію у стінці судин, складнішу анатомію ураження, а також атеросклеротичні ураження інших судинних басейнів (як-от захворювання мозкових і периферичних артерій) [2]. Кальциноз судин зменшує еластичність аорти й артерій, спричиняє аномальні вазомоторні реакції та порушення перфузії міокарда, погіршуючи гемодинаміку серцево-судинної системи та призводячи до високої захворюваності та смертності, що зумовлена гіпертензією, стенозом аорти, гіпертрофією серця, ішемією міокарда та нижніх кінцівок, застійною серцевою недостатністю тощо [3].

Раніше вважали, що кальцифікація ВА пов'язана зі старінням організму, виникає в похилому віці та є доброякісним, неактивним процесом. Пізніше довели пряму кореляцію між ступенем атеросклерозу та кальцинозу ВА, що підвищує ризики несприятливих серцево-судинних подій. Накопичення кальцію в артеріальній стінці зазвичай починається після 40 років, і його поширеність поступово зростає з віком. Цей процес залежить також від статі пацієнта: його виявляють у понад 90 % чоловіків і 67 % жінок віком понад 70 років [4]. Відкладення кальцію починається на стадії ліпідних смуг в інтимі артерій; їх виявляють як дрібні кальцинати, що зближуються, утворюють зони злиття, поступово збільшуються і призводять до макрокальцифікації – утворення пласких, листоподібних утворень різної форми, що мають розмір  $\geq 3$  мм. Результати досліджень аутопсії показали, що кальциновані ураження складаються тільки з фіброзної тканини без видимих ліпідних пулів або некротичного ядра [5].

Кальцій може накопичуватись і в інтимальному шарі, й у середній оболонці (медії) стінки судини. Тому розрізняють два типи кальцинозу артерій: кальцифікація інтими та кальцифікація медії. Його розвиток і формування подібні до утворення кісткової тканини

з відкладенням гідроксиапатиту фосфату кальцію. Кальциноз є активним полівалентним процесом через дію факторів запалення й оксидативного стресу, а не простим механічним накопиченням кальцію в стінці судини. Нині саме теорією запалення обґрунтовують механізми кальцифікації. Такі запальні фактори, як цитокіни, що індукують макрофаги і пністі клітини, та підвищений вміст ліпідів в атероматозних компонентах бляшки призводять до остеогенного диференціювання субпопуляції судинних клітин (періцитів, гладком'язових клітин, міофібробластів) в остеобласти, що в результаті спричиняє кальциноз судин [6]. Похилий вік, дисліпідемія, чоловіча стать, куріння є факторами ризику інтимальної кальцифікації. Ниркова дисфункція (передусім зниження швидкості клубочкової фільтрації), гіпертензія, гіперкальціємія, гіперфосфатемія, гіперпаратиреоз і діаліз пов'язані з медіальною кальцифікацією, що підвищує жорсткість судин; її частіше виявляють у пацієнтів із периферичним атеросклерозом. Крім того, цукровий діабет може впливати на відкладення кальцію в обох шарах судинної стінки [7].

Кальцифікація, що характерна для вінцевого атеросклерозу при ІХС, виникає в інтимі та може призвести до стенотичного звуження просвіту ВА, ішемії міокарда в зоні кровопостачання цієї артерії та гострих серцево-судинних подій. Локалізація кальцифікації в медії спричиняє насамперед зниження еластичності судин, систолічну гіпертензію, гіпертрофію лівого шлуночка. Дрібнозернисті вклучення кальцію в юних бляшках, лакуни або пустоти внаслідок резорбції у кальцинатах, «напруження зсуву» на межі кальцій – здорова тканина можуть бути факторами, що роблять таку бляшку нестабільною та більш схильною до розриву.

У науковій літературі наведено опис так званого «коронарного кальцієвого парадоксу», коли високий ступінь кальцинозу ВА за обрахунком кальцієвого індексу зумовлює високий ризик серцево-судинних подій, але висока щільність кальцію у бляшці спричиняє її стабільність, а отже зумовлює меншу кількість таких подій [8]. У результаті дослідження MESA встановлено, що щільна кальцинована бляшка пов'язана з меншим ризиком серцево-судинних подій порівняно з кальцинованою бляшкою з низькою щільністю кальцію, що виявлена під час мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ), незалежно від загального бала кальцинозу, обрахованого методом Агатстона. Criqui M. H. et al. пояснюють це явище механізмом збільшення щільності кальцинованої



бляшки. Атероми, що містять щільніші відкладення кальцію, менш схильні до розриву; це зумовлює менший ризик коронарних подій порівняно з менш кальцинованими бляшками будь-якого розміру (об'єму). Саме об'єм кальцинованих бляшок прямо та незалежно пов'язаний із ризиком серцево-судинних захворювань, а щільність бляшки обернено пропорційно, значущо пов'язана з цими ризиками [9].

Кальцифікація судин не залежить від кількості аліментарного кальцію, який потрапляє в організм людини. У численних оглядах не доведено його вплив на кальциноз судин і кінцеві серцево-судинні точки. Крім того, є дослідження, де показано регресію атеросклеротичних бляшок у пацієнтів, які отримували високоінтенсивну статинотерапію, що підтверджено з використанням методів внутрішньосудинної ультразвукової діагностики (ВСУЗД). Дослідники визначили зменшення атеросклеротичної бляшки та збільшення в ній кількості кальцію. Ці відомості можуть констатувати позитивний вплив статинів і власне на розмір бляшки, і на кількість кальцію в ній, а отже сприяють її стабілізації. Це може спричинити зниження ризиків майбутніх серцево-судинних подій для пацієнта, який приймає таку терапію [10].

## Мета роботи

Аналіз сучасної фахової літератури з узагальненням відомостей і розширенням уявлення щодо впливу кальцинозу ВА та методів його візуалізації на технічні аспекти виконання ЧКВ.

Ще на початку ери стентування ВА встановили негативний вплив кальцинозу ВА на оптимальне розширення стента, особливо в ураженнях із товстими, ексцентричними кальцинованими бляшками через знижену податливість судини під час ангіопластики [11]. Незважаючи на технологічний прогрес і розвиток нових технологій в інтервенційній кардіології, звапнені ураження ВА не можна лікувати з використанням стандартної техніки ангіопластики зі стентуванням, вони можуть мати непередбачувані ускладнення та проблеми під час рутинного ЧКВ. Так, роздування балона в ексцентричній бляшці призводить до його розширення тільки в одному напрямку та не спричиняє збільшення просвіту судини, незважаючи на ангіографічний вигляд повного розправлення балона, призводить до неправильної інтерпретації результату оператором, надалі – до неоптимального розширення стента.

Тиск балона на асиметричний кальцифікований стеноз може зумовлювати дисекцію або перфорацію судини. Кальциновані ділянки ВА ускладнюють маніпуляції з інструментарієм: провідниками, балонами та стентами, – підвищуючи ризики перипроцедурних ускладнень. Тертя об кальцинати перешкоджає рухові, просуванню та доставці балонів, стентів та інших пристроїв до цільового ураження. Усі ці фактори можуть погіршити і короткострокові, й віддалені результати ЧКВ [12]. Так, у дослідженні HORIZONS-AMI та ACUITY показано: у пацієнтів із гострим коронарним синдромом і вираженим кальцинозом ВА наявність значно кальцинованої вінцевої бляшки перешкоджає доставці балона та стента, а також його повному розширенню, що призводить до субоптимальних результатів втручання, збільшує ризик

тромбозу або рестенозу в стенті та повної тромботичної оклюзії судини. ЧКВ кальцинованих уражень незалежно передбачало несприятливі ішемічні наслідки через тромбоз стента та незаплановану повторну реваскуляризацію, що спричинена ішемією, протягом 1 року після ЧКВ порівняно з пацієнтами, у яких цільові ураження не мали кальцифікації або мали лише помірний ступінь кальцинозу [13]. Пацієнти, яким виконують ЧКВ з приводу таких уражень, мають високий рівень складних несприятливих серцево-судинних подій. Так, під час спостереження за пацієнтами з імплантованими стентами з еверолімусом кальциноз ВА помірного та важкого ступенів пов'язаний із вищою частотою реваскуляризації цільової судини, що спричинена ішемією (5,8 % проти 3,1 %) та тяжкими побічними серцевими подіями (10 % проти 5 %) через 3 роки порівняно з хворими, у яких кальциноз ВА не виявлено або з його низьким рівнем [14]. Навіть через 10 років після ЧКВ з імплантацією елютованих стентів визначали збільшення побічних ефектів через наявність коронарної кальцифікації високого ступеня. Пацієнти з вираженим кальцинозом мали вищий рівень смертності через 10 років, ніж хворі без нього (36,4 % проти 22,3 %); наявність сильно кальцинованих уражень – незалежний предиктор смертності, що має зіставний прогноз після і ЧКВ, й аортокоронарного шунтування [15].

Отже, доведено, що кальциноз бляшки у ВА є показником складнішого інтервенційного втручання та потенційної можливості виникнення різних перипроцедурних і відтермінованих ускладнень. Саме тому необхідна ідентифікація кальцинованих уражень у всіх басейнах ВА загалом, більш прицільна – на ділянці ураження, що може потенційно бути обрана для інтервенційного втручання. Для таких пацієнтів необхідне додаткове обстеження, що передбачає КТ-коронарографію, інвазивну коронарографію, застосування внутрішньокоронарних методів візуалізації з детальним повноцінним аналізом бляшки та її складу, а також кількісним оцінюванням наявного у ній кальцію та характеру його накопичення, розподілу в стінці ВА.

Селективна методика введення контрастної речовини в коронарне русло, яку в 1967 році запропонували M. Judkins та K. Amplatz, дала змогу чітко візуалізувати ВА та визначити атеросклероз і кальциноз у стінці судин [16]. У майже 20 % пацієнтів з ІХС діагностують помірний або тяжкий кальциноз ВА, що виявляють за допомогою рентгеноскопії під час коронароангіографії [17]. Ознаками такого ураження на коронарограмах є відкладення кальцію по ходу ВА – рентгенконтрастні тіні (ділянки ослаблення рентгенівського випромінювання кальцієм), що розташовані вздовж контуру ВА, видимі до введення контрастної речовини та рухаються синхронно зі стінкою серця при його скороченні.

Розрізняють кілька ступенів кальцинозу ВА за даними коронароангіографії: немає кальцинозу – у стінці ВА немає рентгенконтрастності; легкий – легка рентгенконтрастна тінь під час серцевого циклу; помірний – щільна рентгенконтрастність, видима лише під час серцевого циклу до введення контрасту; тяжкий кальциноз візуалізується вздовж обох боків судини, видимий навіть без руху серця [18]. Разом із тим, ангіографія обмежена щодо візуалізації кількома факторами, оскільки має нижчу роздільну здатність (майже 300 мкм) порівняно з

іншими методами досліджень, показує лише площинне, двовимірне зображення контура ВА, не дає інформації про гемодинамічну значущість стенозу та склад бляшки, а також є оператор-залежним методом. Зауважимо, що ангіографія має високу специфічність (майже 89 %), але низьку чутливість (близько 50 %) щодо візуалізації кальцинованих уражень ВА. За допомогою цієї методики не можна визначити розподіл кальцію, глибину його залягання у стінці артерії та оцінити його кількісно. Наведені чинники зумовлюють недостатню точність оцінювання кальцинозу, і це може негативно вплинути на результати ЧКВ.

В 1971 році G. Hounsfield (Велика Британія) та A. Cormack (Південно-Африканська Республіка) запропонували метод комп'ютерної томографії для реконструкції поперечного перерізу зображення тіла за допомогою багатокутного випромінювання. Метод ґрунтується на вимірюванні та складному комп'ютерному опрацюванні різниці ослаблення рентгенівського випромінювання різними за щільністю тканинами тіла людини. За цю розробку вчені були нагороджені Нобелівською премією 1979 року [19]. Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) є ефективнішою методикою порівняно з ангіографією, визначає наявність кальцію в атеросклеротичній бляшці перед виконанням інвазивної коронарографії. Вона є основним та єдиним неінвазивним інструментом для виявлення кальцинованих уражень ВА.

Обрахунок кальцієвого індексу за методикою Агатстона є золотим стандартом кількісного оцінювання вираженості коронарного атеросклерозу під час нативної МСКТ і не потребує використання контрасту. Ця технологія ґрунтується на визначенні коефіцієнта поглинання рентгенівського проміння та площі кальцинатів, результат наводять в одиницях кальцієвого індексу. Це підсумкове визначення усіх виявлених ділянок кальцинозу у ВА, що враховує загальну кальциновану площу ВА та максимальну щільність ділянок кальцифікації за піковою щільністю зони кальцинозу, більшою за 130 одиниць Гаунсфілда (HU). Стандартна інтерпретація за шкалою коронарного індексу: 0 ОД – немає ураження; 1–99 ОД – незначне; 100–399 ОД – помірне;  $\geq 400$  ОД – виражене ураження.

Високий рівень коронарного індексу є незалежним предиктором збільшення ризику виникнення тяжких серцево-судинних ускладнень у 5–7 разів порівняно з пацієнтами з низьким рівнем коронарного індексу. Рівень кальцію у ВА, визначений методом МСКТ, може бути використаний для стратифікації безсимптомних пацієнтів на групи низького, середнього чи високого ризику майбутніх подій [20].

Другий етап виконання МСКТ – дослідження з контрастним підсиленням, що надає інформацію, подібну до внутрішньосудинної візуалізації, але з дещо нижчою просторовою роздільною здатністю. Головне завдання цього етапу – виявлення стенотично-оклюзійних уражень ВА та визначення ступеня стенозування просвіту ВА. Наголосимо на складності визначення цього показника у кальцинованих бляшках через наявність артефактів на зображенні, що створює кальцій у стінці ВА, оскільки він має високий ступінь ослаблення рентгенівських променів. Тому кальцинована бляшка,

як і імплантований у ВА стент, здається більшою за розмірами та затемнює прилеглий просвіт коронарної артерії, погіршуючи візуалізацію. Через це коронарний кальциноз тяжкого ступеня нині вважають головним обмежувальним фактором визначення точного рівня стенозу ВА та завищує цей показник.

Наявність щільних кальцинованих бляшок у ВА – головна причина хибнопозитивних результатів через завищений ступінь стенозу, що збільшує кількість діагностичних процедур МСКТ і коронароангіографії. Нативна МСКТ (радіаційне опромінення майже 1,3 мЗв) перед введенням контрасту може допомогти у визначенні доцільності наступної КТ-коронарографії у пацієнтів із тяжким кальцинозом ВА [21].

Методика МСКТ має певні обмеження, пов'язані з наявністю у пацієнта тахікардії понад 65 ударів за хвилину, серцевих аритмій або рухових артефактів, асоційованих з актом дихання, коли за певних причин людина не може затримати дихання на час сканування грудної клітки. Враховуючи названі можливості методу, рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо хронічних коронарних синдромів від 2019 року включають використання МСКТ-коронарографії для ідентифікації коронарного атеросклерозу у симптомних пацієнтів із рекомендацією класу I, рівень доказовості B [22].

На практиці МСКТ відіграє важливу роль саме в межах неінвазивного підходу до діагностики та передпроцедурного планування стратегії ЧКВ. Кількісне визначення кальцію, оцінювання його локалізації та розподілу у ВА, наявність, анатомічна локалізація, ступінь стенотичного ураження гілок ВА, гемодинамічна значущість стенозу за обрахунком фракційного резерву потоку (FFR), виявлення хронічних коронарних оклюзій, нестабільних бляшок і тромбоутворення забезпечують певну «дорожню карту» наступного інтервенційного втручання на ВА та можуть визначити необхідність використання методів модифікації кальцію. Так, за результатами одного з досліджень, виявлення високого вмісту кальцію у ВА під час МСКТ передбачило необхідність використання методів, спрямованих на модифікацію кальцію під час ЧКВ із чутливістю 71 % та специфічністю 97 %. Верифіковано такі критерії кальцинованих уражень: довжина  $\geq 20$  мм, бал кальцію за шкалою Агатстона  $\geq 453$  ОД, дуга кальцифікації ВА  $\geq 270^\circ$ , – що були предикторами неповного розширення стента в цій зоні, яке спричинило необхідність використовувати спеціальні пристрої для модифікації кальцію під час інтервенції, наприклад, ротаблятора [23].

Для покращення візуалізації і власне бляшок у ВА, і їхньої внутрішньої структури, зокрема кальцію, необхідне застосування спеціальних пристроїв для внутрішньосудинної візуалізації. ВСУЗД та оптична когерентна томографія (ОКТ) – основні інвазивні методи внутрішньосудинної візуалізації, які інтервенціоністи використовують під час процедури ЧКВ.

Нині роль методів інтракоронарної візуалізації складно переоцінити, оскільки вони впливають на перебіг інтервенційного втручання, керують ним, впливають на вибір та ухвалення оператором рішень, що можуть оптимізувати результати ЧКВ і покращити віддалені наслідки процедури у пацієнтів. У цьому аспекті краща

керуваність і прогнозованість оптимального результату ендovasкулярного втручання показана у дослідженні I LUMIEN I. Виміри, здійснені з допомогою ОКТ перед ЧКВ, обґрунтували доцільність іншого плану лікування, який було змінено у 55 % пацієнтів, або 57 % уражень ВА, включаючи використання іншої довжини стента (у 25 % випадків зменшено розмір, у 43 % – збільшено) та іншого діаметра стента (у 31 % хворих зменшено, у 8 % – збільшено). Крім того, використання ОКТ після ЧКВ дало змогу виявити ускладнення після процедури, як-от недостатнє розширення стента, його неправильне розташування та дисекцію інтими по краю стента. У цих пацієнтів результат ЧКВ оцінено як незадовільний. Це зумовило необхідність наступної оптимізації стентування у 25 % пацієнтів (або 27 % усіх уражень), зокрема додаткової постдилатації в стенті (81 %), встановлення нового стента (13 %) або і першого, і другого (3 %). Загалом у 66 % пацієнтів (68 % уражень) на ухвалення рішення лікарем впливали результати ОКТ до або після ЧКВ [24].

Методи внутрішньосудинної візуалізації значно чутливіші під час оцінювання вінцевого кальцинозу порівняно з ангіографією, дають змогу чітко ідентифікувати й визначити його ступінь і поширеність. Ці методи ґрунтуються на використанні катетера, на кінчику якого розміщено випромінювач ультразвукових хвиль (у ВСУЗД) або інфрачервоного світла (в ОКТ). Розміщуючи такий катетер у ділянці ураження ВА, у режимі реального часу отримують зображення судини в поперечному розрізі, а використовуючи протяжку катетера уздовж сегмента ВА, – зображення поздовжнього розрізу (можливо тільки для ОКТ; для ВСУЗД під час протягування визначають довжину ураження).

Методика ВСУЗД історично є першою процедурою для внутрішньосудинної візуалізації, описана P. G. Yock et al. наприкінці 1980-х років [25]. Нині саме цю технологію найчастіше використовують катетеризаційні лабораторії. Вона характеризується роздільною здатністю 50–150 мкм, глибоким проникненням у тканини (до 10 мм) і не потребує введення контрасту у ВА, оскільки елементи крові не заважають проходженню ультразвукових коливань від датчика до стінки судини [26].

Wang X. et al. вивчили 440 уражень ВА за допомогою рентгеноконтрастної ангіографії, ВСУЗД та ОКТ і показали, що ВСУЗД дає змогу краще виявити кальцій і є найчутливішим методом його візуалізації серед інших. Кальцій ідентифіковано за допомогою ангіографії в 40,2 % уражень, ВСУЗД – у 82,7 % уражень, ОКТ – у 76,8 % випадків. Такі розбіжності даних щодо можливостей виявлення кальцинованих бляшок рентгеноконтрастною ангіографією та методами внутрішньосудинної візуалізації пов'язані з тонкими відкладеннями кальцію, що не доступні для візуалізації під час ангіографії та, імовірно, такий легкий кальциноз ВА не впливає на якість імплантації стента під час ЧКВ. А от ангіографічно видимий кальцій, тобто товстий його шар, був чітким маркером для прогнозування недостатнього розширення стента [27].

Вплив на віддалені наслідки ЧКВ визначено у результаті порівняння імплантації елютованих стентів під контролем ВСУЗД та ангіографії у 9 рандомізованих дослідженнях із загальною вибіркою з 4724 пацієнтів. Показано, що у середньому протягом 16,7 місяця

процедури ЧКВ, які керуються ВСУЗД, порівняно з ЧКВ під ангіографічним контролем пов'язані з нижчим ризиком складних серцево-судинних подій (MACE) – 5,4 % проти 9,0 %, серцевої смерті – 0,6 % проти 1,2 %, ревааскуляризації цільової судини – 3,5 % проти 6,1 %, ревааскуляризації цільового ураження – 3,1 % проти 5,2 %, тромбозу стента – 0,5 % проти 1,1 %. Не виявили різниці між двома групами за частотою смерті від усіх причин та інфаркту міокарда [28].

Але не тільки наявність кальцію та довжина такого ураження, а навіть глибина залягання кальцію в стінці ВА важливі для планування стратегії ЧКВ. Тому кальциноз визначають як поверхневий, якщо його виявляють на межі інтими та просвіту або ближче до просвіту, і глибокий, коли він розташований на межі медіа й адвентиції або ближче до адвентиції [29]. Обидва методи внутрішньосудинної візуалізації дають змогу чітко визначити глибину залягання кальцію у стінці ВА та диференціювати поверхневий або глибокий кальциноз, що безпосередньо може вплинути і на розширення стента, і на вибір певного пристрою для модифікації бляшки під час ЧКВ. Так, поверхневий кальцій майже не перешкоджає достатньому та повному розширенню стента, на нього можна вплинути засобами для атеректомії, а глибоке залягання кальцію перешкоджатиме адекватному розширенню стента, для впливу на нього необхідні інші засоби модифікації.

На ВСУЗД кальциноз бляшки візуалізується як гіперехогенна структура у формі дуги, що є світлішою за адвентицію з характерною акустичною тінню позаду переднього краю кальцинованої ділянки – так званим глибоким акустичним затіненням, яке кальцій створює на поверхневих шарах стінки судини. Кальцій відбиває та послаблює ультразвукові коливання, що не можуть проникати крізь нього вглиб ураження, і це перешкоджає визначенню товщини кальцинозу, а його об'єм обрахувати не можливо.

У праці H. Kostamaa et al. показано: ВСУЗД точно візуалізує кальциновані ураження з високою чутливістю (до 89 %) і специфічністю (до 97 %). Втім, обмеження методики, що наведені, призводять до недооцінювання глибини кальцію на 45 % та заниження загальної площі поперечного перерізу кальцинованої бляшки на 39 % [30]. Параметри, які можна визначити кількісно за допомогою ВСУЗД, – довжина кальцинованого сегмента та розмір дуги ураження по окружності судини, виражені в міліметрах і радіальних градусах відповідно. Ступінь кальцинозу оцінюють як значний при дузі кальцію понад 180°, тяжкий – понад 270°, а також концентричний, тотальний, коли він охоплює усю судину на 360°.

На початку 1990-х років в Японії та США паралельно дві незалежні групи дослідників розробили методику ОКТ. У 1991 р. Huang et al. здійснили перше дослідження *ex vivo* двох різних тканин: перипапілярної частини сітківки та коронарної артерії [31]. Перше дослідження *in vivo* під час катетеризації серця здійснили в 2002 р. Jang I. K. et al., які показали ефективність і безпеку процедури в клінічних умовах [32].

ОКТ – метод внутрішньосудинної візуалізації з вищою роздільною здатністю (10–20 мкм), нижчим ступенем проникнення у тканини (1–2 мм) та зіставною з ВСУЗД чутливістю (95–100 %) і специфічністю

(97–100 %). Це робить методики однаково ефективними під час ЧКВ. ОКТ потребує обов'язкової ін'єкції контрастної речовини в просвіт досліджуваної ВА, оскільки елементи крові створюють перешкоду для світлових хвиль, а контраст дає змогу очистити просвіт судини.

Перше дослідження, у результаті якого показано користь від використання контролю з допомогою ОКТ під час ЧКВ, – CLI-OPCI. Встановлено, що ангіографія та ОКТ порівняно з лише ангіографічним контролем сприяли кращим клінічним результатам протягом 1 року спостереження щодо MACE (серцевої смерті – 1,2 % проти 4,5 %, серцевої смерті та ІМ – 6,6 % порівняно з 13,0 %, їх поєднання з повторною ревазуляризацією – 9,6 % проти 14,8 %). Крім того, використання ОКТ не було пов'язане з важкими ускладненнями та призвело до додаткових втручань щодо лікування у 34,7 % пацієнтів [33].

На ОКТ кальцинована бляшка виглядає як ділянка з низькою інтенсивністю сигналу та чіткими контурами у певному шарі стінки судини. На відміну від ВСУЗД, метод ОКТ характеризується меншим ослабленням когерентного світла кальцієм, тому може візуалізувати всю площу кальцинованого сегмента й дає змогу оцінити його товщину та об'єм, ще й за короткий проміжок часу. Саме тому істотною перевагою використання ОКТ для пацієнтів, яким здійснюють ревазуляризацію шляхом ЧКВ, є високоінформативне оцінювання морфології кальцію в бляшці.

Доведено, що кальциноз ВА, виявлений за допомогою внутрішньосудинних методів візуалізації, може передбачити недостатнє розширення стента під час процедури ЧКВ [34]. Недостатнє розширення стента пов'язане з кальцифікацією більше, ніж будь-яка інша морфологія ураження ВА та є причиною тромбозу стента та його рестенозу надалі [35,36]. У майже 50 % випадків визначають неповне розкриття стента при імплантації в кальциновану ділянку. Критеріями оптимального розширення стента є досягнення мінімальної площі стента (minimal stent area, MSA)  $>5,5 \text{ мм}^2$  при використанні ВСУЗД,  $>4,5 \text{ мм}^2$  при ОКТ та відносного розширення стента  $>80 \%$  (MSA, поділена на середню еталонну площу просвіту) [37].

Для прогнозування можливого недорозширення стента встановили ознаки для ідентифікації та стратифікації ступеня вираженості кальцинозу ВА методами внутрішньосудинної візуалізації. Грунтуючись на них, можна ухвалювати рішення щодо необхідності та доцільності модифікації кальцію для додаткової підготовки ураження перед імплантацією стента, що потенційно може покращити результат ЧКВ.

Оскільки ОКТ дає більше інформації про кальцій у бляшці ВА, першою розробили й почали застосовувати у клінічній практиці бальну систему оцінювання тяжкості кальцинозу на її основі. Вона дає змогу просто оцінити об'єм кальцинованих бляшок і можливий ризик недостатнього розширення стента з усіма можливими негативними наслідками за такими критеріями: максимальний кут кальцієвої дуги  $>90^\circ$ , але  $<180^\circ$  (1 бал),  $>180^\circ$  (2 бали); максимальна товщина кальцію  $>0,5 \text{ мм}$  (1 бал), довжина кальцію  $>5 \text{ мм}$  (1 бал). За даними дослідження A. Fujino et al., ураження з показником кальцію від 0 до 3 балів мали відмінне розширення стента, а ураження з показником 4 бали асоційовані з поганим

розширенням стента (96 % проти 78 %). Оцінка кальцію – незалежний предиктор недостатнього розширення стента. Автори рекомендували розглядати можливість використання методів модифікації кальцію перед стентуванням у пацієнтів з оцінкою тяжкості кальцинозу ВА за цією шкалою 3–4 бали [38].

Пізніше досліджено подібну систему обрахунку балів на основі ВСУЗД. Морфологічні характеристики кальцинозу, що пов'язані з недостатнім розширенням стента, включали поверхневий кальцієвий кут  $>270^\circ$ , якщо він довший за 5 мм, поверхневий кальцієвий кут по всій окружності судини на  $360^\circ$ , наявність кальцієвого вузлика, діаметр судини поруч з ураженням менше ніж 3,5 мм. За кожен критерій додавали 1 бал. Сума балів  $\geq 2$  спонукала оператора розглянути можливість модифікації кальцинованої бляшки під час ЧКВ, наприклад, використати пристрої для атеректомії [39].

Модифікацію бляшки перед імплантацією стента при кальцинованих ураженнях ВА вважають запорукою успішного результату ЧКВ. Головними факторами впливу на кальциновану бляшку для оптимізації процедури стентування є застосування спеціалізованих ангіографічних балонів різного типу (некомпласнські, високого тиску, різальні, літотриптичні) або пристроїв для атеректомії (ротаційної, орбітальної, лазерної), використання яких сприяє звільненню просвіту ВА від надлишку кальцинованої бляшки та перелому кальцієвого фрагмента у стінці артерії.

Товщина кальцію – ключовий прогностичний фактор перелому кальцинованої бляшки для оптимального розширення стента при тяжкому кальцинозі ВА. Так, у дослідженні T. Kubo et al. показано: мінімальна площа й індекс розширення стента значно більші в групі з кальцієвим переломом порівняно з групою без нього ( $5,02 \text{ мм}^2$  проти  $4,33 \text{ мм}^2$  та  $0,88$  проти  $0,78$  відповідно). Кальцієвий перелом асоціювався з адекватним розширенням стента та сприятливими пізніми результатами. Різниця за частотою ускладнень у групах досліджень не виявлено [40].

Maеjima N. et al. встановили порогові значення, що одержали з використанням ОКТ при ураженнях, де використовували ротаційну атеректомію, для прогнозування кальцієвих переломів: максимальний кут кальцію –  $227^\circ$ , мінімальна товщина кальцію –  $0,67 \text{ мм}$  [41]. В іншому дослідженні мінімальна товщина кальцію для прогнозування кальцієвого перелому в ураженнях, які лікували лише за допомогою балонної ангіопластики перед імплантацією стента, становила  $0,24 \text{ мм}$  із зів'язаним максимальним значенням кальцієвого кута [42]. Наголосимо, що більша кальцієва дуга та менша товщина кальцію пов'язані з утворенням кальцієвої тріщини, що є важливою передумовою оптимального розширення стента.

Порівняння різних методів підготовки кальцифікованих уражень дало змогу встановити, що у пацієнтів із тяжким кальцинозом ВА показники повторної ревазуляризації та MACE через два роки істотно не відрізнялися при використанні балонної ангіопластики порівняно з ротаційною атеректомією та наступною імплантацією DES нового покоління. Ротаційна атеректомія може бути ефективнішою за зменшенням недостатності цільової судини при довгих ураженнях, а балонна ангіопластика доцільніша при коротких [43].



Досі немає практичних рекомендацій щодо модифікації кальцію, але логічною є необхідність оптимальної підготовки уражень під час лікування значно кальцинованих уражень. Оскільки такі випадки є складними ураженнями ВА, за останніми рекомендаціями з клінічного використання інтракоронарної візуалізації під час ЧКВ, у разі тяжкого ступеня кальцинозу ВА рекомендовано здійснювати втручання під контролем методів внутрішньосудинної візуалізації [37].

Розроблено орієнтовний алгоритм процедури ЧКВ із застосуванням внутрішньосудинної візуалізації, що допоможе оператору під час оптимізації результату при вираженому кальцинозі ВА. Перед стентуванням оператору слід оцінити наявність і ступінь кальцинозу за допомогою ВСУЗД або ОСТ. Якщо катетер із датчиком не може пройти ділянку ураження, просвіт ВА слід попередньо розширити за допомогою невеликого балона або розпочати з модифікації бляшки. Після модифікації ураження візуалізацію треба повторити, щоб підтвердити перелом у кальцинованій бляшці перед імплантацією стента, оскільки ангіографічно його не виявляють. Якщо вплив на кальциноз не ефективний, оператор може використати дієвіші (агресивні) засоби модифікації кальцію, оскільки наявність кальцієвого перелому пов'язана з кращим розширенням стента. Після процедури імплантації стента слід знов скористатися внутрішньосудинною візуалізацією для виявлення можливих ускладнень процедури або підтвердження оптимального результату ЧКВ [44].

Світовий досвід використання методів внутрішньосудинної візуалізації підтверджує їхню точність, надійність, високу чутливість і специфічність під час діагностики кальцинозу ВА. ВСУЗД та ОКТ доповнюють одна одну, за ідеальних умов ці методи треба використовувати разом у катетеризаційній лабораторії для підтримки процедури ЧКВ і досягнення найкращого результату. Застосування цих технологій у практиці інтервенційного кардіолога може підвищити якість інтервенцій, піднести реваскуляризацію на вищий рівень ефективності і з погляду безпосереднього клінічного ефекту, і беручи до уваги віддалені результати процедури.

## Висновки

1. Кальциноз ВА – складна проблема для інтервенційного кардіолога під час стентування ВА, що, безперечно, ускладнює процедуру ЧКВ і потребує від фахівця не тільки теоретичних знань, але й опанування практичних навичок із застосування найрізноманітніших засобів і технік втручання.

2. Розроблено сучасні методи ідентифікації кальцинованого ураження ВА та його кількісного оцінювання. Серед них вирізняють методи внутрішньосудинної візуалізації – ВСУЗД та ОКТ, що застосовують безпосередньо в катетеризаційній лабораторії під час ЧКВ. Ці методи надають найширші та найсучасніші можливості для визначення морфологічного субстрату ураженої ділянки ВА і дають змогу інтервенціоністу планувати ЧКВ та коригувати виконання процедури на різних етапах в режимі реального часу. Використання методів внутрішньокоронарної візуалізації сприяє покращенню результатів ЧКВ.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи значну поширеність тяжкого кальцинозу ВА серед осіб похилого віку та його негативний вплив на ризики тяжких серцево-судинних подій після ЧКВ у хворих на ІХС, необхідні подальші дослідження для визначення критеріїв стратифікації пацієнтів, яким доцільна реваскуляризація, для оптимізації діагностичної та лікувальної стратегій ЧКВ та пошуку нових шляхів лікування вінцевого кальцинозу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.10.2024

Після доопрацювання / Revised: 09.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 18.12.2024

## Відомості про авторів:

Губка В. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6912-8577

Вайло Ю. М., асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3132-1352

Матерухін А. М., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2856-6703

Макаренков А. Л., лікар-хірург відділення інтервенційної кардіології та рентгенангіографії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2132-3776

## Information about the authors:

Hubka V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Vailo Yu. M., MD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Materukhin A. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Makarenkov A. L., MD, Surgeon, Department of Interventional Cardiology and Angiography, Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Ukraine.

## References

- Copeland-Halperin RS, Baber U, Aquino M, Rajamanickam A, Roy S, Hasan C, et al. Prevalence, correlates, and impact of coronary calcification on adverse events following PCI with newer-generation DES: Findings from a large multiethnic registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(5):859-866. doi: 10.1002/ccd.27204
- Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, Goff DC Jr, Polak JF, Lima J, et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(4):364-74. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.055
- Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs DR Jr, Shahar E, Detrano R, Folsom AR, MESA Study Investigators. Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(5):1018-26. doi: 10.1016/j.jacc.2006.04.089
- Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN, Detrano RC, Eisenberg H, Goel M, et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. *Am Heart J.* 1994;127(2):422-30. doi: 10.1016/0002-8703(94)90133-3
- Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852-66. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721

6. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(5):582-93. doi: [10.1016/j.jcmg.2017.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.03.005)
7. Goodman WG, London G, Amann K, Block GA, Giachelli C, Hruska KA, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(3):572-9. doi: [10.1053/j.ajkd.2003.12.005](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.12.005)
8. Ferencik M, Blankstein R, Nasir K. Unravelling the coronary artery calcium paradox: benefits of plaques of stone. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1305-6. doi: [10.1093/ehjci/jez043](https://doi.org/10.1093/ehjci/jez043)
9. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA*. 2014;311(3):271-8. doi: [10.1001/jama.2013.282535](https://doi.org/10.1001/jama.2013.282535). Erratum in: *JAMA*. 2015;313(13):1374. doi: [10.1001/jama.2014.16845](https://doi.org/10.1001/jama.2014.16845)
10. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atherosclerosis progression and regression. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1273-82. doi: [10.1016/j.jacc.2015.01.036](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.036)
11. Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, et al. Treatment of calcified coronary lesions with Palmaz-Schatz stents. An intravascular ultrasound study. *Eur Heart J*. 1998;19(8):1224-31. doi: [10.1053/ehj.1998.1028](https://doi.org/10.1053/ehj.1998.1028)
12. Sharma SK, Tomey MI, Teirstein PS, Kini AS, Reitman AB, Lee AC, et al. North American Expert Review of Rotational Atherectomy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(5):e007448. doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007448](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007448)
13. Généreux P, Madhavan MV, Mintz GS, Maehara A, Palmerini T, Lasalle L, et al. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1845-54. doi: [10.1016/j.jacc.2014.01.034](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.034)
14. Shioda N, Kozuma K, Aoki J, Awata M, Nanasato M, Tanabe K, et al. The impact of coronary calcification on angiographic and 3-year clinical outcomes of everolimus-eluting stents: results of a XIENCE V/PROMUS post-marketing surveillance study. *Cardiovasc Interv Ther*. 2018;33(4):313-20. doi: [10.1007/s12928-017-0484-7](https://doi.org/10.1007/s12928-017-0484-7)
15. Kawashima H, Serruys PW, Hara H, Ono M, Gao C, Wang R, et al. 10-Year All-Cause Mortality Following Percutaneous or Surgical Revascularization in Patients With Heavy Calcification. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(2):193-204. doi: [10.1016/j.jcin.2021.10.026](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.10.026)
16. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technique. *Radiology*. 1967;89(5):815-24. doi: [10.1148/89.5.815](https://doi.org/10.1148/89.5.815)
17. Lee MS, Yang T, Lasala J, Cox D. Impact of coronary artery calcification in percutaneous coronary intervention with paclitaxel-eluting stents: Two-year clinical outcomes of paclitaxel-eluting stents in patients from the ARRIVE program. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88(6):891-7. doi: [10.1002/ccd.26395](https://doi.org/10.1002/ccd.26395)
18. Barbato E, Gallinoro E, Abdel-Wahab M, Andreini D, Carrié D, Di Mario C, et al. Management strategies for heavily calcified coronary stenoses: an EAPCI clinical consensus statement in collaboration with the EURO4C-PCR group. *Eur Heart J*. 2023;44(41):4340-56. doi: [10.1093/eurheartj/ehad342](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad342)
19. Hurlock GS, Higashino H, Mochizuki T. History of cardiac computed tomography: single to 320-detector row multislice computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25 Suppl 1:31-42. doi: [10.1007/s10554-008-9408-z](https://doi.org/10.1007/s10554-008-9408-z)
20. Kolesnyk MY. [The role of coronary artery calcium estimation in the primary prevention strategy for cardiovascular diseases]. *Zaporozhye medical journal*. 2023;25(5):447-54. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2023.5.285583](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.285583)
21. Hoffmann U, Ferencik M, Cury RC, Pena AJ. Coronary CT angiography. *J Nucl Med*. 2006;47(5):797-806. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/47/5/797.long>
22. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425). Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4242. doi: [10.1093/eurheartj/ehz825](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz825)
23. Sekimoto T, Akutsu Y, Hamazaki Y, Sakai K, Kosaki R, Yokota H, et al. Regional calcified plaque score evaluated by multidetector computed tomography for predicting the addition of rotational atherectomy during percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(3):221-8. doi: [10.1016/j.jcct.2016.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jcct.2016.01.004)
24. Wijns W, Shite J, Jones MR, Lee SW, Price MJ, Fabbicchi F, et al. Optical coherence tomography imaging during percutaneous coronary intervention impacts physician decision-making: ILUMIEN I study. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3346-55. doi: [10.1093/eurheartj/ehv367](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv367)
25. Yock PG, Linker DT, Angelsen BA. Two-dimensional intravascular ultrasound: technical development and initial clinical experience. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2(4):296-304. doi: [10.1016/s0894-7317\(89\)80090-2](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(89)80090-2)
26. Hoang V, Grounds J, Pham D, Virani S, Hamzeh I, Qureshi AM, et al. The Role of Intracoronary Plaque Imaging with Intravascular Ultrasound, Optical Coherence Tomography, and Near-Infrared Spectroscopy in Patients with Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(9):57. doi: [10.1007/s11883-016-0607-0](https://doi.org/10.1007/s11883-016-0607-0)
27. Wang X, Matsumura M, Mintz GS, Lee T, Zhang W, Cao Y, et al. In Vivo Calcium Detection by Comparing Optical Coherence Tomography, Intravascular Ultrasound, and Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):869-79. doi: [10.1016/j.jcmg.2017.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.05.014)
28. Gao XF, Wang ZM, Wang F, Gu Y, Ge Z, Kong XQ, et al. Intravascular ultrasound guidance reduces cardiac death and coronary revascularization in patients undergoing drug-eluting stent implantation: results from a meta-analysis of 9 randomized trials and 4724 patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(2):239-47. doi: [10.1007/s10554-019-01555-3](https://doi.org/10.1007/s10554-019-01555-3)
29. Cialdella P, Sergi SC, Zimbardo G, Donahue M, Talarico GP, Lombardi d'Aquino UM, et al. Calcified coronary lesions. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl C):C68-73. doi: [10.1093/eurheartjsupp/suad009](https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad009)
30. Kostamäa H, Donovan J, Kasaoka S, Tobis J, Fitzpatrick L. Calcified plaque cross-sectional area in human arteries: correlation between intravascular ultrasound and undecalcified histology. *Am Heart J*. 1999;137(3):482-8. doi: [10.1016/s0002-8703\(99\)70496-5](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70496-5)
31. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81. doi: [10.1126/science.1957169](https://doi.org/10.1126/science.1957169)
32. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, Park SJ, Park SW, Seung KB, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):604-9. doi: [10.1016/s0735-1097\(01\)01799-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01799-5)
33. Prati F, Di Vito L, Biondi-Zoccai G, Occhipinti M, La Manna A, Tamburino C, et al. Angiography alone versus angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: the Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CLI-OPCI) study. *EuroIntervention*. 2012;8(7):823-9. doi: [10.4244/EIJV8I7A125](https://doi.org/10.4244/EIJV8I7A125)
34. Kobayashi Y, Okura H, Kume T, Yamada R, Kobayashi Y, Fukuhara K, et al. Impact of target lesion coronary calcification on stent expansion. *Circ J*. 2014;78(9):2209-14. doi: [10.1253/circj.cj-14-0108](https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0108)
35. Vavuranakis M, Toutouzas K, Stefanadis C, Christou C, Markou D, Toutouzas P. Stent deployment in calcified lesions: can we overcome calcific restraint with high-pressure balloon inflations? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;52(2):164-72. doi: [10.1002/1522-726x\(200102\)52:2<164::aid-ccd1041>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1522-726x(200102)52:2<164::aid-ccd1041>3.0.co;2-s)
36. Song L, Mintz GS, Yin D, Yamamoto MH, Chin CY, Matsumura M, et al. Characteristics of early versus late in-stent restenosis in second-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography study. *EuroIntervention*. 2017;13(3):294-302. doi: [10.4244/EIJ-D-16-00787](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00787)
37. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, Onuma Y, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3281-300. doi: [10.1093/eurheartj/ehy285](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy285). Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(3):308. doi: [10.1093/eurheartj/ehy460](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy460)
38. Fujino A, Mintz GS, Matsumura M, Lee T, Kim SY, Hoshino M, et al. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. *EuroIntervention*. 2018;13(18):e2182-e2189. doi: [10.4244/EIJ-D-17-00962](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00962)
39. Kang SJ. Intravascular Ultrasound-Derived Criteria for Optimal Stent Expansion and Preprocedural Prediction of Stent Underexpansion. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14(10):e011374. doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011374](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011374)
40. Kubo T, Shimamura K, Ino Y, Yamaguchi T, Matsuo Y, Shiono Y, et al. Superficial Calcium Fracture After PCI as Assessed by OCT. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(10):1228-9. doi: [10.1016/j.jcmg.2014.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.11.012)
41. Maejima N, Hibi K, Saka K, Akiyama E, Konishi M, Endo M, et al. Relationship Between Thickness of Calcium on Optical Coherence Tomography and Crack Formation After Balloon Dilatation in Calcified Plaque Requiring Rotational Atherectomy. *Circ J*. 2016;80(6):1413-9. doi: [10.1253/circj.CJ-15-1059](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1059)
42. Fujino A, Mintz GS, Lee T, Hoshino M, Usui E, Kanaji Y, et al. Predictors of Calcium Fracture Derived From Balloon Angioplasty and its Effect on Stent Expansion Assessed by Optical Coherence Tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(10):1015-7. doi: [10.1016/j.jcin.2018.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.02.004)
43. Allali A, Richardt G, Toelg R, Elbasha K, Sulimov DS, Kasrati A, et al. High-speed rotational atherectomy versus modified balloons for plaque preparation of severely calcified coronary lesions: two-year outcomes of the randomised PREPARE-CALC trial. *EuroIntervention*. 2023;18(16):e1365-e1367. doi: [10.4244/EIJ-D-22-00677](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00677)
44. Mintz GS, Matsumura M, Ali Z, Maehara A. Clinical Utility of Intravascular Imaging: Past, Present, and Future. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(10):1799-20. doi: [10.1016/j.jcmg.2022.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.04.026)

# Роль антикоагулянтів у лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією

I. М. Фуштей<sup>id</sup>A,F, В. О. Мочоний<sup>id</sup>B,C,D,E, О. В. Соловійов<sup>id</sup>\*B,C,D,E

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Огляд присвячено ролі антикоагулянтів у лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією. Значний інтерес дослідників до визначення ролі антикоагулянтів, зокрема гепарину, у пацієнтів із гострою хворобою COVID-19 пов'язаний із позитивним впливом цих препаратів на перебіг захворювання. Нефракціонований гепарин і низькомолекулярний гепарин добре відомі за антикоагулянтною дією, але їхні плейотропні ефекти дещо відрізняються. Хоча стандартна фармакологічна тромбoproфілактика й рекомендована госпіталізованим пацієнтам, дискусійним залишається питання щодо інтенсивності застосування та дозування антикоагулянтів у тяжкохворих пацієнтів із пневмонією, що поєднана з COVID-19.

**Мета роботи** – визначити роль антикоагулянтів у лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією.

**Матеріали і методи.** За результатами пошуку оригінальних статей у наукометричних базах PubMed, Web of Science, Scopus здійснили ретроспективний аналіз відомостей наукової літератури, що вийшла друком у 2020–2024 рр. Під час опрацювання результатів пошуку обирали релевантні літературні джерела з порушеної проблеми. Після огляду анотацій статей та ознайомлення з повнотекстовими версіями обрали 41 публікацію.

**Результати.** Патогенез коагулопатії, що пов'язана з COVID-19, складний. Він включає активацію макрофагів, виникнення «цитокинового шторму», активацію тромбоцитів й ендотеліальних клітин, що зрештою призводить до включення внутрішніх і зовнішніх шляхів коагуляції. Встановлено підвищений ризик тромбоемболії, що пов'язана з COVID-19, а профілактична антикоагуляція покращує результати лікування та прогноз у госпіталізованих пацієнтів. Проблемним залишається питання про те, чим і як починати антикоагулянтну терапію. Коли клініцист призначає антикоагулянт, він не тільки має брати до уваги біохімічні коагуляційні параметри (як-от підвищені рівні D-димеру й фібриногену, низький рівень антитромбіну), які є ціллю для лікування антикоагулянтами, але й враховувати ризики кровотечі (значні кровотечі виникають у 2,3 % усіх пацієнтів, навіть у разі застосування стандартних доз для тромбoproфілактики). Застосування таких антикоагулянтів, як гепарин і антагоністи вітаміну К у пацієнтів із COVID-19 є складним питанням, вирішення якого залежить від дотримання балансу терапевтичної користі та уникнення потенційних ризиків. Отже, тромбoproфілактика є незамінною у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19.

**Висновки.** Антикоагулянтна терапія є невід'ємним компонентом лікування хворих на негоспітальну пневмонію, що поєднана з коронавірусною інфекцією, та призначена для тромбoproфілактики. Гепарин може мати високий терапевтичний потенціал у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією, під час його призначення необхідно враховувати ризик виникнення кровотечі. Еноксапарин – більш безпечний антикоагулянт порівняно з гепарином, однак він може бути недостатньо ефективним у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією.

**Ключові слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, негоспітальна пневмонія, антикоагулянт, нефракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин.

Запорізький медичний журнал. 2025. Т. 27, № 1(148). С. 95-100

\*E-mail: soloviov.ov@gmail.com

## The role of anticoagulants in the treatment of community-acquired pneumonia in patients combined with coronavirus infection

I. M. Fushtei, V. O. Mochonyi, O. V. Soloviov

The review article focuses on the role of anticoagulants in the treatment of community-acquired pneumonia in patients combined with coronavirus infection. Considerable research interest in determining the role of anticoagulants, especially heparin, in COVID-19 patients is related to their positive effect on the disease course. Apart from well-known anticoagulant effects of unfractionated and low-molecular-weight heparins, they possess excellent pleiotropic properties. Although recommended, standard pharmacological thromboprophyllaxis for hospitalized patients is debatable as there is still an issue regarding regimens and dosage in critically ill patients with pneumonia combined with COVID-19.

**Aim.** To define the role of anticoagulants in the treatment of community-acquired pneumonia in patients combined with coronavirus infection.

**Materials and methods.** Scientometric databases (PubMed, Web of Science and Scopus) were searched to retrospectively analyze literary sources focused on the specified issue selecting the most relevant ones for the period 2020–2024. Following evaluation of abstracts and full texts, 41 sources were retrieved.

**Results.** The pathogenesis of coagulopathy associated with COVID-19 is complex. It involves macrophage activation, the onset of “cytokine storm”, increased platelet adhesion and endothelial dysfunction, ultimately activating the intrinsic and extrinsic coagulation pathways. There is an increased risk of thromboembolism associated with COVID-19, and prophylactic anticoagulation improves outcomes in hospitalized patients. The problem for physicians is to decide which anticoagulant and how to start anticoagulation. Anticoagulant selection should take into consideration not only biochemical and coagulation parameters, such as elevated D-dimer,

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, anticoagulant, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin.

Zaporozhye Medical Journal. 2025;27(1):95-100

fibrinogen, and low antithrombin, which are the targets of this therapy. It is also extremely important to take into account bleeding risks, as massive bleeding can occur in 2.3 % of all patients, even when using standard doses for thromboprophylaxis. The use of anticoagulants such as heparin and vitamin K antagonists in COVID-19 patients is a challenging issue that depends on the balance between therapeutic benefit and potential risk avoidance. Therefore, thromboprophylaxis is indispensable for hospitalized patients with COVID-19.

**Conclusions.** Thus, the literature analysis has shown anticoagulant therapy as an integral component in the treatment of community-acquired pneumonia in patients combined with coronavirus infection for thromboprophylaxis. Heparin has been found to have a high therapeutic potential in patients with community-acquired pneumonia combined with coronavirus infection, but the bleeding risk should be weighed up. Enoxaparin is proved to be a safer anticoagulant option compared to heparin, but it may be not sufficiently effective in patients with community-acquired pneumonia combined with coronavirus infection.

На початку грудня 2019 року в місті Ухані, столиці провінції Хубей (Китай), зафіксовано перші випадки пневмонії невідомого походження. Збудник ідентифіковано як новий бетакоронавірус, нині визначений як тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2, SARS-CoV-2), оскільки він має філогенетичну подібність до SARS-CoV. Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила коронавірусну хворобу 2019 (COVID-19) надзвичайною ситуацією у сфері охорони здоров'я, що має міжнародне значення [1,2].

Швидке поширення COVID-19 у світі мало істотний негативний вплив на здоров'я населення й економіку. Пацієнти, у яких розвивається пневмонія, зазвичай потребують госпіталізації до лікарні для респіраторної підтримки. Спочатку вважали, що COVID-19 – передусім респіраторна інфекція, однак виявилось, що це поліорганне ураження. Госпіталізовані пацієнти з тяжкою пневмонією, що спричинена інфекцією SARS-CoV-2, мають високий рівень тромботичних ускладнень, зокрема тромбоемболії легеневої артерії [3,4].

Патогенез коагулопатії, яка пов'язана з COVID-19, складний. Він включає активацію макрофагів, виникнення «цитокінового шторму», активацію тромбоцитів та ендотеліальних клітин, що зрештою призводить до включення внутрішніх і зовнішніх шляхів коагуляції. Визначено підвищений ризик тромбоемболії, що пов'язана з COVID-19, а профілактична антикоагуляція покращує результати лікування у госпіталізованих пацієнтів. Отже, тромбoproфілактика є незамінною для хворих, які госпіталізовані з COVID-19.

Інтерес дослідників до визначення ролі антикоагулянтів, зокрема гепарину, у пацієнтів із гострою хворобою COVID-19 пов'язаний із позитивним впливом цих препаратів на перебіг захворювання. Нефракціонований гепарин (НФГ) і низькомолекулярний гепарин (НМГ) добре відомі за антикоагулянтною дією, але їхні плейотропні ефекти відрізняються. Хоча стандартна фармакологічна тромбoproфілактика й рекомендована госпіталізованим пацієнтам, дискусійним залишається питання щодо інтенсивності застосування та дозування антикоагулянтів у тяжкохворих пацієнтів із пневмонією, що поєднана з COVID-19 [5,6].

## Мета роботи

Визначити роль антикоагулянтів у лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією.

## Матеріали і методи дослідження

За результатами пошуку оригінальних статей у наукометричних базах PubMed, Web of Science, Scopus здійснили ретроспективний аналіз відомостей наукової літератури, що вийшла друком у 2020–2024 рр. Під час пошуку інформації щодо ролі антикоагулянтів у лікуванні хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією, застосували ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, anticoagulant, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin. Під час опрацювання результатів пошуку обирали релевантні літературні джерела з порушеної проблеми. Після огляду анотацій статей та ознайомлення з повнотекстовими версіями обрали 41 публікацію. Здійснили аналіз даних, які наведені в цих оригінальних статтях, щодо застосування антикоагулянтів під час лікування хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією.

## Результати

Первинні дані щодо використання антикоагулянтів при COVID-19 надійшли з Китаю в березні 2020 року, де здійснили дослідження за участю 449 пацієнтів, з них 99 осіб отримували антикоагулянт протягом щонайменше 7 днів. Автори дійшли висновку, що не всім пацієнтам із тяжким перебігом COVID-19 доцільне призначення гепарину (нефракціонованого або низькомолекулярного) [7]. У липні 2020 року здійснили ретроспективний аналіз пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих до закладу охорони здоров'я Нью-Йорка. До цього дослідження залучено майже 2700 хворих на COVID-19. Хоча точна причина призначення антикоагулянтів цим пацієнтам незрозуміла, у результаті багатофакторного аналізу дослідження показано вищу виживаність госпіталізованих, які отримали повну дозу антикоагулянтів, порівняно з тими, хто їх не одержував. Незважаючи на те, що дослідження враховувало попереднє приймання антикоагулянтів до госпіталізації (з інших причин), воно мало кілька обмежень [8]. Ці відомості порушили важливе питання щодо доцільності використання повної дози антикоагулянтів.

Тромбоз – важливий патологічний механізм COVID-19. Зважаючи на ці дані, група вчених D. White et al. мали на меті переглянути клінічні та лабораторні докази стійкості до гепарину в пацієнтів із COVID-19. Дійшли висновку, що виникнення тромбоемболічних подій, незважаючи на профілактичну антикоагулянтну терапію стандартними дозами, а також збільшення резистентності до гепарину свідчать про необхідність ви-



користання профілактичної антикоагуляції в підвищених дозах для окремих пацієнтів із COVID-19 [9].

Перші рандомізовані контрольовані дані одержано з відкритого дослідження, яке здійснили у Бразилії. Під час лікування пацієнтів із COVID-19 для антикоагуляції використовували терапевтичні дози ривароксабану або еноксапарину. У дослідженні брали участь госпіталізовані пацієнти з підвищеним рівнем D-димеру, і щонайменше третина пацієнтів в обох групах мали тяжке захворювання. У результаті аналізу даних автори не виявили статистичних відмінностей за первинним комплексним наслідком хвороби, включаючи смертність і тривалість госпіталізації [10].

Під час дослідження INSPIRATION (The Intermediate- vs. Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Critically-ill Patients With COVID-19) вивчали роль тромбoproфілактики середньої дози порівняно зі стандартною дозою у 562 хворих із тяжким перебігом COVID-19. Не зафіксовано відмінностей за сукупним наслідком венозного або артеріального тромбозу, рівнями 30-денної смертності. У групі проміжного дозування виявили статистично значущу тромбоцитопенію, але без підвищеного ризику великої кровотечі [11].

У дослідженні, яке здійснили D. Kumar et al., усі хворі на SARS-CoV-2 з середньою тяжкістю перебігу одержували антикоагулянт – 15 мг ривароксабану або 60 мг еноксапарину, враховуючи підвищений ризик розвитку коагулопатії та прогресування захворювання. Згідно з результатами дослідження, ривароксабан мав кращі показники порівняно з профілактичним еноксапарином щодо запобігання тромботичним подіям, а також асоційований із меншою кровотечею в пацієнтів із легким та помірним перебігом інфекції COVID-19 [12].

До метааналізу, котрий здійснили L. Ortega-Paz et al., залучено понад 5000 пацієнтів. Автори встановили, що профілактична антикоагуляція у підвищених дозах (проміжна або терапевтична) не зменшує загальну смертність порівняно зі стандартною дозою профілактичної антикоагуляції (17,8 % проти 18,6 %; відносний ризик (RR) 0,96, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,78–1,18). Профілактична антикоагуляція з підвищенням дози знизила частоту тромботичних ускладнень (2,5 % проти 4,7 %; RR 0,55, 95 % ДІ 0,41–0,74), але збільшила ризик великої кровотечі (2,4 % проти 1,4 %; 95 % ДІ 1,15–2,60). Цікавий висновок метааналізу полягав у тому, що середній час до рандомізації становив 10 днів, що, на думку авторів, може бути запіздно, аби отримати користь від неантикоагулянтних властивостей гепарину [13].

Інший метааналіз обсерваційних досліджень здійснили R. Parisi et al. Автори проаналізували дані 25 719 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, встановили: застосування антикоагулянтів пов'язане зі зменшенням ризику внутрішньолікарняної смертності (відносний ризик 0,50, 95 % ДІ 0,40–0,62), але терапевтична антикоагуляція підвищувала ризик кровотечі (RR 2,53, 95 % ДІ 1,60–4,00). Обидва режими застосування антикоагулянтів (терапевтичний і профілактичний) сприяли зменшенню госпітальної смертності від усіх причин порівняно пацієнтами, котрим антикоагулянти не призначали. Автори дійшли висновку, що використання антикоагулянтів знизило смертність від усіх причин у пацієнтів із COVID-19 під час госпіталізації. Оскільки у

разі призначення терапевтичних доз антикоагулянтів підвищується ризик кровотеч, призначення профілактичних доз, імовірно, доцільніше пацієнтам із COVID-19 у некритичному стані [14].

У рандомізованих контрольованих дослідженнях, під час яких оцінювали безпеку й ефективність профілактичної антикоагуляції при збільшенні дози порівняно зі стандартною, встановили суперечливі результати. Виявлені відмінності результатів викликають науковий інтерес і свідчать, що, імовірно, антикоагулянти можуть мати переваги лише в початковому періоді захворювання. Саме цим автори пояснили різницю результатів. Крім того, обстежені хворі, у яких виникає тяжке захворювання, можуть мати генетичні відмінності, що роблять терапевтичні дози гепарину менш корисними. Окремі з цих досліджень мають обмеження, зокрема ризик упередженості, зважаючи на відкритий дизайн; понад 70 % пацієнтів виключено за чіткими критеріями, що відрізнялися у трьох дослідних платформах, і це не дало змоги узагальнити результати [15,16,17].

Роль антикоагулянтів також досліджували для пацієнтів, які перебували на амбулаторному лікуванні, враховуючи ризик виникнення тромбозу. У дослідженні ACTIV 4B порівнювали антитромботичні препарати й антикоагулянти в пацієнтів із симптомами COVID-19 в амбулаторних умовах. Учасників дослідження поділили на чотири групи залежно від терапії: низькі дози аспірину, 2,5 мг апіксабану, 5 мг апіксабану та плацебо. В усіх групах встановили зіставні первинні результати: сукупність смертності від усіх причин, симптоматичної венозної або артеріальної тромбоемболії та госпіталізації через легеневої та серцево-судинної події, включаючи інфаркт міокарда та інсульт [18].

Враховуючи факти макро- та мікротромбозів у хворих на COVID-19, вивчали доцільність середньодозової тромбoproфілактики. Хоча поки що це не підтверджено доказово, чимало медичних установ розробили локальні протоколи щодо тромбoproфілактики на підставі визначення рівнів D-димеру [19].

Проблемним залишається питання про те, чим і як починати антикоагулянтну терапію. Коли клініцист призначає антикоагулянт, він не тільки має брати до уваги біохімічні коагуляційні параметри (як-от підвищені рівні D-димеру й фібриногену, низький рівень антитромбіну), які є ціллю для лікування антикоагулянтами, але й враховувати ризики кровотечі (значні кровотечі виникають у 2,3 % усіх пацієнтів, навіть у разі застосування стандартних доз для тромбoproфілактики). Застосування таких антикоагулянтів, як гепарин і антагоністи вітаміну К у пацієнтів із COVID-19 є складним питанням, вирішення якого залежить від дотримання балансу терапевтичної користі та уникнення потенційних ризиків [20,21].

Стандартним підходом до профілактичної антикоагулянтної терапії в пацієнтів із COVID-19 нині є призначення низькомолекулярного гепарину (НМГ) або нефракціонованого гепарину (НФГ). Зазвичай дозування НМГ визначають за масою тіла пацієнта, а дозування НФГ – за даними моніторингу рівня активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Така стратегія забезпечує призначення відповідної антикоагулянтної терапії пацієнтам при мінімізації ризику розвитку побічних ефектів [22,23].

**Застосування гепарину у хворих на COVID-19.** Гепарин зменшує перешкоди кровотоку шляхом пригнічення утворення тромбіну. У праці С. Conzelmann et al. встановлено, що гепарин має протизапальні та противірусні властивості. Він виявляє свої протизапальні властивості шляхом зв'язування й інгібування хемокінів, цитокінів, комплементу, факторів росту та ангіогенних факторів. Крім того, гепарин запобігає ендотеліальній дисфункції та пошкодженню судин шляхом зв'язування з молекулами адгезії під час запалення, а також взаємодіє зі спайковим білком SARS-CoV-2 і перешкоджає його проникненню в клітини господаря [24,25].

Тропізм вірусу не тільки залежить від його взаємодії з рецептором входу, але й модулюється іншими факторами, як-от рецепторами прикріплення, доступністю протеази й активністю шляхів, що відповідалі за інтерналізацію та передачу вірусних частинок. Чимало збудників користуються глікозаміногліканами гепарансульфату як засобом для адгезії та отримання доступу до клітин. Підтверджено критичну роль гепарансульфату. У дослідженні С. Muscroft-West et al. вивчили взаємодію між доменом зв'язування рецептора білка SARS-CoV-2 Spike S1 (SARS-CoV-2 S1 RBD) і гепарином, виявили взаємодію між доменом зв'язування рекомбінантного поверхневого рецептора та полісахаридом, що підтверджує значний потенціал перепрофілювання гепарину як противірусного засобу [26].

Гепарансульфат і гепарин мають схожі структурні характеристики: є полісахаридами, утворені повторюваними дисахаридами, ковалентно зв'язані уроновою кислотою та ацетилглюкозаміном, із змінною довжиною ланцюга та кількістю сульфатних груп. Гепарин – високосекретний полімер, його біологічні ефекти залежать і від специфічних, і від неспецифічних іонних взаємодій. Антикоагулянтна активність пов'язана з наявністю специфічної пентасахаридної послідовності. Специфічна послідовність пентасахаридів зв'язує та посилює дію антитромбіну, природного антикоагулянта, що може інгібувати кілька серинових протеаз системи згортання крові [27].

У фаховій літературі показано: гепарин має протизапальну дію, оскільки може модулювати функцію й активність медіаторів імунної відповіді після фазних протеїнів і білків комплементу. Протизапальні ефекти гепарину та його основного гепарансульфату глікозаміногліканових фрагментів можна класифікувати як два спільні механізми: по-перше, послаблення запалення шляхом взаємодії з прозапальними медіаторами та, по-друге, запобігання адгезії та інфільтрації запальних клітин до ураженої ділянки. Використання гепарину як протизапального засобу перешкоджає ризик розвитку кровотечі, але плейотропні ефекти гепарину та його споріднених сполук можуть мати високий терапевтичний потенціал у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією [28,29].

Потенційні побічні ефекти застосування гепарину – розвиток індукованої гепарином тромбоцитопенії, крововиливів, надмірної кровотечі та розладів згортання крові у пацієнтів, яким виконано складну операцію. Разом із тим, показано, що у більшості пацієнтів із COVID-19 лікування антикоагулянтами покращує виживаність, сприяє зниженню частоти тромбоемболічних ускладнень [30].

RAPID (The Therapeutic Anticoagulation versus Standard Care as a Rapid Response to the COVID-19 Pandemic) – адаптивне багатоцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження за участю 465 пацієнтів із COVID-19 і підвищеним рівнем D-димеру; хворі госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії. Дослідження мало на меті визначити, чи є терапевтичний гепарин кращим за профілактичний у пацієнтів із помірним перебігом COVID-19 і підвищеним рівнем D-димеру, які госпіталізовані в лікарняні палати, щодо зменшення комбінованої госпіталізації до відділень інтенсивної терапії, штучної вентиляції легень або смерті. Хоча первинні комбіновані наслідки не відрізнялися, встановлено, що смертність від усіх причин істотно нижча в групі терапевтичного гепарину (1,8 % проти 7,6 %, ВШ 0,22, 95 % ДІ 0,07–0,65;  $p = 0,006$ ). У групі терапевтичного гепарину не визначили збільшення частоти великих кровотеч [31].

На початку пандемії в Італії стартувало дослідження CORIST. Це велике ретроспективне, багатоцентрове й обсерваційне дослідження пацієнтів, госпіталізованих із лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2 у 34 лікарнях, здійснене з 19 лютого до 23 травня 2020 року. Дослідники встановили, що у госпіталізованих пацієнтів щоденне лікування гепарином до часу виписки пов'язане з нижчою смертністю, особливо у пацієнтів із тяжким перебігом, які мають сильну реакцію активації коагуляції [32].

**Роль еноксапарину в профілактиці тромбозів у хворих на COVID-19.** Еноксапарин – низькомолекулярний гепарин, що є гідрофільним препаратом і має непряму антикоагулянтну дію, оскільки зв'язується з антитромбіном III, утворюючи комплекс, який необоротно інактивує фактор Ха. Фактор Ха бере участь у нормальному шляху згортання шляхом розщеплення протромбіну з утворенням тромбіну, формує стабілізований зшитий фібриновий згусток [33].

Одержано клінічні дані про вплив еноксапарину на рівень ІЛ-6. Втім, встановили також, що низькомолекулярний гепарин має потенціал для зменшення запалення у пацієнтів із COVID-19. У ретроспективному когортному дослідженні, що виконали С. Shi et al., показано: використання низькомолекулярного гепарину пов'язане з вищим відсотком лімфоцитів і, найважливіше, значно нижчим рівнем ІЛ-6. Це свідчить про ключову роль НМГ у запальному процесі [34].

Під час пандемії COVID-19 в окремих рекомендаціях, як-от Американського товариства гематології, показано, що супратерапевтичні профілактичні дози еноксапарину доцільні через його антитромботичну та протизапальну дію. Дозування еноксапарину залежить від ситуації, стану пацієнта, маси тіла, функції нирок і віку. Рівень анти-Ха вважають індикатором рівня еноксапарину в крові, тому рекомендовано постійно вимірювати його, щоб перевірити, чи є призначена доза еноксапарину достатньою [35].

Препарати тривалішої дії, як-от НМГ, також призначали для антикоагулянтної терапії госпіталізованих пацієнтів. Клінічна користь НМГ може бути спричинена його здатністю пригнічувати вивільнення інтерлейкіну-6, одночасно сприяючи збільшенню продукування лімфоцитів, тим самим потенційно затримуючи імунозапальну

реакцію. Хоча є повідомлення про виникнення тромбозу, незважаючи на профілактичне використання низьких доз НМГ, доцільним є підвищення дози НМГ або емпіричним шляхом, або у відповідь на збільшення рівня D-димеру [36].

Згідно з результатами досліджень, у хворих на COVID-19 недоцільно застосовувати знижені дози еноксапарину. За даними M. S. Chakabva et al., більшість пацієнтів отримували дози, що перевищували стандартну на 77,7 %. У праці M. G. Mennuni et al. показано: 66,7 % пацієнтів одержували дози, що перевищували стандартну, і лише 33,3 % хворим призначено стандартну дозу. Це дослідження підтверджує, що застосування еноксапарину асоційоване з низькою частотою геморагічних ускладнень у хворих на COVID-19, і є доказом концепції про те, що ризик тромбозу, а не ризик кровотечі є головною проблемою [37,38].

Враховуючи наявні дані, більшість провідних рекомендацій пропонують використовувати антикоагулянт у терапевтичних дозах, насамперед гепарин (НФГ або НМГ), у некритично хворих пацієнтів із COVID-19, які мають підвищений рівень D-димеру і низький ризик кровотечі. Застосування антикоагулянтів у терапевтичних дозах слід ретельно оцінювати для кожного пацієнта з COVID-19. Необхідно враховувати їхні демографічні дані (вік, стать), основні супутні захворювання, варіант SARS-CoV-2, статус вакцинації та ризик кровотечі. Клініцисти можуть використовувати різні інструменти обрахунку балів для визначення ризику кровотечі. Необхідно постійно зважати на високий ризик виникнення будь-яких ускладнень – і тромботичних, і пов'язаних із кровотечею. Наслідки застосування антикоагулянтів у віддаленій перспективі можуть відрізнятися, що зумовлено станом і прогнозом конкретного пацієнта. Зазвичай це визначається наявністю у нього хронічних супутніх захворювань і побічними ефектами. Головна проблема, що пов'язана з призначенням такої терапії, – підвищена сприйнятливості до кровотеч; це спричиняє необхідність ретельного оцінювання й моніторингу показників у кожного окремого пацієнта [39,40].

Отже, у разі інфікування вірусом SARS-CoV-2 починається відповідь і в гемостатичній, і в імунній системі. Механізм коагулопатії, яку спричиняє вірус SARS-CoV-2, є результатом складного перебігу початкових ефектів, що зумовлюють тромбоз на мікросудинному та макросудинному рівнях. Ефективне застосування антикоагулянтів у пацієнтів із COVID-19 має потенціал для зниження ризику тромботичних ускладнень, зокрема тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії.

## Висновки

1. Антикоагулянтна терапія є невід'ємним компонентом лікування хворих на негоспітальну пневмонію, що поєднана з коронавірусною інфекцією, та призначена для тромбопрофілактики.

2. Гепарин може мати високий терапевтичний потенціал у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією, під час його призначення необхідно враховувати ризик виникнення кровотечі.

3. Еноксапарин – більш безпечний антикоагулянт порівняно з гепарином, однак він може бути недостат-

ньо ефективним у хворих на негоспітальну пневмонію, поєднану з коронавірусною інфекцією.

**Перспективи подальших досліджень.** COVID-19 залишається глобальною проблемою охорони здоров'я, хоча рівень зараження знизився завдяки поширенню вакцинації. Тромботичні ускладнення добре відомі, і роль тромбопрофілактики складно переоцінити. В останніх дослідженнях досягнуто значного прогресу, але клініцистам слід враховувати їхні обмеження, що зменшують можливість узагальнення, а також різноманітність проявів цього захворювання. Терапевтична антикоагуляція не показала переконливих переваг щодо смертності, але значно знижує частоту тромботичних ускладнень під час COVID-19. Оптимальний період для початку введення антикоагулянтів під час хвороби ще належить з'ясувати, але користь виявляють уже на ранніх стадіях перебігу. Доцільним вважаємо продовжити вивчення механізмів пошкодження ендотелію судин, а також дослідження потенційних терапевтичних варіантів, що можуть створити баланс між ризиками та перевагами лікування для кожного пацієнта.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 20.09.2024

Після доопрацювання / Revised: 10.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 18.12.2024

## Відомості про авторів:

Фуштей І. М., д-р мед. наук, професор каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0001-5629-5264

Мочоний В. О., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішніх хвороб, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-4239-9812

Соловйов О. В., канд. мед. наук, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2916-6106

## Information about the authors:

Fushtei I. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mochoniy V. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Soloviov O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice – Family Medicine, Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Bhagat S, Yadav N, Shah J, Dave H, Swaraj S, Tripathi S, et al. Novel corona virus (COVID-19) pandemic: current status and possible strat-



- egies for detection and treatment of the disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(10):1275-98. doi: [10.1080/14787210.2021.1835469](https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1835469)
3. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021;113(1):45-57. doi: [10.1007/s12185-020-03029-y](https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y)
  4. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol.* 2021;100(2):309-20. doi: [10.1007/s00277-020-04366-y](https://doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y)
  5. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;29:100639. doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100639](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639)
  6. Tritschler T, Le Gal G, Brosnahan S, Carrier M. POINT: Should Therapeutic Heparin Be Administered to Acutely Ill Hospitalized Patients With COVID-19? Yes. *Chest.* 2022;161(6):1446-8. doi: [10.1016/j.chest.2022.01.036](https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.01.036)
  7. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. doi: [10.1111/jth.14817](https://doi.org/10.1111/jth.14817)
  8. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):122-4. doi: [10.1016/j.jacc.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001)
  9. White D, MacDonald S, Bull T, Hayman M, de Monteverde-Robb R, Sapsford D, et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):287-291. doi: [10.1007/s11239-020-02145-0](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02145-0). Erratum in: *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):478. doi: [10.1007/s11239-020-02196-3](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02196-3)
  10. Lopes RD, de Barros E Silva PG, Furtado RH, Macedo AV, Bronhara B, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-63. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01203-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4)
  11. Inspiration Investigators; Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(16):1620-30. doi: [10.1001/jama.2021.4152](https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152)
  12. Kumar D, Kaimaparambil V, Chandralekha S, Lalchandani J. Oral Rivaroxaban in the Prophylaxis of COVID-19 Induced Coagulopathy. *J Assoc Physicians India.* 2022;70(2):11-12.
  13. Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, Bikieli B, et al. Safety and efficacy of different prophylactic anticoagulation dosing regimens in critically and non-critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(7):677-86. doi: [10.1093/ehjcvp/pvab070](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab070)
  14. Parisi R, Costanzo S, Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donati MB, Iacoviello L. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):372-91. doi: [10.1055/s-0041-1726034](https://doi.org/10.1055/s-0041-1726034)
  15. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802. doi: [10.1056/NEJMoa2105911](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911)
  16. Lemos AC, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020;196:359-66. doi: [10.1016/j.thromres.2020.09.026](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026)
  17. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2225-34. doi: [10.1111/jth.15450](https://doi.org/10.1111/jth.15450)
  18. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, Krishnan JA, Bledsoe JR, Kindzelski A, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(17):1703-12. doi: [10.1001/jama.2021.17272](https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272)
  19. Smith K, Krajewski KC, Krajewski MP. Practical considerations in prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(21):1739-45. doi: [10.1093/ajhp/zxaa245](https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa245)
  20. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Mottola FF, et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(3):642-8. doi: [10.1007/s11239-020-02242-0](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02242-0)
  21. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620938149. doi: [10.1177/1076029620938149](https://doi.org/10.1177/1076029620938149)
  22. Kattakola Y, Prasad R, Sharma R, Wanjari MB. High-Dose Prophylactic Anticoagulation for COVID-19 Pneumonia: A Review of Benefits and Risks. *Cureus.* 2023;15(4):e37705. doi: [10.7759/cureus.37705](https://doi.org/10.7759/cureus.37705)
  23. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-63. doi: [10.1016/j.chest.2020.05.559](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559)
  24. Conzelmann C, Müller JA, Perkhof L, Sparrer KM, Zelikin AN, Münch J, et al. Inhaled and systemic heparin as a repurposed direct antiviral drug for prevention and treatment of COVID-19. *Clin Med (Lond).* 2020;20(6):e218-e221. doi: [10.7861/clinmed.2020-0351](https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0351)
  25. Kim SY, Jin W, Sood A, Montgomery DW, Grant OC, Fuster MM, et al. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res.* 2020;181:104873. doi: [10.1016/j.antiviral.2020.104873](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104873)
  26. Mycroft-West CJ, Su D, Pagani I, Rudd TR, Elli S, Gandhi NS, et al. Heparin Inhibits Cellular Invasion by SARS-CoV-2: Structural Dependence of the Interaction of the Spike S1 Receptor-Binding Domain with Heparin. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1700-15. doi: [10.1055/s-0040-1721319](https://doi.org/10.1055/s-0040-1721319)
  27. Elli S, Stancanelli E, Wang Z, Petitou M, Liu J, Guerrini M. Degeneracy of the Antithrombin Binding Sequence in Heparin: 2-O-Sulfated Iduronic Acid Can Replace the Critical Glucuronic Acid. *Chemistry.* 2020;26(51):11814-8. doi: [10.1002/chem.202001346](https://doi.org/10.1002/chem.202001346)
  28. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astré CJ, Schmidt EP. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(2):L211-7. doi: [10.1152/ajplung.00199.2020](https://doi.org/10.1152/ajplung.00199.2020)
  29. Wang P, Chi L, Zhang Z, Zhao H, Zhang F, Linhardt RJ. Heparin: An old drug for new clinical applications. *Carbohydr Polym.* 2022;295:119818. doi: [10.1016/j.carbpol.2022.119818](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119818)
  30. Preti PS, Russo M, Caneva L, Reduzzi M, Calabretta F, Spataro C, et al. Increased prevalence of heparin induced thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Thromb Res.* 2021;203:33-5. doi: [10.1016/j.thromres.2021.04.016](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.016)
  31. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021;375:n2400. doi: [10.1136/bmj.n2400](https://doi.org/10.1136/bmj.n2400)
  32. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bonaccio M, et al. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1054-65. doi: [10.1055/a-1347-6070](https://doi.org/10.1055/a-1347-6070)
  33. Chilbert MR, Zammit K, Ahmed U, Devlin A, Radparvar S, Schuler A, et al. A systematic review of therapeutic enoxaparin dosing in obesity. *J Thromb Thrombolysis.* 2024;57(4):587-97. doi: [10.1007/s11239-024-02951-w](https://doi.org/10.1007/s11239-024-02951-w)
  34. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clin Transl Sci.* 2020;13(6):1087-95. doi: [10.1111/cts.12880](https://doi.org/10.1111/cts.12880)
  35. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaar R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv.* 2022;6(17):4915-23. doi: [10.1182/bloodadvances.2022007561](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007561)
  36. Mendes-Filho SP, de Souza Pinheiro R, Martins FS, Giroldi PJ, E Melo RH, de Oliveira EL, et al. Kinetics of IL-6, C-reactive Protein and Fibrinogen Levels in COVID-19 Outpatients Who Evolved to Hypoxemia. *Clin Pathol.* 2024;17:2632010X231222795. doi: [10.1177/2632010X231222795](https://doi.org/10.1177/2632010X231222795)
  37. Chakabva MS, Polina S, Brauner M, McGuire M, Brown Z, Akthar T, et al. Comparison of Standard Versus Intermediate Prophylaxis Dose for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *Hosp Pharm.* 2024;59(1):94-101. doi: [10.1177/00185787231194997](https://doi.org/10.1177/00185787231194997)
  38. Mennuni MG, Renda G, Grisafi L, Rognoni A, Colombo C, Lio V, et al. Clinical outcome with different doses of low-molecular-weight heparin in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(3):782-90. doi: [10.1007/s11239-021-02401-x](https://doi.org/10.1007/s11239-021-02401-x)
  39. Kattakola Y, Prasad R, Sharma R, Wanjari MB. High-dose prophylactic anticoagulation for COVID-19 pneumonia: A review of benefits and risks. *Cureus.* 2023;15(4):e37705. doi: [10.7759/cureus.37705](https://doi.org/10.7759/cureus.37705)
  40. Farkouh ME, Stone GW, Lala A, Bagiella E, Moreno PR, Nadkarni GN, et al. Anticoagulation in patients with COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(9):917-28. doi: [10.1016/j.jacc.2021.12.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.023)