



№ 8 (284) 2024

Науково-практичний журнал для лікарів та провізорів. Заснований у 1996 р.  
Виходить 10 разів на рік

**Головний редактор:** Барна О. М.**Редакційна рада**

Бабак О. Я., Базилевич А. Я., Барна О. М., Бенца Т. М., Біловол О. М., Ветютнева Н. О., Вороненко Ю. В., Гойда Н. Г., Головач І. Ю., Господарський І. Я., Дуда О. К., Жарінов О. Й., Журавльова Л. В., Заболотний Д. І., Зіменковський Б. С., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Кузнєцова С. М., Лизогуб В. Г., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадєєнко Г. Д., Фещенко Ю. І., Целуйко В. Й., Шунько Є. Є., Ягенський А. В., Алієва Е. (Азербайджан), Гіоргадзе О. Р. (Грузія), Гольдман Р. (США), Давидович Н. (Канада), Данилкова Н. (США), Зіммет П. (Австралія), Круду Д. (Молдова), Сакалош В. (Італія), Сегал П. (Ізраїль), Сливка Ю. (США), Сміт П. (США), Хертоге Т. (Бельгія), Грехем Я. (Ірландія), Чатурведи А. (Індія)

Видається за наукової підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Журнал «Ліки України» включений до міжнародних наукометричних та спеціалізованих баз даних: Index Copernicus (Польща), Google Scholar, Загальнодержавної реферативної бази даних «Україніка наукова», УРЖ «Джерело»

Журнал «Ліки України» є науковим фаховим виданням з медичних і фармацевтичних наук з 09.06.1999 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Передплатний індекс 40543

**Засновник і видавець:** ТОВ «Медікс Груп»**Свідоцтво про державну реєстрацію** КВ №20786-10586ПР від 13.06.2014 року, видане Міністерством юстиції України

Наклад 12 000 прим. Ціна договірна

Підписано до друку: 25.10.2024 р.

**Адреса редакції та видавця:** 03035, м. Київ, вул. Митрополита Василя Липківського, буд. 45. тел. (044) 246-09-60, 246-09-61  
e-mail: info@health-medix.com, www.lu-journal.com.ua

**Віддруковано** в ТОВ «Друкарня «Літера»: 04119, Київ, вул. Сім'ї Хохлових, 8-А.

© – матеріал, що публікується на правах реклами.

Відповідальність за достовірність, зміст і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, англійською).

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – Інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Передрук або інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволено лише за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело і дотриманням вимог законодавства.

**Начальник видавничого відділу:** Корост Я.**Випусковий редактор:** Мотрук Д.**Дизайн і верстка:** ТОВ «Медікс Груп»**Розповсюдження:** ТОВ «Медікс Груп»

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2024

## «MEDICINES OF UKRAINE»

№ 8 (284) 2024

Scientific and practical journal for physicians and pharmacutists. Founded in 1996

Is published 10 times a year

**Chief editor:** Barna O. M.**Editorial Council**

Babak O. J., Basilevich A. Ya., Barna O. M., Bentsa T. M., Bilovol O. M., Vetutneva N. O., Voronenko Ju. V., Hoida N. H., Golovach I. Yu., Gospodarsky I. Ya., Duda O. K., Zharinov O. Y., Zhuravliova L. V., Zabolotnyi D. I., Zimenkovskiy B. S., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Kuznetsova S. M., Lyzogub V. G., Mankovskiy B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., Feschchenko Yu. I., Tseluiko V. J., Shapovalov V. V., Shunko Je. Je., Alieva E. (Azerbaijan), Giorgadze E. R. (Georgia), Robert Goldman (USA), Davydovych N. (Canada), Danylkova N. (USA), Paul Zimmet (Australia), Crudu D. (Moldova), Sakalosh V. (Italy), Segal P. (Israel), Slyvka Y. (USA), Smith P. (USA), Hertoge T. (Belgium), Ian Graham (Ireland), Anoop Chaturvedi (India)

Is published with the scientific assistance of P.L. Shupik National University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine, O. O. Bogomolets National Medical University

The journal «Medicine of Ukraine» is included in the international scientometric and specialized databases: Index Copernicus (Poland), National referral database «Ukraine Science», URZH «Source»

«Medicine of Ukraine» journal is a scientific specialized publication of medical and pharmaceutical sciences since 09.06.1999

Is recommended by Scientific Council of P. L. Shupik University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine

Prepay index 40543

**Founder and publisher:** LLC «Medix Group»**Certificate of state registration of a legal entity** KV №20786-10586PR of 13.06.2014 given by Ministry of Justice of Ukraine

Circulation 12 000 issues. Negotiated price

Date of going to print 25.10.2024

**Editorial office and publisher address:** 03035, # 45, Metropolitan Vasyl Lipkovsky, Kyiv. Tel.: (044) 246-09-60, 246-09-61

E-mail: info@health-medix.com. www.lu-journal.com.ua

**Published in LLC«Drukarnia«Litera»** 04119, 8-A Simyi Khohlovykh str., Kyiv

© – sponsored features

Advertiser is responsible for accuracy, content, and spelling of promotional material. Articles are published in the original language (Ukrainian, English). Editorial board does not always share the opinions of the authors of articles.

① – Information for physicians and pharmacists. Is to be distributed at specialized seminars, conferences and symposia on medical subjects. May not be reproduced in any form in whole or in part, including articles, illustrations, advertisements or other materials without express written permission from the editorial board, only with reference and compliance with legislation.

**Head of the publications department:** Ya. Korost**Production editor:** D. Motruk**Design and layout:** LLC «Medix Group»**Distribution:** LLC «Medix Group»

© «Medicines of Ukraine», 2024

© LLC «MEDIX Group», 2024

# Зміст

## ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

ХРОНІЧНИЙ СТРЕС ТА ЛЕГКІ ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ КОМБІНОВАНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ С. Г. Бурчинський, М. А. Калініченко.....	5
--	---

ДІАГНОСТИЧНИЙ ПОШУК ПРИ ТРИВАЛИХ ГАРЯЧКОВИХ СТАНАХ В. С. Копча .....	10
--	----

ПІДХОДИ ДО ЗНИЖЕННЯ ТИСКУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ – ЧИ Є СУПЕРЕЧНОСТІ МІЖ НОВИМИ РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ЄТК ТА КЛІНІЧНИМ ПРОТОКОЛОМ МОЗ 2024 РОКУ? П. О. Лазарев.....	25
---	----

## ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

ПЕРВИННИЙ ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМ (СИНДРОМ КОНА) О. Г. Почепцова, О. В. Радченко, А. В. Жадан .....	28
--	----

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ.....	34
---------------------------------------	----

## ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

ОНЛАЙН НАВЧАЛЬНИЙ ЗАХІД НА ТЕМУ: «ПОНОВЛЕННЯ ПЕРЕВІРОК МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ: ДО ЧОГО ГОТУВАТИСЬ ОПЕРАТОРАМ ТА ЯК ПРОЙТИ БЕЗ ШТРАФІВ. ДІАЛОГ ІЗ РЕГУЛЯТОРОМ».....	36
---	----

ЗУСТРІЧ МОЗ ІЗ БІЗНЕСОМ ЩОДО МАЙБУТНЬОГО МЕДИЧНОГО КАНАБІСУ.....	37
---	----

ЧИ ПОТРІБНІ ЧОЛОВІКАМ АНТИДЕПРЕСАНТИ ПІСЛЯ НАРОДЖЕННЯ ДИТИНИ? .....	38
--	----

ФУНКЦІОНУВАННЯ ДЕРЖАВНИХ РЕЄСТРІВ У СФЕРІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: ЩО ЗА РІШЕННЯ ПРОПОНУЄ МОЗ?.....	39
--	----

ПРО СЕНС ПЕРЕВЕДЕННЯ ГОДИННИКА НА ЗИМОВИЙ ЧАС.....	40
---	----

# Contents

## STANDARDS OF CARE

CHRONIC STRESS AND MILD DEPRESSIVE DISORDERS IN THE PRACTICE OF A FAMILY DOCTOR: NEW POSSIBILITIES OF COMBINED PHARMACOLOGICAL AGENTS S. G. Burchynskiy, M. A. Kalinichenko .....	5
--	---

DIAGNOSTIC SEARCH FOR LONG-TERM FEVER STATES V. S. Kopcha.....	10
--	----

APPROACHES TO LOWERING BLOOD PRESSURE IN HYPERTENSION – ARE THERE ANY CONTRADICTIONS BETWEEN THE NEW RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE CLINICAL PROTOCOL OF THE MINISTRY OF HEALTH OF 2024? P. O. Lazarev .....	25
--	----

## CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

PRIMARY HYPERALDOSTERONISM (KOHN'S SYNDROME) O. H. Pocheptsova, O. V. Radchenko, A. V. Zhadan .....	28
--	----

TEST TASKS FOR SELF-CONTROL.....	34
----------------------------------	----

## OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

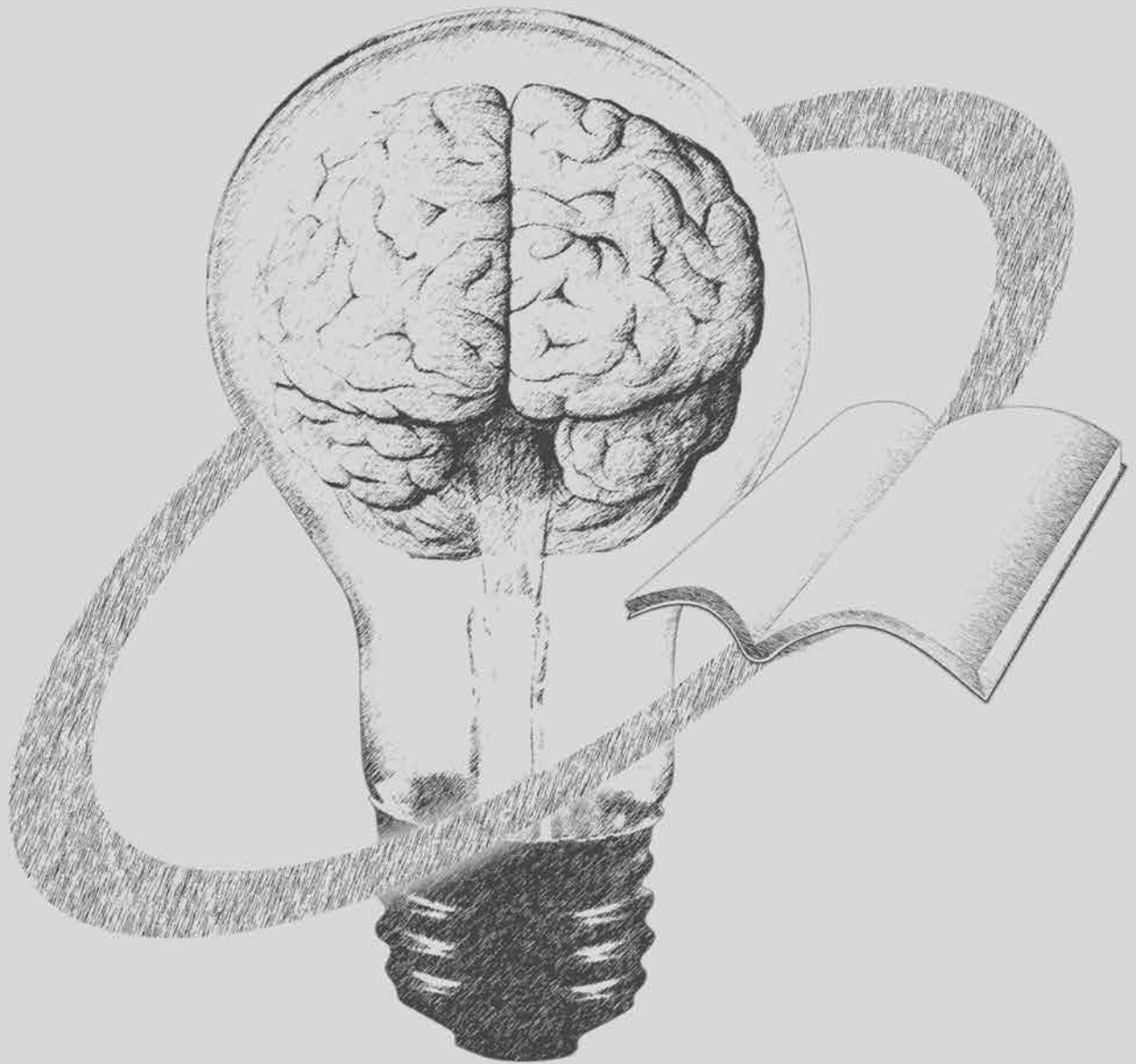
ONLINE EDUCATIONAL EVENT ON THE TOPIC: «RENEWAL OF INSPECTIONS OF MEDICAL DEVICES: WHAT OPERATORS SHOULD PREPARE FOR AND HOW TO PASS WITHOUT FINES. DIALOGUE WITH THE REGULATOR».....	36
--	----

MEETING OF THE MINISTRY OF HEALTH WITH BUSINESS REGARDING THE FUTURE MEDICAL CANNABIS .....	37
--	----

DO MEN NEED ANTIDEPRESSANTS AFTER HAVING A BABY? .....	38
---	----

FUNCTIONING OF STATE REGISTERS IN THE FIELD OF MEDICINAL PRODUCTS: WHAT KIND OF SOLUTION DOES THE MINISTRY OF HEALTH OFFER? .....	39
---	----

ABOUT THE MEANING OF CHANGING THE CLOCK TO WINTER TIME .....	40
---	----



Лекції, огляди

УДК 331.4

С. Г. БУРЧИНСЬКИЙ<sup>1</sup>, М. А. КАЛІНІЧЕНКО<sup>2</sup><sup>1</sup>ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 10», Запоріжжя, Україна/

## Хронічний стрес та легкі депресивні розлади в практиці сімейного лікаря: нові можливості комбінованих фармакологічних засобів

### Резюме

Проблема депресій сьогодні є актуальною в глобальному медичному масштабі, а особливо в Україні, де головним чинником психічного дистресу є повномасштабна війна. Тому існує нагальна потреба в розробці адекватної стратегії фармакотерапії та немедикаментозних впливів. Результатом наукового пошуку стала поява на фармацевтичному ринку України інноваційного вітчизняного комбінованого засобу Гаммавітал, який має тимостабілізуючу, анксиолітичну та м'яку антидепресивну дію.

**Ключові слова:** депресія, дистимія, антидепресанти, Гаммавітал

За останні роки проблема депресій стала однією з найактуальніших не тільки в психіатричній практиці, а й у глобальному медичному масштабі. Провідне місце в розвитку стрес-залежної патології в нашій країні займає повномасштабна війна, що є наразі головним чинником психічного дистресу населення України [1, 7]. Війна – це завжди надзвичайна ситуація, що спричиняє збільшення кількості депресивних пацієнтів щонайменше на 20 %. Рушійними факторами погіршення психічного здоров'я населення є як безпосередній контакт з проявами війни (часті повітряні тривоги, звуки вибухів, обстрілів та залпів артилерії, травматичні пошкодження та асоційовані з ними посттравматичні соматичні та психічні стани, втрата житла та майна, загибель близьких і знайомих, тривалі блекаути тощо), так і психосоціальна реакція на її події (швидка зміна місця мешкання та вимушений спосіб життя, втрата роботи та звичного кола спілкування, падіння рівня доходів та інфляція, регулярні новини про насильницьке та нелюдське поводження російських загарбників, відсутність визначеності у життєвих планах, побоювання за долю родичів і дітей тощо) [4]. Дані офіційних доповідей ВООЗ засвідчили, що кількість суїцидів унаслідок війни збільшується на 22 % [6].

Іншим рушійним фактором масового погіршення психічного здоров'я у всесвітньому масштабі стала пандемія COVID-19. Одним із найочевидніших її наслідків стало різке збільшення частоти дистимій, депресії та тривожності у населення земної кулі в цілому. Так, якщо частота виявлення депресії в глобальній популяції у 2017 р. оцінювалася у 3,44 %, то наприкінці 2020 р. великий мета-аналіз даних, отриманих з різних країн, продемонстрував цей показник на рівні 25 %, тобто лише за рік пандемії він зріс майже у 7 разів [28]. Приблизно аналогічні значення (20–30 % згідно з даними різних авторів) та динаміку отримано й стосовно тривожних розладів [14]. Важливо, що у 75–80 % випадків виявлялися поєднані тривожно-депресивні розлади [24] з переважанням тієї чи іншої симптоматики. І хоча частково це можна пояснити безпосередньою дією коронавірусу на

головний мозок, усе ж провідна роль у даній ситуації належить впливу хронічного стресу – першого у такому масштабі в новітній історії людства.

За прогнозами ВООЗ, у майбутньому близько 15 млн українців потребуватимуть психологічної підтримки, із них 3–4 млн – медикаментозного лікування [6]. І завдання лікаря первинної ланки полягатиме передусім у ранньому виявленні психічних розладів – можливо, ще на етапі звернення з іншого приводу або профілактичного огляду; оцінці тяжкості виявленого стану; своєчасному скеруванні до профільного спеціаліста (психолога, психотерапевта, психіатра) або призначенні терапії при нетяжких станах непсихотичного рівня. Для цього сімейним лікарям потрібні, зокрема, знання клінічних особливостей сучасних депресивних розладів, вміння орієнтуватися в широкому спектрі наявних антидепресивних і тимостабілізуючих засобів і, нарешті, обґрунтованого вибору адекватної стратегії фармакотерапії, яка може поєднуватися з різноманітними немедикаментозними впливами.

Як відомо, класична депресія характеризується стійким (протягом щонайменше 2 тижнів) поєднанням зниженого настрою, загальмованості мислення та рухів (депресивна триада), а також відсутністю задоволення від життя у будь-яких його проявах (ангедонія), зниженням самооцінки, тотальною втратою інтересу до звичайної діяльності, неадекватним відчуттям провини, песимізмом, порушенням концентрації уваги, постійною втомою та відсутністю життєвих сил, розладами сну (гіперсомнія/інсомнія) та апетиту (анорексія/булімія). Більш драматичними її проявами можуть бути повна відмова від їжі та води, схильність до вживання психотропних речовин, самопошкодження та суїцидальна активність. На прийомі у сімейного лікаря пацієнти більш ніж у 50 % випадків намагаються приховати симптоми депресії, виходячи з побоювань призначення антидепресантів, не вбачаючи зв'язку між цими явищами та основною причиною звернення або не бажаючи взяття на спеціальний психіатричний облік [30]. «Масками» депресії можуть бути найрізноманітніші патологічні стани, зокрема:

1. Вегетативні, соматизовані, ендокринні розлади: синдром вегетосудинної дистонії, запаморочення, функціональні порушення внутрішніх органів, нейродерміт, свербіж, імпотенція, порушення менструального циклу.

2. «Алгічні» маски: цефалгії, кардіалгії, фіброміалгії, невралгії, спондилоалгії, псевдоревматичні артралгії.

3. Психопатологічні розлади: тривожно-фобічні, obsесивно-компульсивні, іпохондричні, неврастенічні.

4. Патохарактерологічні розлади: дипсоманія, наркоманія, токсикоманія, антисоціальна поведінка (імпульсивність, конфліктність, спалахи агресії), істеричні реакції (уразливість, плаксивість, драматизація, намагання привернути надмірну увагу та фіксація на своїх скаргах, прийняття ролі хворого) [31].

На сьогодні можна виділити три визначальні риси, що характеризують сучасні високі депресії, зокрема в рамках стрес-залежних розладів: 1) переважання поєднання депресивних та тривожних компонентів у клінічній картині захворювання (приблизно у 77 % всіх хворих); 2) коморбідність, тобто поєднання депресивних та соматичних проявів; 3) домінування соматовегетативної складової у симптоматиці [5].

Для своєчасної, швидкої та ненав'язливої діагностики депресивних розладів лікарю загальної практики доцільно користуватися короткими валідованими шкалами-опитувальниками – наприклад, HADS (госпітальна шкала тривоги та депресії) або PHQ-9 (що є одним з модулів «Опитувальника стану здоров'я пацієнта»). При отриманні результатів 11 балів та більше за шкалою HADS та/або 10 балів та більше за шкалою PHQ-9 рекомендовано консультацію профільного спеціаліста.

Крім того, останнім часом спостерігається значне почастішання випадків афективних розладів, що отримали назву дистимії. Це стани психоемоційної сфери, що існують протягом 2 років і більше, характеризуються нестійкістю настрою чи переважанням зниженого психоемоційного фону, почуттям пригніченості, байдужості, які, проте, не є стабільними, не досягають діагностичного рівня депресії та періодично змінюються «нормальним» сприйняттям себе та оточення. Дистимії, не будучи депресією в строгому нозологічному сенсі, можуть передувати розвитку депресивного розладу, а можуть характеризуватися стабільністю протягом тривалого часу. Дистимії є досить типовою ознакою станів хронічного стресу, різних форм психосоматичної патології тощо.

При дистимії призначення «класичних» антидепресантів далеко не завжди є показаним. Більшою мірою в цій ситуації можуть бути корисні так звані тимостабілізатори, або коректори настрою – лікарські засоби з м'яким комплексним впливом на психоемоційну сферу, що підвищують настрій і життєвий тонус, але не здатні корегувати психопатологічну симптоматику.

Загальна успішність терапії депресивних розладів у загально-медичній практиці визначається такими чинниками:

1. Правильний та своєчасний діагноз;
2. Ранній початок терапії;
3. Вибір адекватного препарату антидепресанта/тимостабілізатора;
4. Достатній комплаєнс з пацієнтом.

На сьогодні фармацевтичний ринок пропонує чимало антидепресантів з різних фармакологічних груп. Проте при цьому зали-

шається досить високим рівень незадоволеності результатами фармакотерапії депресій як серед клініцистів, так і серед пацієнтів. Це пов'язано з наступними факторами:

- наявність чималої (до 30 %) популяції пацієнтів, резистентних до існуючих антидепресантів;
- наявність суттєвої затримки у часі (2–4 тижні) в розвитку клінічних ефектів даних препаратів;
- наявність суттєвих побічних ефектів та протипоказань майже в усіх засобів цієї групи.

До основних груп антидепресантів, які застосовують сьогодні, можна віднести трициклічні похідні (ТЦА) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). ТЦА є класичними антидепресантами, які мають багаторічний досвід використання в усьому світі. Маючи виражену антидепресивну активність, ТЦА започаткували створення препаратів спрямованої дії на катехоламін- і серотонінергічні нейромедіаторні системи і відкрили нову еру в лікуванні депресивних станів. Разом з тим, їх застосування часто супроводжується численними серйозними побічними ефектами, в тому числі небезпечними для життя (антихолінергічні ефекти: затримка сечі, кишкова непрохідність, порушення акомодациї та глаукомні напади, психічні розлади; серцево-судинні: ортостатична гіпотензія, порушення міокардіальної провідності та серцевого ритму, декомпенсація серцевої недостатності тощо; судоми, гіперпірексія; медикаментозна залежність та інше). Все перераховане вище, а також наявність численних, найчастіше загрозливих перехресних взаємодій з іншими препаратами призвело до значного скорочення застосування цих засобів і, як наслідок, до зменшення їх обсягів на фармацевтичному ринку.

СІЗЗС на сьогодні є найпопулярнішою та найчисленнішою за своєю номенклатурою групою антидепресантів. Висока вибірковість дії, значно менша кількість побічних реакцій, виражена ефективність сприяли підвищенню частоти їх застосування за останні десятиліття при різних формах депресивних станів. Однак і ці препарати у певній кількості резистентних до них пацієнтів можуть виявитися неефективними. Необхідність титрування дози при їх застосуванні ускладнює широке впровадження препаратів СІЗЗС у медичну практику. Крім того, СІЗЗС також не позбавлені низки небажаних реакцій при їх застосуванні, в тому числі нудоти (21–26 %) та порушень сну (13–16 %), а також рідкісного, але серйозного ускладнення – сексуальних дисфункцій (1–3 %) [27]. Нарешті, і СІЗЗС, і тим більше, ТЦА не є препаратами вибору для корекції дистимічних розладів, коли більш доцільними можуть бути тимостабілізатори.

Виходячи з вищесказаного, фармакологи та клініцисти продовжують пошук нових альтернативних препаратів із антидепресивною дією, які не поступаються за ефективністю еталонним групам засобів, але перевершують їх за критерієм безпеки та/або за широтою терапевтичного застосування, при цьому здатних «працювати» також як тимостабілізатор. Особлива необхідність у згаданих препаратах спостерігається, насамперед, при психоемоційних проявах у рамках психосоматичної патології, НЦД, соматоформних розладах та інших формах стрес-залежних порушень афективної сфери.

Враховуючи багатозадачність та передбачувану широту застосування новітніх медикаментів, їх часто створюють у вигляді комбінованих засобів. Цей підхід має низку переваг:



- можливість використання ефективних поєднань біологічно активних речовин у межах однієї лікарської форми (спрошення процедури вибору медикаменту для практичного лікаря);
- скорочення вимушеної поліпрагмазії при збереженні чи підвищенні ефективності терапії;
- поліпшення комплаєнсу (зручність застосування для пацієнта та лікаря);
- підвищення економічної доступності лікування.

Результатом наукового пошуку у згаданому напрямку стала поява на фармацевтичному ринку України інноваційного вітчизняного комбінованого засобу із поєднаною тимостабілізуючою, анксиолітичною та м'якою антидепресивною дією – **ГАММАВІТАЛУ**.

Гаммавітал принципово відрізняється як від інших комбінованих нейро- і психотропних засобів, так і від конвенційних препаратів, що впливають на афективну сферу. До його складу (1 капсула) входять:

- Магній дигліцинат – 300 мг (в перерахунку на іонізований  $Mg^{2+}$  – 42,3 мг в еквіваленті; гліцин – 257,7 мг в еквіваленті);
- Вітамін B<sub>6</sub> (піридоксин) – 10 мг;
- ГАМК (ГАВА, гамма-аміномасляна кислота) – 300 мг;
- Шафран – 40 мг;
- 5-гідрокситриптофан (5-НТР) – 50 мг.

«Родзинкою» Гаммавіталу є одночасна наявність у його складі компонентів з прямою антидепресивною і тимостабілізуючою дією (шафран, 5-НТР), анксиолітичним впливом (ГАМК), а також речовин, що мають адаптогенні ефекти по відношенню до ЦНС (магній у формі дигліцинату, вітамін B<sub>6</sub>). Саме завдяки зазначеній комбінації суттєво розширюються можливості медикаментозної корекції, зокрема, депресивних розладів.

Тож спробуємо більш детально розглянути механізми дії та клініко-фармакологічні ефекти окремих компонентів Гаммавіталу. Для того, щоб краще зрозуміти його потенціал при депресивній симптоматиці, доцільно почати з тих із них, що мають безпосередню антидепресивну дію.

**Шафран** (*Crocus sativus*) є однією з популярних у медицині квіткових рослин з вираженими нейро- та психотропними властивостями [18]. Його клініко-фармакологічні ефекти визначаються наявністю в рильцях шафрану двох каротиноїдів – кроцину та сафраналу, що мають різні, але дуже цінні взаємодоповнюючі властивості. **Кроцин** має характерний саме для класичних антидепресантів ефект – інгибування зворотного захоплення серотоніну і меншою мірою – катехоламінів (норадреналіну і дофаміну), що збільшує їх активні синаптичні концентрації та протидіє головному патофізіологічному механізму розвитку депресій – послаблення амінергічної нейромедіації в ЦНС [4, 23]. Активація серотонінергічної нейротрансмісії призводить до вираженого антидепресивного ефекту, порівнянного з препаратами СІЗЗС, що було доведено в рамках кількох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень та мета-аналізів UMBRELLA, PROSPERO [17, 19, 23, 26]. При цьому характеристики безпеки шафрану були суттєво кращими, ніж у всіх препаратів порівняння – конвенційних антидепресантів (СІЗЗС, венлафаксин). Для шафрану не є притаманними такі досить часті побічні ефекти останніх, як звикання, диспепсичні розлади, підвищення артеріального тиску, сексуальна дисфункція, порушення сну.

Інший активний компонент шафрану – **Сафранал** – за своїми механізмами дії є речовиною із вираженими анксиолітичним і снодійним ефектами, які забезпечуються шляхом активації ГАМК-ергічної системи та посилення впливу ендогенної ГАМК (через зв'язування з небензодіазепіновими сайтами ГАМК-А-рецепторів) [4, 16].

Таким чином, шафран володіє одночасно антидепресивним та анксиолітичним ефектами. Зважаючи на відому поширеність саме поєднаних тривожно-депресивних розладів в умовах сьогодення, це є одним із провідних аргументів призначення шафрану саме у таких клінічних ситуаціях. Крім того, враховуючи позитивний вплив на інсомнічні прояви, типові для всіх форм депресій [3, 8, 15] і значущу роль порушень сну як загальної медико-соціальної проблеми, шафран може замінити класичні снодійні засоби (бензодіазепіни, Z-препарати), що викликають звикання, залежність та мають ряд серйозних побічних ефектів. Використання шафрану виправдано і в терапії стрес-залежних депресій і тривоги, особливо легкого та середнього ступенів, і у лікуванні дистимії.

**5-НТР (5-гідрокситриптофан)** є попередником серотоніну та мелатоніну в ланцюгу їхнього біосинтезу в ЦНС. Як відомо, серотонін у ЦНС є головним ефектором серотонінергічної стрес-лімітуючої системи, він бере участь у регуляції поведінки, емоцій, апетиту та навіть температури тіла. Вплив стресорів знижує викид, зворотне захоплення та рівень позаклітинного серотоніну, зменшує кількість серотонінових рецепторів у тих відділах ЦНС, що відповідальні за регуляцію мозкового кровотоку, формування страху та тривоги. Досліджено роль серотоніну в регуляції нейрогенезу у дорослих осіб, що відбувається у зубчастій звинині гіпокампа: завдяки стимуляції серотонінергічних 5-НТ1А рецепторів, уніпотентні стовбурові клітини набувають здатності до диференціювання у нові зрілі нейрони. Натомість, мелатонін виступає головним регулятором циркадної активності та усуває надмірну симпатичну активність («симпатичний овердрайв») [25].

У клінічній практиці 5-НТР виявився дієвим засобом корекції афективної симптоматики легкого та середнього ступенів, а також дистимії, особливо в умовах ад'ювантного застосування, тобто додавання його до схем лікування депресій конвенційними антидепресантами (СІЗЗС) при їх недостатній ефективності [11, 27]. Крім того, враховуючи побічні ефекти класичних антидепресантів, стратегія ад'ювантної терапії дозволяє знизити дози останніх і тим самим зменшити небажані ризики, особливо при тривалому прийомі (6 місяців і більше, необхідних для досягнення протирецидивного ефекту).

Слід особливо підкреслити, що поєднання впливу на початкові (біосинтез) і подальший (зворотне захоплення) етапи реалізації фізіологічних ефектів серотоніну є унікальною властивістю Гаммавіталу. Це принципово вирізняє його серед інших антидепресивних засобів і реалізується за рахунок синергічної дії шафрану та 5-НТР щодо активації серотонін-, ГАМК- та мелатонінергічних процесів у ЦНС.

**ГАМК** є головним гальмівним нейромедіатором у ЦНС, що в природних умовах утворюється з надлишку збудливої амінокислоти глутамату. Первинний дефіцит ГАМК лежить в основі розвитку синдрому тривоги та запускає утворення «порочного кола» нейротрансмітерного дисбалансу, який є патогенетичною основою

тривожних і тривожно-депресивних розладів [28]. Також ГАМК грає найважливішу роль як нейромедіатор, який значною мірою «замикає» на собі функціональні взаємозв'язки з іншими трансмітерними системами мозку [13]. ГАМК-ергічна стимуляція гіперполяризує мембрани постсинаптичних нейронів, що призводить до стійкого зменшення їх збудження, та викликає церебральну вазодилатацію завдяки декільком механізмам (збільшення продукції NO ГАМК-ергічними інтернейронами, активація NOS-активних коркових нейронів). До недавнього часу вважалося, що екзогенно введена молекула ГАМК не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), що примушувало використовувати в клінічній практиці різні хімічні ГАМК-вмісні сполуки, далеко не завжди ефективні. Однак останнім часом була доведена можливість безпосереднього транспортування ГАМК через ГЕБ у тканину ЦНС за допомогою специфічних фізіологічних трансмембранних переносників [12]. Таким чином, наявність ГАМК у складі Гаммавіталу дозволяє стабілізувати нейромедіаторний дисбаланс у ЦНС і ефективно усунути супутню тривожну симптоматику в рамках депресивних розладів, а також захистити головний мозок від надмірного підвищення системного артеріального тиску.

**Магнію дигліцинат**, наявний у Гаммавіталі, реалізує свої ефекти двома шляхами – власне через сам іон  $Mg^{2+}$ , а також через амінокислоту гліцин, які утворюються в процесі біотрансформації (гідролізу) цієї сполуки в шлунково-кишковому тракті.

Біологічна роль магнію в організмі надзвичайно багатогранна. Він є обов'язковим кофактором для більш ніж 300 ферментів, що регулюють у нормі різні фізіологічні процеси [21]. Унікальність ефектів магнію у ЦНС визначається посиленням процесів гальмування, яке при цьому реалізується не через традиційні для анксиолітиків ГАМК-ергічні механізми, а за допомогою непрямой модулюючої мембранотропної дії. Магній здатний блокувати іонні канали збудливих NMDA-рецепторів та перешкоджати надлишковому току  $Ca^{2+}$  до нервових клітин, який ініціює каскад реакцій апоптозу. В результаті магній, навіть не маючи прямих антидепресивних ефектів, по-перше, усуває пов'язані із послабленням ГАМК-ергічної медіації прояви супутньої тривоги, а, по-друге, за рахунок центральних адаптогенних властивостей нормалізує систему нейромедіаторного балансу, яка страждає в умовах хронічного стресу. Крім того, магній має протисудомну, протибольову дію (інгібітор субстанції P), поліпшує мозковий кровообіг (інгібітор ендотеліну-1, нейропептиду Y, ангіотензину II), чинить антигіпертензивний, спазмолітичний та протиаритмічний вплив, що може мати чимале позитивне значення у випадку депресивних розладів з соматичною коморбідністю [21, 22].

Гліцин є однією з найважливіших нейротропних амінокислот, що має подвійну дію. Так, у головному мозку гліцин полегшує глутамат- та аспартатзалежну нейротрансмісію, а у спинному – забезпечує пресинаптичне гальмування мотонейронів клітинами Реншоу [9]. Зараз доведено можливість безпосереднього проникнення екзогенного гліцину крізь ГЕБ до ЦНС – як шляхом пасивної дифузії, так і за рахунок неспецифічного трансмембранного переносу [10].

Гліцин і ГАМК оптимально доповнюють один одного у складі Гаммавіталу [4] і діють в якості центральних адаптогенів, своєрідних «гармонізаторів» діяльності ЦНС, необхідних в умовах хронічного

стресу, зменшуючи виразність фону, на якому розгортаються афективні розлади.

Нарешті, **вітамін B<sub>6</sub>** у ЦНС бере участь, зокрема, в обміні амінокислот, синтезі нейромедіаторів, роботі багатьох ферментів. Важливо звернути увагу на оптимальність поєднання вітаміну B<sub>6</sub> із магнієм, що взаємно посилює ефекти один одного, в тому числі й центральні адаптогенні властивості магнію. Це дозволяє використовувати Гаммавітал у лікуванні стрес-залежних захворювань (у тому числі синдрому тривоги), а також із фармакопрофілактичною метою [2, 20].

Завершуючи короткий огляд фармакологічних ефектів та клінічних можливостей Гаммавіталу, слід особливо підкреслити, що **всі** його компоненти є речовинами з максимально фізіологічною дією, що зумовлює високий профіль безпеки порівняно з антидепресантами хімічної природи. До того ж, майже всі складники Гаммавіталу є природними регуляторами функцій ЦНС, що представлені в головному мозку. Зменшення активності та/або концентрації цих речовин у результаті хронічного стресу є одним із головних чинників розвитку стрес-залежної патології, зокрема депресивних розладів психогенної природи.

В цілому, при афективних розладах Гаммавітал може бути застосований у рамках декількох клінічних стратегій:

а) в якості монотерапії: при всіх формах дистимії, а також при депресивних розладах легкого ступеня (8–10 балів за шкалою HADS та/або 5–9 балів за шкалою PHQ-9), в тому числі на тлі хронічного стресу.

б) в якості інструменту ад'ювантної фармакотерапії: при більш тяжких формах депресій – шляхом додавання до терапії класичними антидепресантами (передусім C133C/C133CH), особливо при рефрактерності до останніх або їх недостатній ефективності. Додаткове призначення Гаммавіталу дозволяє також зменшити дозове навантаження зазначеними препаратами, знизивши ризик розвитку їх побічних ефектів в умовах довготривалої протирецидивної терапії або частково нівелюючи їх при наявності супутніх соматичних захворювань (артеріальна гіпертензія, тахіаритмії, цереброваскулярна патологія, ураження щитоподібної залози, хронічна патологія ШКТ тощо). Також можливе застосування Гаммавіталу з метою м'якого «прикриття» на початкових етапах терапії антидепресантами (від 10–14 діб до 1 місяця).

в) з метою фармакопрофілактики: в осіб, що мають схильність до депресивних розладів, при психоемоційній лабільності (в тому числі на тлі клімактеричного або постменопаузального гормонального дисбалансу), при порушеннях циркадного ритму (в тому числі при зміні часового поясу), тривалих та/або інтенсивних психоемоційних навантаженнях, перед передбачуваною психотравмуючою подією.

Схема застосування Гаммавіталу, на відміну від традиційних антидепресантів, не потребує складної процедури титрування дози. При афективних розладах Гаммавітал призначають по 1 капсулі 2 рази на добу після їжі, курсом від 3 до 6 місяців.

Таким чином, саме при стрес-залежних депресивних та тривожно-депресивних розладах класичні препарати антидепресантів часто виявляються або не показаними, або недостатньо ефективними, або викликають суттєві побічні ефекти, що спричинюють відмову від подальшого лікування. І саме Гаммавітал може



стати реальним інструментом підвищення якості та результативності терапії афективних розладів, здатним сприяти збереженню та поліпшенню ментального здоров'я українців в умовах війни.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Антидепресивна терапія в умовах воєнного стану // Здоров'я України. – 2022. – № 3 (62). – С. 14–15.
2. Бурчинский С. Г. Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции / С. Г. Бурчинский // Здоров'я України. – 2004. – № 18. – С. 27.
3. Бурчинський С. Г. Депресія, тривога і порушення сну: як вийти із замкненого кола / С. Г. Бурчинський // Міжнар. Неврол. Журн. – 2022. – № 3. – С. 30–34.
4. Кошовий О. М. Застосування Гаммавіталу у лікуванні тривожних та депресивних розладів неспсихотичного рівня / О. М. Кошовий // Ліки України. – 2022. – № 5–6. – С. 26–30.
5. Марута Н. А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия) / Н. А. Марута // Укр. Вісник Психоневрол. – 2001. – Т. 9, Вип. 4. – С. 79–82.
6. Панько Т. В. Депресія і війна / Т. В. Панько // Здоров'я України. – 2023. – № 1 (64). – С. 10–11.
7. Чабан О. С. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги? / О. С. Чабан, О. О. Хаустова // Укр. Мед. Часопис. – 2022. – № 4 (VII–VIII). – С. 8–18.
8. Abad V. C. Sleep and psychiatry / V. C. Abad, C. Guilleminault // Dialogues Clin. Neurosci. – 2005. – Vol. 7. – P. 291–303.
9. Aragon C. Structure, function and regulation of glycine neurotransmitters / C. Aragon, B. Lopez-Carcuero // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 479. – P. 249–262.
10. Bannai M. New therapeutic strategy for amino acid medicine: glycine improves the quality of sleep / M. Bannai, N. Kawai // J. Pharmacol. Sci. – 2012. – Vol. 118. – P. 145–148.
11. Birdsall T. C. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor / T. C. Birdsall // Altern. Med. Rev. – 1998. – Vol. 3. – P. 271–280.
12. Neurotransmitters as food supplements: the effects of GABA on brain and behavior / E. Boonstra, R. De Kleijn, L. S. Colzato [et al.] // Frontiers Psychol. – 2015. – Vol. 6. – P. 1520–1568.
13. Ellergast J.P. Gamma-aminobutyric acid - mediated neurophysiological effects in the central nervous system // Brain neurophysiology / J. P. Ellergast. – Chicago : Univ. Press, 2015. – 2nd ed. – P. 497–530.
14. Symptoms of anxiety, depression and self-care behaviors during the COVID-19 pandemic in the general population / O. Galindo-Vasquez, M. Ramirez-Orozco, C. Costas-Muniz [et al.] // Gac. Med. Mex. – 2020. – Vol. 156. – P. 298–305.
15. Trazodone and insomnia: a systematic review / K.Y. Jaffer, T. Cgong, B. Vanle [et al.] // Innov. Clin. Neurosci. – 2017. – Vol. 14. – P. 24–34.
16. Effect of Saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis / W. Mars, M. Lane, T. Rocks [et al.] // Nutr. Rev. – 2019. – Vol. 77. – P. 557–571.
17. Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis / W. Marx, M.M. Lane, T. Rocks [et al.] // Nutr. Rev. – 2019. – Vol. 77. – P. 557–571.
18. Munirah M. P. Crocus sativus for insomnia: a systematic review and meta-analysis / M. P. Munirah, M. N. Norhayati, M. Noraini // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19. – doi: 10.3390/ijerph191811658.
19. Saffron, as an adjunct therapy, contributes to relieve depression symptoms: an Umbrella meta-analysis / V. Musazadeh, M. Zarezadeh, A. Faghfouri [et al.] // Pharmacol. Res. – 2022. – Vol. 175. – P. 105–123.
20. Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: post hoc analysis of a randomized controlled trial / L. Noah, L. Dye, B. V. De Fer [et al.] // Stress & Health. – 2021. – Vol. 37. – P. 1000–1009.
21. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects / N. E. L. Saris, E. Mervaala, H. Karppanen [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2000. – Vol. 249. – P. 1–26.
22. Serelko A. Magnesium and depression / A. Serelko, A. Szapa, E. Poleszak // Magnes. Res. – 2016. – Vol. 29. – P. 112–119.
23. Shamabadhi A. The neuropsychotropic effects of Crocus sativus L. (saffron): an overview of systematic reviews and meta-analysis investigating its clinical efficacy in psychiatric and neurological disorders / A. Shamabadhi, A. Hasanzadeh, S. Akhondzadeh // Avicenna J. Phytomed. – 2021. – Vol. 12. – P. 475–488.
24. Depression, anxiety and depression-anxiety comorbidity amid COVID-19 pandemic: an online survey conducted during lockdown in Nepal / A. Sigdel, A. Bista, N. Bhattarai [et al.] // MedRxiv. – 2020. – doi: org/10.1101/2020.04.30.20086926.
25. Slattery D. A. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms / D. A. Slattery, A. L. Hudson, D. J. Nutt // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 18. – P. 1–21.
26. The efficacy of saffron in the treatment of mild to moderate depression: a meta-analysis / B. Toth, P. Hegyi, T. Lantos [et al.] // Planta Med. – 2019. – Vol. 85. – P. 24–31.
27. Turner E. H. Serotonin: a lacarte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan / E. H. Turner, J. M. Loftis, A. D. Blackwell // Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 109. – P. 325–338.
28. Wyatt B. K. Anxiety and depressive disorders: pharmacotherapeutics advantages and limitations / B. K. Wyatt // Anxiety: Diagnostics, Clinics and Pharmacotherapeutic Aspects. – Chicago : Univ. Press, 2009. – P. 208–221.
29. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review / J. Xiong, O. Lipsitz, F. Nasri [et al.] // J. Affect. Disord. – 2020. – Vol. 277. – P. 55–64.
30. Suffering in Silence: Reasons for Not Disclosing Depression in Primary Care / Robert A. Bell, Peter Franks, Paul R. Duberstein [et al.] // Annals of Family Medicine : journal. – 2011. – Vol. 9. – P. 439–446.
31. Полищук Н. Депрессии в общесоматической практике / Н. Полищук, Н. Марута // <https://www.health-ua.com/article/19100-depressii-v-obshesomaticheskoi-praktike>

## Summary

### Chronic stress and mild depressive disorders in the practice of a family doctor: new possibilities of combined pharmacological agents

S. G. Burchynskiy<sup>1</sup>, M. A. Kalinichenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State University «Institute of Gerontology named after D. F. Chebotaryov National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>KNP «Center of Primary Health Care No. 10», Zaporizhzhia, Ukraine

The problem of depression today is relevant on a global medical scale, and especially in Ukraine, where the main factor of mental distress is a full-scale war. Therefore, there is an urgent need to develop an adequate strategy of pharmacotherapy and non-drug effects. The result of scientific research was the appearance on the pharmaceutical market of Ukraine of the innovative domestic combined product Gammavital, which has a thymostabilizing, anxiolytic and mild antidepressant effect.

**Key words:** depression, dysthymia, antidepressants, Gammavital

УДК 616-036.22

В. С. КОПЧА

/Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна/

## Діагностичний пошук при тривалих гарячкових станах

### Резюме

Термінами «тривалий субфебрилітет» і «тривала гарячка неясного генезу» (ТГНГ) позначають ситуації, що нерідко виникають у клінічній практиці, при яких підвищення температури тіла є основною або єдиною ознакою різних захворювань, діагноз яких залишається неясним після проведення звичайного, а у ряді випадків і додаткового обстеження. Спектр захворювань, які лежать в основі тривалого субфебрилітету і ТГНГ, достатньо широкий і включає різні хвороби інфекційної природи, злоякісні пухлини, системні васкуліти, а також інші різноманітні за своїм походженням недуги. В основі тривалої гарячки лежать звичайні захворювання з незвичайним перебігом. Діагностичний пошук при таких станах включає виявлення додаткових клініко-лабораторних ознак, які зумовлюють особливості цілеспрямованого обстеження пацієнтів з використанням найбільш інформативних для конкретної ситуації діагностичних методів. Питання про доцільність призначення лікування, зокрема пробного, до розшифровки тривалого субфебрилітету і ТГНГ має вирішуватися індивідуально, залежно від конкретної клінічної ситуації.

**Ключові слова:** тривалий субфебрилітет, тривала гарячка неясного генезу, дифдіагностика, лікування

Ще лікарям старовини було відомо, що підвищення температури тіла є однією з ознак багатьох захворювань, які часто називали просто «гарячкою». Після того, як в 1868 р. німецький клініцист Wunderlich вказав на значення вимірювання температури тіла, термометрія стала одним із небагатьох простих методів об'єктивізації і кількісної оцінки захворювання. Нині тривалі гарячки неясного генезу залишаються однією з важливих діагностичних проблем у клінічній практиці. Кожному клініцистові доводилося спостерігати не одного хворого з тривалою гарячкою, що є основною або єдиною ознакою захворювання, діагноз якого залишався неясним після здійснення звичайного, а у ряді випадків і додаткового обстеження.

Такі ситуації породжують ряд додаткових проблем, пов'язаних не тільки з неясністю діагнозу і затримкою лікування на невизначений термін, але й з тривалим перебуванням хворого в стаціонарі, великим об'ємом обстеження, нерідко дорогого, втратою довіри пацієнта до лікаря. У зв'язку з цим, для позначення подібних ситуацій і виділення їх в особливу групу, що вимагає специфічного підходу, був запропонований термін «гарячка неясного генезу». Він надійно увійшов до клінічного лексикону і набув поширення в медичній літературі.

Підвищення температури тіла, передусім субфебрильне, може тривати протягом багатьох місяців і навіть років. Ця єдина скарга хворого у деяких випадках призводить до психосоціальної дезадаптації. Така гарячка можлива у всіх вікових групах, починаючи з немовлят, але досі об'єктивних відомостей про поширеність цього симптому недостатньо. Здійснені останніми роками епідеміологічні дослідження дітей шкільного віку дозволили встановити, що поширеність тривалого субфебрилітету складає близько 20 %.

Серед дорослих тривалий субфебрилітет виявляють у жінок в 3 рази частіше, ніж у чоловіків, і пік його частоти припадає на вік від 20 до 40 років. Вважають, що останнім часом спостерігається збільшення частоти тривалого субфебрилітету як серед дорослого, так і серед дитячого населення [1].

Пацієнт з тривалою гарячкою завжди був для лікаря одним з найскладніших при діагностичному пошуку. В 1907 р. Richard C. Cabot проаналізував перебіг захворювання у 784 пацієнтів, у яких протягом 2 і більше тижнів відзначалася гарячка вище 99 F (37,2 C – прим. авт.), 91 % з числа цих пацієнтів перенесли одне з трьох захворювань: тифопаратифозне (75 %), сепсис (9 %) або туберкульоз (7 %). У середині 50-х років минулого століття було продовжено опис пацієнтів з тривалою гарячкою. Серед тих випадків, де діагноз був врешті-решт встановлений, найчастішими причинами такого стану були такі інфекційні захворювання, як сифіліс, ендокардит, бруцельоз, туберкульоз.

У 1961 р. Petersdorf і Beeson опублікували результати проспективного вивчення 100 історій хвороб пацієнтів з гарячкою. Автори дійшли висновку про те, що причини гарячки у більшості хворих були неінфекційними [2].

Нині нозологічна структура причин гарячки неясного генезу також зазнала змін. Так, знову зросла частка інфекційних хвороб (23–36 %), усе частіше почали фігурувати деякі форми інфекцій, що розвиваються на тлі імунodefіциту, а також нозокоміальні інфекції. На частку онкологічних захворювань припадає від 7 до 31 %, системних васкулітів – від 9 до 20 %, медикаментозної і нейтропенічної гарячки – по 3–5 %. Однак досі частота нерозшифрованих після ретельного обстеження пацієнтів ТГНГ коливається від 5 до 26 % і зумовлена, мабуть, особливостями та характером захворювання, рівнем обстеження, адекватністю та інформативністю використовуваних методів і багатьма іншими чинниками [3, 4]. У кожному конкретному випадку при гарячці неясного генезу має бути вироблений індивідуальний алгоритм діагностичного пошуку, що передбачає цілеспрямоване обстеження пацієнта з використанням найбільш інформативних у конкретній ситуації методів.

У звичайних умовах температура внутрішніх органів, крові й мозку людини підтримується на рівні 37 °C. Межі фізіологічних коливань цієї температури  $\pm 1,5$  °C. Інтервал між нормальною і верхньою летальною температурою внутрішніх органів становить 6 °C.

Практично не сумісне з життям підвищення температури тіла людини вище 43 °С і зниження до рівня 23 °С.

Слід зазначити, що фізіологічні функції організму порушуються вже при зміні температури крові й внутрішніх органів на  $\pm 2-2,5$  °С від нормального рівня. Такий вузький діапазон коливань, при якому зберігаються фізіологічні функції організму, підкреслює роль і значення процесів терморегуляції.

Контроль за урівноваженням процесів тепловіддачі та теплопродукції здійснюється центром терморегуляції, розташованим у преоптичній ділянці передньої частини гіпоталамуса. Нейрони в цій ділянці діють як термостат, що регулює теплопродукцію і тепловіддачу, що і підтримує нормальну температуру тіла. Інформація про температурний баланс організму надходить у центр терморегуляції, по-перше – через нейрони самого центру терморегуляції, по-друге – через нейрони температури крові, по-друге – від периферичних терморекцепторів [5–7].

Підвищення температури тіла – результат багатьох зовнішніх і внутрішніх стимулів, що впливають на тепловий центр. Найчастіше пусковою ланкою є екзогенні пірогени. До них належать інфекційні збудники (бактерії, віруси, гриби) та їх токсини, продукти розпаду білків (некрози, гематоми, гемоліз, пухлинний розпад), алергени, імунні комплекси, медикаменти й різні пірогенні субстанції. Екзогенні пірогени впливають на тепловий центр гіпоталамуса не прямо, а опосередковано через ендогенний піроген – низькомолекулярний білок інтерлейкін-1.

Оскільки гарячка є неспецифічною захисною і пристосувальною реакцією організму, то причини, що її викликають, дуже різноманітні. Так, виділяють понад 200 станів, які можуть супроводжуватися гарячкою невідомого походження [8]. Для практичних цілей прийнято розрізняти *інфекційну гарячку*, яка виникає при інфекційних захворюваннях, розвивається у відповідь на дію пірогенів вірусної або бактерійної природи, і *неінфекційну*, що спричиняється різними тканинними пошкодженнями (забій, некроз, асептичне запалення, гемоліз), порушеннями функції центральної нервової системи – ЦНС (крововилив, пухлина, травма, набряк мозку), психогенного генезу (невроз, психічні розлади, емоційне напруження), рефлексорного (больовий синдром), ендокринного (гіпертиреоз, феохромоцитома), використанні деяких лікарських препаратів. Гарячка в цих випадках обумовлена міграцією лейкоцитів, що продукують лейкоцитарний піроген [9].

Таким чином, механізм виникнення гарячки при інфекційних і неінфекційних захворюваннях однаковий. Це положення пояснює схожу клінічну симптоматику більшості хвороб, що супроводжуються гарячкою, і зумовлює значні труднощі при диференційній діагностиці. Поділ на «інфекційні» та «неінфекційні» гарячкові захворювання важливий в організаційному аспекті, оскільки лікування таких хворих здійснюється в різних клініках, крім того, при інфекційних захворюваннях може виникнути потреба в організації протиепідемічних заходів.

У зв'язку зі значною частотою гарячки при багатьох хворобах диференційно-діагностичного значення набуває не стільки сам факт наявності (або відсутності) гарячки, скільки ряд її особливостей (початок, висота, тип температурної кривої, терміни появи органних уражень та ін.).

Є такі найважливіші механізми формування тривалої гарячки:

1. Пірогенний механізм (95-97 %):

- інфекційні захворювання (35-40 %),
- злоякісні новоутворення (25-30 %),
- імунотоксичні захворювання (20-25 %),
- захворювання змішаної природи (8-10 %).

2. Порушення терморегуляції (2-5 %):

- гіпоталамічний синдром,
- гіпоталамопатія з розладом терморегуляції,
- функціональні розлади терморегуляції,
- органічні ураження головного мозку (травми, інсульт, запалення, пухлина).

3. Штучна гарячка (0, 1-1 %) – помилкова і ятрогенна (наприклад, у зв'язку із застосуванням пірогеналу, продигіозану та ін.) [9, 10].

Попри велику кількість публікацій, присвячених проблемі тривалих гарячок нез'ясованої етіології, можна звернути увагу на численні розбіжності у тлумаченні таких ситуацій, що стаються передусім через неправильний вибір критеріїв, використовуваних для класифікації зазначених хворих. Тому для характеристики тривалих гарячок загальноприйнятими орієнтирами є висота температури тіла, її тривалість, а також інтенсивність обстеження пацієнта.

**Тривалий субфебрилітет** – коливання температури тіла в межах від 37 до 38 °С, що тривають більше 2 тижнів, нерідко протягом багатьох місяців і, навіть, років [1].

**Тривала гарячка неясного генезу** – підйоми температури тіла вище 38,3 °С, що тривають більше 3 тижнів, за відсутності діагнозу захворювання після однотижневого інтенсивного обстеження з використанням рутинних методів [2, 4].

Такі жорсткі критерії виключають з цієї категорії хворих із загальновідомими бактерійними і вірусними інфекціями, з очевидним діагнозом, а також осіб, в яких гарячка є наслідком етіологічно не зв'язаних захворювань. Прикладом може бути хворий з фебрилітетом після інфаркту міокарда, в якого розвивається тромбоз, що супроводжується гарячкою, а потім відбуваються множинні емболії гілок легеневої артерії, що також призводить до підвищення температури тіла.

Захворювання, що перебігають з тривалим субфебрилітетом, на нашу думку, зручно згруповані у такій класифікації [1].

**I. Які не супроводжуються запальними зрушеннями у крові (ШОЕ, рівень фібриногену,  $\alpha_2$ -глобулінів, С-реактивного білка):**

- 1) нейроциркуляторна дистонія;
- 2) постінфекційний субфебрилітет;
- 3) передменструальний синдром;
- 4) гіпоталамічний синдром з порушенням терморегуляції;
- 5) гіпертиреоз;
- 6) субфебрилітет неінфекційного походження при деяких внутрішніх захворюваннях (хронічна залізодефіцитна анемія, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, бронхіальна астма);

7) артифіціальний субфебрилітет – симуляція, агравація, нерідко на тлі психопатичних розладів особи (наприклад, синдром Мюнхгаузена).

**II. Супроводжуються запальними змінами:**

**A. Інфекційно-запальний субфебрилітет:**

- 1). малосимптомні вогнища хронічної неспецифічної інфекції:

- а) урогенітальні,
- б) бронхогенні,
- в) ендокринні та ін.;

2). форми туберкульозу, що важко виявляються:

- а) у мезентеріальних лімфатичних вузлах,
- б) у бронхопальмональних лімфатичних вузлах,
- в) інші позалегенові форми туберкульозу;

3). форми рідкісних специфічних інфекцій, які складно розпізнати:

- а) деякі форми бруцельозу,
- б) деякі форми токсоплазмозу,
- в) деякі форми інфекційного мононуклеозу, в т.ч. такі, які перебігають з гранулематозним гепатитом і деякі інші.

*Б. Субфебрилітет імуновідновної природи (захворювання з чітким імунним компонентом патогенезу, які тимчасово маніфестують лише субфебрилітетом):*

- 1). COVID-19 і Long COVID,
- 2). хронічний гепатит будь-якої природи,
- 3). запальні захворювання кишечника (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона та ін.),
- 4). системні захворювання сполучної тканини,
- 5). ювенільна форма ревматоїдного артриту, хвороба Бехтерева.

*В. Субфебрилітет як паранеопластична реакція:*

- 1). лімфогранулематоз та інші лімфоми,
- 2). злоякісні новоутворення будь-якої невідновленої локалізації (нирки, кишечник, геніталії та ін.).

Тривалі гарячки зумовлені безліччю причин. Тому всеосяжної уніфікованої схеми діагностичного пошуку немає. Повинні враховуватися і ретельно вивчатися всі можливі захворювання, але першими слід верифікувати найчастіші. На думку більшості авторів, під діагнозом ТГНГ в 75-85 % випадків замаскована «велика трійка»:

- у 25-40 % випадків виявляють інфекцію (туберкульоз, інфекційний ендокардит, гнійний холецистохолангіт, пієлонефрит, абсцеси черевної порожнини, септичний тромбоемболіт вен таза, цитомегаловірусна інфекція, Епштейна-Барр-вірусна інфекція, первинна ВІЛ-інфекція тощо);
- 10-30 % – злоякісні пухлини (лімфома, лейкемія, рак яєчників, нирковоклітинна карцинома, пухлини травного каналу тощо);
- 10-20 % – дифузні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, переміжний артеріїт, хвороба Стілла та ін.).

Серед інших причин ТГНГ називають медикаментозну гарячку, повторні емболії легеневої артерії, запальні захворювання кишечника (особливо тонкого), саркоїдоз. Іноді, передусім у жінок молодого віку, «причиною» гарячкового стану може бути симуляція [3, 4].

Натепер використовують таку етіологічну класифікацію ТГНГ.

### **I. Інфекційні хвороби**

*А. Гранулематозні інфекції:*

- 1) туберкульоз,
- 2) глибокі мікози,
- 3) атипіві мікобактеріози.

*Б. Гнійні інфекції:*

- 1) інфекційні процеси у верхньому відділі черевної порожнини:
  - а) холецистит (калькульозний), емпієма жовчного міхура,
  - б) холангіт,

- в) абсцес печінки,
- г) абсцес сальникової сумки,
- д) піддіафрагмальний абсцес,
- е) абсцес селезінки;

2) інфекційні процеси в нижньому відділі черевної порожнини:

- а) дивертикуліт,
  - б) апендицит;
- 3) запальні захворювання органів тазової порожнини;
- 4) інфекційні хвороби сечових шляхів:
- а) пієлонефрит,
  - б) внутрішньонирковий абсцес,
  - в) пренирковий абсцес,
  - г) обструкція сечоводу,
  - д) абсцес простати;
  - 5) синусит;
  - 6) остеомієліт.

*В. Внутрішньосудинні інфекції:*

- 1) інфекційний ендокардит (гострий і підгострий),
- 2) інфекційні ускладнення, зумовлені катетерами, розташованими всередині судин.

*Г. Бактеріємії без чіткого первинного вогнища:*

- 1) менінгококцемія,
- 2) гонококцемія,
- 3) вібріоз,
- 4) лістеріоз,
- 5) бруцельоз,
- 6) коліподібна бактеріємія у хворих з цирозами.

*Д. Інфекції, спричинені вірусами, рикетсіями і хламідіями:*

- 1) інфекційний мононуклеоз,
- 2) цитомегаловірусна інфекція,
- 3) гепатит,
- 4) захворювання, спричинені вірусом Коксаки групи В,
- 5) гарячка Ку (включаючи ендокардит),
- 6) орнітоз.

*Е. Паразитарні хвороби:*

- 1) амебіаз,
- 2) малярія,
- 3) трихіноз.

*Є. Хвороби, спричинені спірохетами:*

- 1) лептоспіроз,
- 2) епідемічний поворотний тиф.

### **II. Новоутворення**

*А. Пухлини однорідної щільності (локалізовані):*

- 1) в нирках,
- 2) в легенях,
- 3) в підшлунковій залозі,
- 4) в печінці,
- 5) в товстій кишці,
- 6) міксому передсердя.

*Б. Метастатичні пухлини:*

- 1) з травного каналу,
- 2) з легень, нирок, кістки, шийки матки, яєчника,
- 3) меланома,
- 4) саркома.

**В. Пухлини ретикулоендотеліальної системи:**

- 1) хвороба Ходжкіна,
- 2) неходжкінська лімфома,
- 3) злоякісний гастрцитоз,
- 4) імунобластна лімфаденопатія,
- 5) лімфоматозний гранулематоз,
- 6) синдром шкірно-слизового лімфовузла (у дітей).

**III. Хвороби, що характеризуються системним запаленням сполучної тканини**

- А. Ревматизм.*  
*Б. Системний червоний вовчак.*  
*В. Ревматоїдний артрит (особливо хвороба Стілла).*  
*Г. Гігантоклітинний артрит (ревматична поліміалгія).*  
*Д. Алергічний васкуліт.*  
*Е. Вузликівий періартеріїт.*  
*Є. Гранулематоз Вегенера.*  
*Ж. Панартеріїт та інші захворювання сполучної тканини.*

**IV. Гранулематози**

- А. Хвороба Крона (регіонарний ентерит).*  
*Б. Гранулематозний гепатит.*  
*В. Саркоїдоз.*  
*Г. Вузлова еритема.*

**V. Інші захворювання**

- А. Медикаментозна гарячка.*  
*Б. Емболія легеневої артерії.*  
*В. Тиреоїдит.*  
*Г. Гемолітичні анемії.*  
*Д. Приховані травми з кровотечею в замкнені простори (гематоми).*  
*Е. Розшарувальні аневризми (з інфікуванням або без нього).*  
*Є. Хвороба Уїгла.*

**VI. Спадкові хвороби і захворювання обміну речовин**

- А. Сімейна середземноморська гарячка.*  
*Б. Гіпертригліцеридемія і гіперхолестеринемія.*  
*В. Хвороба Фабрі.*

**VII. Психогенні гарячки**

- А. Звична гіпертермія.*  
*Б. Штучна гарячка.*

**VIII. Періодичні гарячки (наприклад, циклічна нейтропенія)****IX. Порушення терморегуляції****X. Недіагностовані хвороби, що супроводжуються гарячкою**

- А. Такі, що минули:*
- 1) без лікування,
  - 2) після лікування антибіотиками,
  - 3) після лікування протизапальними препаратами.
- Б. Повторні:*
- 1) пригнічувані стероїдами [11].

До 10 % ТГНГ залишаються нерозшифрованими. Одна третина з них згодом минає самостійно. У такому разі ТГНГ слід розцінювати як нерозшифровану інфекцію. В одній третині через якийсь час з'являється додаткова ознака недуги, а ще у третини цих пацієнтів гарячка продовжується.

Окремо слід розглядати групу пацієнтів старше 65 років, оскільки в цьому віці ТГНГ трапляється найчастіше. В цілому причини гарячки у немолодих не відрізняються від всієї популяції.

Позалікарняні інфекції (абсцеси, туберкульоз, ендокардит, цитомегаловірусна інфекція) складають близько 33 %, онкозахворювання (перш за все лімфоми) – 24 %, системні васкуліти – 16 %. Звичайними для цієї групи є алкогольний гепатит і повторні легеневі емболії. Однак найчастішими причинами ТГНГ у статечному віці бувають лейкемія, лімфоми, абсцеси, туберкульоз, артеріїт скроневих артерій [4].

Гарячка неясної етіології може виникати гостро і відчуватися хворим або починатися непомітно. Гострий початок найчастіше пов'язаний з інфекційним процесом, непомітне підвищення температури найбільш характерне для хронічних захворювань.

Для гострої інфекційної гарячки крім гіпертермії характерний гострий початок, остуда з підвищенням температури тіла до 39 °С і вище, загальна слабкість, біль голови, біль у м'язах, суглобах, можливі збільшення лімфовузлів, нудота, блювання, менінгеальні симптоми, біль у горлі, очних яблуках, сірий колір шкірних покривів, блідість. Все це – ознаки інтоксикації, які не є патогномонічними для якого-небудь захворювання, і про це треба пам'ятати, оцінюючи стан хворого.

Гіпертермія, яка виникла гостро, часто супроводжується остудою – станом, при якому хворий відчуває внутрішнє тремтіння і холод, що не зникають навіть після використання грілок і закутування. Ознаки остуди: блідість шкірних покривів, утворення «гусячої шкіри», ясно видимий м'язовий тремор, який іноді настільки значний, що утруднює мову і супроводжується станом, іменованим як «зуб на зуб не попадає». Під час остуди температура тіла підвищується на 2-3 °С, потім остуда змінюється відчуттям жару, услід за яким нерідко буває значне потовиділення.

Необхідно відзначити той факт, що під час гарячки часто з'являється герпетичне висипання (так звана герпетична гарячка), оскільки в цей період імунна система «мобілізує резерви на боротьбу зі збудником, оголюючи тили», а це може супроводжуватися реактивацією вірусу простого герпесу. Зазвичай цей симптом виникає у хворих на пневмококову пневмонію, менінгококовий менінгіт, стрептококові інфекції, малярію, рикетсіози та ін. [12]. З незрозумілої причини герпетичні гарячки рідко трапляються при мікоплазменій пневмонії, туберкульозі, бруцельозі, вітрянці та черевному тифі.

Для полегшення диференційно-діагностичного пошуку при тривалому субфебрилітеті та ТГНГ пропонуємо алгоритм, що складається з 8 етапів:

- 1-й етап – встановлення критеріїв гарячки,
- 2-й етап – диференційна діагностика інфекційної та неінфекційної гарячки,
- 3-й етап – виключення специфічних інфекцій,
- 4-й етап – виключення туберкульозу,
- 5-й етап – виключення неспецифічної інфекції,
- 6-й етап – виключення онкопатології,
- 7-й етап – виключення імунокомплексних захворювань,
- 8-й етап – виключення змішаних захворювань і нозокоміальної гарячки.

На **1-у етапі діагностичного пошуку** встановлюють наявність гарячки, визначають її особливості, ознаки й відмінні риси інтоксикації. Для доказу достовірності гарячки можна рекомендувати хворому протягом декількох днів вести запис результатів вимірювання темпе-



ратури тіла через кожні 3 год (так зване дробне вимірювання температури тіла), природно, з нічною перервою, а у жінок – ще й з урахуванням менструального циклу. Якщо факт підвищення температури тіла доведений, слід звернути увагу на такі його особливості.

1) Переносність (підвищення температури добре переноситься при туберкульозі, бруцельозі, лімфогранулематозі, медикаментозних ураженнях, порушеннях терморегуляції).

2) Наявність остуди. Одноразова остуда найчастіше виникає на початку багатьох інфекційних хвороб: при пневмонії, гострому пієлонефриті та ін. Набагато більше значення має серія ознобів на тлі гарячки, яка спостерігається при сепсисі, інфекційному ендокардиті, абсцесах, гнійному тромбофлебіті і холангітах, бронхоектазах, паранефритах, гострому лейкозі, а також у хворих зі злоякісними новоутвореннями. Найсильніша остуда характерна для менінгококкового менінгіту, лептоспірозу, малярії. Рідше озноби бувають при лімфогранулематозі та бруцельозі. Повторний озноб завжди вказує на якусь тяжку недугу і має бути підставою як для ушпиталення, так і для найретельнішого діагностичного дослідження. Остуда не характерна для туберкульозу, паратифів і черевного тифу.

3) Пітливість (значна пітливість відзначається при туберкульозі, лімфогранулематозі, бруцельозі).

4) Наявність супутньої симптоматики.

Наступним кроком (**2-й етап діагностичного пошуку**) має стати диференційна діагностика неінфекційної та інфекційної гарячки. Обов'язкові загальний аналіз крові, сечі, калу на яйця глистів, аналіз крові на білкові фракції, вміст гаптоглобіну, титри антистрептолізину-О й антистрептогалауронідази, С-реактивний білок; рентгенограма органів грудної порожнини і додаткових пазух носа; електрокардіографія; ехографія серця та органів черевної порожнини; бактеріологічний аналіз сечі, туберкулінові проби; аналіз крові на стерильність.

Серед причин неінфекційної гарячки варто виділити такі:

1) порушення гемопоєзу, наприклад гострий гемоліз або нейтропенія;

2) гострі судинні розлади різного ступеня, такі як інфаркти легені, міокарда або головного мозку;

3) алкогольний на інші види неінфекційного делірію;

4) деякі захворювання, зумовлені порушенням обміну речовин, такі як зоб, порфірія, гіпертригліцеридемія, хвороба Фабрі, хвороба Аддісона, тиреотоксичний криз. Патогенез може бути різним: від активації запальної реакції (вироблення ендогенного пірогену/інтерлейкіну-1) до пошкоджень термогенезу і терморегуляції (гіпертиреозидизм).

Так, гарячка може бути переважаючим проявом *підгострого тиреоїдиту*, коли звичайна для цього захворювання місцева симптоматика й ознаки порушення функції щитоподібної залози не є домінуючими. У зв'язку з відсутністю больового синдрому або його слабкою інтенсивністю не завжди приділяється достатня увага обстеженню щитоподібної залози (огляд, пальпація), яке могло б визначити напрямок діагностичного пошуку. Іноді вдається отримати інформацію (частіше ретроспективно) про короточасні больові відчуття або дискомфорт в ділянці ший. Для виключення тиреоїдиту у випадках тривалої гарячки використовуються визначення рівня гормонів щитоподібної залози, її ультразвукове дослідження, сканування, за необхідності – біопсія.

Діагностичними критеріями неінфекційного походження тривалого субфебрилітету, що мають самостійне значення, є:

- відсутність відхилень при ретельному і всебічному обстеженні, що включає загальний аналіз крові, біохімічні аналізи крові та ін.;
- відсутність дефіциту маси тіла;
- дисоціація між частотою пульсу, дихання і ступенем підвищення температури тіла;
- негативний парацетамоловий тест (парацетамол та інші антипіретети на температуру тіла не впливають).

Латентні запальні вогнища хронічної інфекції у вигляді хронічного тонзиліту, гаймориту, хронічного холециститу виявляються у пацієнтів з тривалим субфебрилітетом приблизно в 6 % спостережень.

Субфебрилітет може бути симптомом *передменструального синдрому*. Зазвичай за 7-10 діб до чергової менструації разом з посиленням нервово-вегетативних розладів підвищується температура тіла. З початком менструації і поліпшенням загального стану температура зазвичай нормалізується.

Стійка субфебрильна температура нерідко спостерігається у жінок в період клімаксу, який іноді перебігає досить тяжко і з дуже строкатою клінічною картиною – нервово-вегетативними, психоемоційними й обмінно-ендокринними порушеннями. Добре підібрана гормонотерапія разом з поліпшенням загального стану хворих сприяє і нормалізації температури тіла.

У початковій стадії *гіпертиреозу* субфебрильна температура може бути єдиним його проявом і лише пізніше приєднуються тахікардія, підвищена збудливість, дратливість, тремтіння пальців рук, схуднення, очні симптоми та ін. Діагноз підтверджується УЗД щитоподібної залози, визначенням рівня тиреотропного гормону і тиреоїдних гормонів у крові, іноді – дослідженням функції залози з радіоактивним йодом. Доцільна консультація ендокринолога.

Температура тіла при *нейроендокринному генезі* субфебрилітету характеризується асиметричністю при вимірюванні в пахових западинах, парадоксальністю при порівнянні ректальної та аксиллярної температури (у нормі температура в прямій кишці на 0,5 °С вище аксиллярної).

**На 3-у етапі діагностичного пошуку** виключають специфічні інфекції, при яких гарячка часто поєднується з іншими ознаками захворювання (катаральний, гастроентеритний, гепатолієнальний синдроми, висип та ін.). Велике значення має правильно зібраний епідеміологічний анамнез.

За наявності у хворого гарячки більше 5 діб насамперед призначуються дослідження для виключення таких інфекційних хвороб:

- черевного тифу (кров на гемокультуру, реакція Відалю);
- висипного тифу (РЗК з рикетсіями Провачека);
- малярії (мікроскопія мазка і «товстої краплі» крові);
- лептоспірозу (пряма мікроскопія в темному полі крові, сечі, ліквору; парні сироватки для реакції мікроаглютинації і лізису – РАЛ, РЗК, РНГА, НРІФ);
- ВІЛ-інфекції (виявлення антитіл до вірусу методами ІФА та імунного блотингу) та опортуністичних інфекцій, які на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу перебігають атипично і тому важко розпізнаються. Наприклад, пневмоцистна пневмонія (часте ускладнення СНІДу) навіть при достатньо масивному ураженні

легень може супроводжуватися субфебрильною температурою тіла, рідким кашлем вранці, загальною слабкістю і помірною задишкою;

- псевдотуберкульозу та ерсиніозу (парні сироватки для РА, РНГА);
- бруцельозу (реакції аглютинації Райта, Гедлсона, РЗК, РНГА, РІФ з дослідженням парних сироваток);
- туляремії (РА, РПГА, ІФА);
- інфекційного мононуклеозу (наявність у лейкоформулі не менше 10 % атипичних мононуклеарів, серологічні реакції Пауля-Буннеля і Гоффа-Бауера);
- трихінеозу (серологічні реакції й трихінеоскопія біопатів м'язів);
- опісторхозу (виявлення в дуоденальному вмісті та в калі яєць опісторхів).

Не слід забувати ще й про амебіаз, який перебігає у формі дифузного гепатиту або у вигляді абсцесу печінки, а також сифіліс та інші венеричні захворювання, частота яких в останні роки зросла в десятки разів.

У цілому для інфекційних хвороб характерні:

- 1) гострий початок;
- 2) підвищення температури тіла до 38,9-40,6 °С, що іноді супроводжується остудою;
- 3) симптоми ураження верхніх дихальних шляхів – фарингіт, нежить, кашель;
- 4) значне нездужання з болями в суглобах і м'язах, світлобоязнь, болючість при рухах очних яблук, біль голови;
- 5) нудота, блювання, пронос;
- 6) гостре збільшення лімфатичних вузлів або селезінки;
- 7) менингеальний синдром у поєднанні з плеоцитозом у спинномозковій рідині або без нього;
- 8) рівень лейкоцитів вище 12 Г/л або нижче 5 Г/л;
- 9) дизурія, почастішання сечовипускання, болі в попереку.

Жоден з перерахованих симптомів не є специфічним тільки для інфекційних хвороб. Більшість цих ознак може відзначатися при гострому лейкозі або системному червоному вовчаку. Проте у разі гострих гарячкових станів за наявності вищеперерахованих симптомів найбільш вірогідний розвиток інфекційного процесу.

Бажано встановити точний діагноз і здійснити всі можливі заходи для з'ясування причини недуги. Перед призначенням антибактерійних препаратів рекомендується здійснити посіви мокроти, крові й сечі або калу, а за необхідності – серологічні та/або шкірні алергічні проби.

**4-й етап діагностики** при ТГНГ зводиться до виключення туберкульозу. Різні форми туберкульозу продовжують займати одне з провідних місць серед інфекційно-запальних процесів. Туберкульоз легень зазвичай діагностують рано, за винятком випадків, коли загальні симптоми випереджають локальні прояви недуги.

Труднощі розпізнавання справжньої природи гарячки у хворих на туберкульоз можуть бути обумовлені зміною патоморфозу захворювання, зокрема його позалегеновою локалізацією, атипівістю перебігу зі збільшенням частоти різноманітних неспецифічних проявів (гарячка, суглобовий синдром, вузлова еритема та ін.). Крім того, ситуація ускладнюється ще й тим, що звичних для лікаря діагностичних орієнтирів (зміни в легенях з характерною локаліза-

цією, анамнестичні відомості, дані бактеріоскопії мокроти або інших біологічних рідин та ін.) може не бути. Рентгенологічні дослідження легень, що виконуються не завжди ретельно (дефекти експозиції знімка, відсутність динамічних досліджень) також не дозволяють вчасно розпізнати туберкульоз. Туберкулінові проби, на які лікарі зазвичай мають великі сподівання, відображають лише стан клітинного імунітету і можуть бути негативними або нечіткими, особливо у хворих з пригніченим імунітетом (хронічний алкоголізм, глюкокортикоїдна терапія, старечий вік). Квантифероновий тест, хоч має високу, але не абсолютну чутливість (89,0%) і специфічність (99,2%). До того ж позитивний результат не дозволяє відрізнити активний туберкульоз від латентної туберкульозної інфекції, а величина рівня гамма-інтерферону не корелює зі стадією та ступенем інфікування, рівнем імунної реактивності або ймовірністю переходу латентного туберкульозу до активного. Значні діагностичні труднощі виникають в тих випадках, коли гарячка є основною або єдиною ознакою захворювання.

До найчастіших форм, що проявляються тривалою гарячкою, належать міліарний туберкульоз легень, дисеміновані форми з наявністю різних позалегенових уражень. Серед останніх насамперед слід мати на увазі специфічне ураження лімфатичних вузлів (периферичних, мезентеріальних), серозних оболонок (перитоніт, плеврит, перикардит), а також туберкульоз печінки, селезінки, уrogenітального каналу, хребта. Захворювання може перебігати під маскою ТГНГ, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона, злоякісної пухлини, синдрому порушеного всмоктування. У більшості випадків виникнення активного туберкульозного процесу є наслідком реактивації первинних (старих) туберкульозних вогнищ, які частіше локалізуються в легенях, бронхопальмональних лімфатичних вузлах, селезінці. Тому зважені мезентеріальні лімфатичні вузли, кальцинати, навіть міліарні, що виявляються при рентгенологічних дослідженнях черевної порожнини й УЗД в печінці або селезінці можуть свідчити про зв'язок ТГНГ із туберкульозом. Не слід забувати і про можливе ураження нирок і кісток.

У загальному аналізі крові виявляють лімфоцитоз, іноді помірну еозинofilію, зменшення ШОЕ. Токсична зернистість протоплазми нейтрофілів нехарактерна. Для діагностики туберкульозу роблять прицільну рентгенографію, комп'ютерну чи магнітно-резонансну томографію легень з особливою увагою на стані бронхопальмональних лімфатичних вузлів, наявності кальцинатів у легенях, плевральних спайок, що є дуже підозрілим на зв'язок ТГНГ із туберкульозом. У ряді випадків доцільне здійснення томографії середостіння, бронхоскопії, іригоскопії, офтальмоскопії та інших інструментальних методів.

Оскільки підозра на наявність туберкульозу вимагає мікробіологічної верифікації, необхідне ретельне дослідження різних біологічних матеріалів (мокрота, бронхоальвеолярна рідина, промивні води шлунку, сеча, кал, порожнинні ексудати та ін.). Імунологічні дослідження, що здійснюються останнім часом, розраховані на виявлення у крові й інших біологічних рідинах специфічних антигенів збудника та антитіл до них. Проте діагностична цінність цих даних неоднозначна, зважаючи на низьку чутливість і специфічність методу і варіацій імунної відповіді хворих. Одним з найдосконаліших способів ідентифікації мікобактерій є полімеразна ланцюгова реакція.

Важливе діагностичне значення в розпізнаванні туберкульозу за наявності у хворих тривалої гарячки має прижиттєве морфологічне дослідження органів і тканин (лімфатичні вузли, печінка та ін.). Оскільки печінка часто майже обов'язково уражається при гематогенно-дисемінованому туберкульозі, інформативним методом є лапароскопія, що дозволяє оглянути печінку, очеревину і за необхідності здійснити прицільну біопсію.

З урахуванням цих труднощів розпізнавання туберкульозу у хворих з ТНГ виправданим підходом в деяких ситуаціях слід вважати пробне лікування туберкулостатичними препаратами. Подібні рішення ухвалюються спільно з фізіатрами в тих випадках, коли вичерпані всі доступні діагностичні можливості, включаючи морфологічні. Пробну терапію доцільно здійснювати, щонайменше, двома препаратами з обов'язковим включенням ізоніазиду. Небажане призначення антибіотиків, які, поряд з протитуберкульозною активністю, впливають ще й на інші мікроорганізми (аміноглікозиди, рифампіцин, фторхінолони). Ефект від протитуберкульозних препаратів слід очікувати не раніше 4-8 тижнів після їх призначення. При неясності діагнозу і підозрі на туберкульоз хворим з ТНГ не рекомендується призначати глюкокортикоїди через небезпеку генералізації специфічного процесу.

Таким чином, причинами гіподіагностики туберкульозу є такі: 1) незнання клінічної картини позалегенового туберкульозу, особливо абдомінальної форми (мезаденіт, ілеотифліт, уповільнений перитоніт); 2) нерідка відсутність первинного вогнища при позалегеновому туберкульозі; 3) наявність параспецифічних проявів (суглобовий синдром, кератокон'юнктивіт, вузлувата еритема та ін.), що помилково трактується як імунотоксичне захворювання; 4) нівеляція клінічної картини туберкульозу при здійсненні неспецифічної терапії рифампіцином, стрептоміцином чи іншими туберкулостатичними препаратами; 5) неврахування можливості наявності туберкульозу як другого, конкуруючого, захворювання у хворого; 6) необґрунтовано рання оцінка результатів пробної терапії.

**На 5-у етапі діагностичного пошуку** виключають неспецифічну інфекцію. Вона може бути локалізованою і генералізованою. Найчастішими причинами гарячкового синдрому є сепсис, абсцеси органів черевної порожнини і малого таза (піддіафрагмальний, підпечінковий, внутрішньопечінковий, міжкишковий, внутрішньокишковий, тубооваріальний, паранефральний, передміхурової залози та ін.), холангіт, апостематозний нефрит, остеомиєліт, інфекційний ендокардит.

**Сепсис** – поліетіологічне інфекційне захворювання, яке розвивається на тлі змінених захисних механізмів організму і характеризується наявністю вхідних воріт і/або первинного вогнища інфекції (яке не завжди вдається своєчасно виявити), стійкою мікробемією, поліорганными ураженнями й ациклічним прогресуючим перебігом. Є одним з частих причин тривалих гарячок.

Збудниками сепсису можуть бути різні мікроорганізми – патогенні (сальмонели, рикетсії, хламідії, мікоплазми), умовно-патогенна грампозитивна (стафілококи, стрептококи, пневмококи) і грамотришні флора (псевдомонади, ешерихії, протеї, клебсієли, ентеробактерії), анаероби, гриби, а також їх асоціації.

Сепсис виникає передусім у зв'язку із суттєвим зниженням резистентності організму (вікові особливості імунореактивності, аутоімунні хвороби, онкопатологія, туберкульоз, порушення обмі-

ну речовин, хронічні інтоксикації, неповноцінне харчування, застоювання імунодепресантів, іонізуюче опромінювання, стресові ситуації та ін.). Однак, суттєве значення належить і особливостям мікроорганізмів, зокрема їх високій вірулентності та інфікувальній дозі, значними токсичними й алергічними властивостями, незвичайному шляху попадання збудника в органи і тканини організму. Як правило, при цьому створюються умови для того, щоб мікробні вогнища запалення стали місцями бурхливого розмноження збудників і джерелами для повторної генералізації. Сепсис вирізняється тяжким ациклічним перебігом, відсутністю тенденції до самовільного одужання.

Клінічна картина сепсису багатоманітна. Вона складається із симптомів загальної інтоксикації і клінічних проявів, обумовлених первинним вогнищем і метастазами. Сепсис, як правило, починається гостро, проте у частини хворих (25 %) спостерігається стан, який В. Г. Бочоришвілі розцінював як передсепсис [13]. Виділяють три його варіанти:

- 1) затяжний субфебрилітет, який змінюється високою гарячкою неправильного типу і появою інших симптомів;
- 2) 2-3-годинні підйоми температури тіла до фебрильних цифр з оступою і наступним проливним потом 1-2 рази на тиждень;
- 3) протягом 1-3 місяців гарячкві хвилі з апірексіями між ними, потім хвилі частішають, гарячка наростає і розвивається характерна картина сепсису.

Інтоксикація проявляється гарячкою, частіше інтермітуючого типу з різким ознобом, мінливим відчуттям жару і сильною пітливістю. Рідше буває гарячка постійного типу і тримається на високих цифрах. Стан хворого швидко стає тяжким. Ознаки, пов'язані з воротами інфекції і первинним вогнищем, не завжди виявляються достатньо чітко.

Клінічна картина сепсису розрізняється залежно від його етіології, локалізації первинного вогнища або вхідних воріт (черезшкірний, отогенний, одонтогенний, гінекологічний, уросепсис, криптогенний та ін.), перебігу (блискавичний, гострий, хронічний) і форми (септицемія, септикопемія), проте, завжди характеризується поліорганныстю уражень і поліморфізмом симптоматики.

Шкірні покриви бліді, субіктеричні, ціанотичні, можливий висип і/або енантема у вигляді везикул, пустул, різних за розміром геморагії. У головному мозку спостерігаються абсцеси з різноманітною загальною й вогнищевою симптоматикою, може бути гнійний менінгіт. Відзначається задишка, можливі пневмонія, інфаркт, абсцес і гангрена легені, гнійний плеврит. Пульс частий, лабільний, артеріальний тиск знижується, межі серця розширені, тони серця ослаблені, при ураженні клапанів серця вислуховуються органічні шуми. Печінка і селезінка збільшені. Часто розвивається геморагічний нефрит, при занесенні інфекції в нирки – цистит, пієліт, паранефрит. Спостерігаються артрити, остеомиєліт, міозити й абсцеси м'язів. За рахунок пригнічення кровотворення прогресує анемія, відзначається лейкоцитоз чи лейкопенія, характерний нейтрофілоз зі зрушенням вліво, підвищення ШОЕ. Вміст білірубіну і креатиніну зростає, згортання крові і протромбіновий індекс, загальна кількість білка, вміст кальцію і хлоридів крові знижені.

Для підтвердження діагнозу й адекватної терапії здійснюють багаторазове бактеріологічне дослідження крові, яку в кількості 5-10 мл краще забирати під час ознобу, що виникає під час попа-

дання мікробів у кров з вогнищ. Посіви роблять 5 разів на добу протягом перших 2-3 діб перебування хворого в стаціонарі, бажано до початку антибактерійної терапії. Можливе бактеріологічне дослідження інших біологічних середовищ (сечі, ліквору, жовчі), вмісту первинних і вторинних вогнищ [14].

Основними факторами ризику розвитку *гнійних запальних процесів у черевній порожнині* є оперативні втручання, травми живота, наявність деяких захворювань кишечника (дивертикулез, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона), жовчовивідних шляхів (холелітаз, стриктури проток), тяжких «фонових» захворювань (цукровий діабет, хронічна алкогольна інтоксикація, цироз печінки, лікування глюкокортикоїдами) з розвитком імунodefіцитного стану.

Перенесені незадовго до виникнення гарячки операції на органах черевної порожнини (холецистектомія, апендектомія та ін.) або малого таза (видалення яєчника, матки, аденомектомія) дають достатньо підстав підозрювати за причину ТГНГ гнійні захворювання, навіть за відсутності місцевої симптоматики. Роль ударів і травм живота може зводитися до виникнення внутрішньочеревних гематом, наприклад, підкапсульної гематоми печінки, з подальшим їх нагноєнням.

Основні критерії гнійного інфекційного захворювання: гострий початок з гарячки гектичного типу, збільшення ШОЕ, лейкоцитоз (може бути і лейкопенія) з різким зрушенням лейкоцитарної формули вліво і токсичними змінами нейтрофілів, м'яка збільшена селезінка. Додатковими методами дослідження є рентгенографія легень, черевної порожнини, додаткових пазух носа, зубів, внутрішньовенна урографія, УЗД черевної порожнини, нирок, серця, комп'ютерна томографія, за показаннями – лапароскопія. Важливе діагностичне значення має бактеріологічне дослідження крові й сечі.

Кров у кількості 10-20 мл забирають з дотриманням правил асептики й антисептики у фазу підвищення температури або на висоті гарячки 3-5 разів на добу, через кожні 1-2 год, 4-5 разів на тиждень. Кров збирають у пробірки з універсальними живильними середовищами для аеробних і анаеробних бактерій, причому об'єм живильного середовища повинен в 10 разів перевищувати об'єм крові для ослаблення її бактерицидних властивостей. Зразки крові доставляють в бактеріологічну лабораторію і поміщають в термостат при температурі 37 °С. Не слід залишати флакони з кров'ю в холодильнику. Терміни отримання результатів варіюють від 1 до 7 діб. Якщо результати посіву венозної крові негативні, доцільний посів артеріальної крові з променевої або стенової артерії.

У зв'язку з частою відсутністю місцевих симптомів складно діагностувати дрібні множинні абсцеси печінки, селезінкові й тазові абсцеси, а також піддіафрагмальний абсцес. Слід звертати увагу на такі клінічні прояви піддіафрагмального абсцесу: болі в підребер'ї, пов'язані з диханням, рухом, глибокою пальпацією; іррадіація болю у спину або поперек; притуплення перкуторного легеневого звуку й ослаблення дихання в нижніх відділах легень. Рентгенологічно може визначитися високе стояння, випинання й обмеження рухливості правого купола діафрагми, випіт у плевральну порожнину на стороні ураження, наявність повітря під діафрагмою. Виявленню абсцесу в черевній порожнині сприяють УЗД, комп'ютерна томографія, а іноді й лапаротомія.

При локалізації вогнища гнійної інфекції в нирках і сечовивідних шляхах (*пієлонефрит, паранефрит, апостематозний нефрит*) характерних змін у сечі може не бути. До того ж пієлонефрит не завжди супроводжується тривалою гарячкою. Пірексія виникає, як правило, при внутрішньо- або позанирковій обструкції. Затяжну гарячку можна спостерігати у разі закупорки сечоводу скученням лейкоцитів і ниркового епітелію, як це буває при сосочковому некрозі, а також в окремих випадках при локальному пієлонефриті. У чоловіків можливий абсцес простати, причому у таких хворих може не бути дизурії і болю в прямій кишці. У таких випадках необхідне ретельне клінічне обстеження, рентгенографія, ехографія, комп'ютерна томографія.

Не слід забувати і про можливість розвитку *остеомиєліту*, який нерідко перебігає без місцевої симптоматики. Припускають остеомиєліт при ТГНГ дозволяють вказівки на травми скелета, яким хворі часто не надають значення або згадують про них пізніше, характер професійної діяльності пацієнтів (заняття спортом, балетом та ін.). При підозрі на остеомиєліт обов'язкові рентгенологічне дослідження відповідних ділянок скелета (негативні результати не дозволяють остаточно виключити остеомиєліт) і комп'ютерна томографія. Одним з методів діагностики захворювання є радіоізотопне сканування кісток (остеоцинтиграфія) у зоні локальної болючості. У багатьох випадках діагностичні сумніви вирішуються при отриманні гною під час пункції.

Однією з причин ТГНГ серед інфекційно-запальних захворювань є *інфекційний ендокардит*. Найчастіше це первинний процес, проте можливий розвиток ендокардиту на змінених клапанах (ревматичні, атеросклерозні вади) і на клапанних протезах. Джерело збудника при формуванні ендокардита (панарицій, остеомиєліт, ендометрит, стоматологічні маніпуляції, інтеркурентна інфекція, хірургічні й урологічні втручання та ін.) при ТГНГ вдається виявити не завжди, що певною мірою утруднює діагностичний пошук. Іноді інфекційне ураження клапанів може спостерігатися при септичних процесах як прояв септикопемії у хворих на пневмококову пневмонію. До групи ризику з розвитку інфекційного ендокардиту належать споживачі ін'єкційних наркотиків, у яких часто розвивається «правосерцевий» ендокардит, що необхідно враховувати при клінічному аналізі відповідних ситуацій.

Для інфекційного ендокардиту характерні гарячка, остуда, пітливість, слабкість, нездужання, розбитість, відсутність апетиту. У хворих з недостатністю кровообігу, нирковою недостатністю температура тіла може бути субфебрильною. Слід зазначити, що гарячка при інфекційному ендокардиті іноді значно випереджає характерні для цього захворювання гепатолієнальний синдром, анемію, нефрит. Так звана периферична симптоматика інфекційного ендокардиту нині спостерігається рідко і зазвичай характерна для тяжкого ступеню недуги.

Домінуючим в клінічній картині інфекційного ендокардиту є ураження ендокарда, ознаки якого з'являються через 2-3 тижні від початку хвороби. У хворого з первинним ендокардитом починає формуватися вада серця, найчастіше аортальна. Починає вислуховуватися протодіастолічний шум у V точці, який посилюється при нахилі хворого вперед. Достатньо швидко приєднується й аортальний систолічний шум, особливо при великій мікробній вегетації на аортальному клапані. Потім з'являються периферичні



ознаки аортальної недостатності, типовий «аортальний» артеріальний тиск, швидко розвивається лівошлуночкова недостатність. Можливі тромбоемболії різних судинних ділянок, іноді з фатальними наслідками. В той же час дані аускультативні можуть бути негативними при ураженні правих відділів серця, а також при ураженні тих ділянок ендокарда, над якими є рубцева тканина після перенесених інфарктів міокарда.

Результати бактеріологічного дослідження крові, на які зазвичай є великі надії, у 30-60 % хворих бувають негативними (у зв'язку з частим безконтрольним призначенням антибіотиків при ТГНГ, переважним ураженням правих відділів серця, наявністю незвичайних збудників, що вимагають спеціальних методів дослідження). Допомогу в діагностиці надає ехокардіографія, що дозволяє в більшості, але не у всіх випадках, виявити вегетацию на клапанах серця.

*Інші бактерійні інфекції.* До них належать синусити, ретроперитонеальний інфекційний процес, наприклад аневризма, закупорена згустками, що організуються, і чужорідними тілами, що послужило причиною вторинного інфікування. У таких хворих часто виділяють патогенну кишкову мікрофлору (включаючи *E. coli*, *Bacteroides* і *Salmonella*). У цих випадках оперативне втручання показане як з діагностичною, так і з лікувальною метою. Крім того, у деяких хворих з розширювальними аневризмами гарячка виникає без супутніх інфекційних процесів.

*Ятрогенні інфекції.* До них належать захворювання, спричинені контамінованими катетерами, артеріовенозними фістулами, а іноді також первинні ранові інфекції неясної локалізації. Як правило, для їх лікування, крім антибактерійної терапії, необхідно видалити чужорідне тіло. Значну проблему становить також інфікування внутрішньосудинних трансплантатів, яке може призвести до тривалої бактеріємії.

*Інфекції, спричинені вірусами, рикетсіями і хламідіями.* Ці інфекції рідко супроводжуються затяжною гарячкою, проте у хворих з інфекційними процесами, збудниками яких є віруси Епштейна-Барр або цитомегаловіруси, може виникати фебрилітет, що характеризується спонтанними ремісіями і загостреннями. Все частішою причиною тривалої гарячки у хворих з ослабленою імунною системою стає цитомегаловірус (нерідко у поєднанні з *Pneumocystis*). У таких випадках діагностичні труднощі пов'язані з наявністю синдрому, схожого з таким при інфекційному мононуклеозі або постперфузійній гарячці. Оскільки, як правило, хворі не надто тяжко переносять недугу і спостерігається спонтанна ремісія, тривалих дорогих досліджень при цих інфекційних процесах не здійснюють. При орнітозі клінічна картина може нагадувати черевний тиф. Ендокардит, зумовлений гарячкою Ку, є складним і смертельно небезпечним захворюванням, що вимагає антибактерійної терапії і протезування клапанів.

На **6-у етапі діагностичного пошуку** виключається онкопатологія і гранулематози. Особливо складні для діагностики пухлини, які не проявляються локальними симптомами. Причиною гарячки може бути розпад пухлини, паранеопластичні процеси, приєднання вторинної інфекції. Підвищення температури тіла – найчастіший симптом в онкологічних хворих, нерідко гарячка відзначається навіть при нормальній ШОЕ, а іноді вона може бути єдиним клінічним проявом прихованого злоякісного новоутворення.

У ряді випадків на думку про пухлину при ТГНГ можуть наводити такі неспецифічні синдроми, як вузлувата еритема (особливо рецидивна), гіпертрофічна остеоартропатія, мігруючий тромбофлебїт і деякі інші. На жаль, ці ознаки не завжди правильно оцінюються і трактуються як паранеопластичні лише ретроспективно.

ТГНГ трапляється при злоякісних пухлинах нирок (гіпернефроми), печінки, шлунку, кишечнику, легень, передміхурової залози, яєчників, карциномі підшлункової залози або кістки, гепатомі, а також може бути одним з найбільш ранніх проявів пухлин ретикулоендотеліальної системи. Причиною гарячки є ендогенний піроген/інтерлейкін-1, що виробляється цими пухлинами.

*Лейкоз.* Часто прояви гострого лейкозу плутають з початком гострого інфекційного захворювання. Гострий лейкоз майже завжди супроводжується підвищенням температури понад 40,0 °С. Своєчасна діагностика нерідко буває утруднена через відсутність бластних клітин у крові й кістковому мозку. Проте у хворих виявляють анемію і лейкопенію, такий стан називають прелейкозом. Хронічний лімфоцитарний або гранулоцитарний лейкоз може супроводжуватися гарячкою, яка, як правило, зумовлена супутньою інфекцією. Постановка діагнозу в такому випадку нескладна, оскільки є характерні зміни лейкоцитів у периферичній крові. Проте для підтвердження діагнозу необхідно виключити наявність інфекційного процесу, а також спробувати за допомогою відповідних лікарських засобів вплинути на найбільш вірогідний патогенний мікроорганізм.

*Міксосоми серця* – рідкісні первинні пухлини. У більшості випадків вони локалізуються в лівому передсерді. Частіше міксосоми виявляються у жінок і розвиваються, як правило, в середині життя. Міксосоми часто супроводжуються гарячкою, слабкістю, мінливими серцевими шумами, ознаками периферичної емболії, артралгіями і збільшеною ШОЕ. Подібні прояви часто примушують виставити помилковий діагноз хронічної інфекції. Характерними проявами міксом є пароксизмальна позиційна серцева недостатність і повторні тромбоемболії. За наявності постійних симптомів без певного діагнозу необхідно виконати двовимірну ехокардіографію і у разі виявлення змін на ехокардіограмі здійснити ангіографічне дослідження для виключення міксосоми передсердя.

*Інші пухлини однорідної щільності.* Незмінною ознакою пухлин однорідної щільності, що спричиняють гарячку неясного генезу, є наявність метастазів у черевній порожнині. Ці пухлини виникають зазвичай у людей статечного віку. Діагноз, як правило, ставлять на підставі лапаротомії, спрямованої на уточнення локалізації процесу, з урахуванням даних анамнезу, огляду і неінвазивних методів дослідження. Локалізація первинного вогнища може бути різною (нирки, печінка, підшлункова залоза, шлунок, плевра, легені, кишечник).

Осіб середнього і, особливо, статечного віку насамперед обстежують за так званою онкологічною програмою. Діагностика залежно від ймовірної локалізації процесу включає рентгенологічне дослідження легень, середостіння, травного каналу, нирок, селективну ангіографію, УЗД органів черевної порожнини і нирок, комп'ютерну томографію, ендоскопічні дослідження, сканування печінки і селезінки, лапароскопію з прицільною біопсією печінки і лімфатичних вузлів, стерильну пункцію, трепанобіопсію, повторні консультації уролога, гінеколога та інших спеціалістів.



Хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз) характеризується хвилеподібною гарячкою (рідко буває при інших захворюваннях, за винятком бруцельозу, малярії), профузною пітливістю, свербінням шкіри, нейтрофільним лейкоцитозом з еозинофілією і моноцитозом. При підозрі на лімфогранулематоз у план обстеження включається рентгенограма легень і томограма середостіння, біопсія периферичних лімфатичних вузлів, комп'ютерна томографія (внутрішньоочеревинні лімфатичні вузли), сцинтиграфія (кістки, лімфатичні вузли), медіастиноскопія або лапароскопія з прицільною біопсією лімфатичних вузлів. Діагноз підтверджується виявленням клітин Березовського-Штернберга в біоптатах лімфатичних вузлів, іноді – в пунктатах печінки, селезінки, кісткового мозку.

**Неходжкінська лімфома.** Це захворювання зазвичай проявляється у вигляді гарячки, загальної симптоматики і лімфаденопатії, яку, як правило, помічає сам хворий. Характерні також гепатоспленомегалія і болі в кістках. Лабораторними методами дослідження зазвичай виявляють анемію, лейкоцитоз, атипові лімфоцити. Діагноз ставлять на підставі біопсії лімфатичних вузлів, проте в початковій стадії патологічного процесу дані біопсії можуть бути оцінені помилково, оскільки є реактивна гіперплазія та інфільтрація атиповими лімфоцитами. Після хіміотерапії відзначають тривалі ремісії.

**Лімфомоподібні синдроми.** Описані деякі хвороби, клінічно і гістологічно схожі з неходжкінською лімфомою, які проте перебігають сприятливіше, з добрим ефектом від застосування стероїдів і протипухлинних препаратів. Усі ці захворювання можуть перебігати у вигляді гарячки неясного генезу. До них належать імунобластна лімфаденопатія, лімфаденоїдний гранулематоз, гострий мегакаріоцитарний мієлоз і (у дітей) синдром шкірно-слизового лімфатичного вузла (хвороба Кавасакі).

**Злоякісний гістіоцитоз** належить до рідкісних інфільтративних уражень, що виникають унаслідок злоякісного росту шкірних клітин Лангерганса. Гарячка, виснаження, генералізована лімфаденопатія і гепатоспленомегалія зумовлюють несприятливий прогноз. Крім того, уражаються кістковий мозок, легені й шкіра, можуть розвиватися анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії або їх поєднання. Тенденція до швидкого прогресування часто утруднює постановку діагнозу за даними біопсії. Підтвердити діагноз можна шляхом виявлення гігантських злоякісних недиференційованих ендотеліальних клітин з переважанням гістіоцитів і еритрофагоцитозу.

**Регіонарний ентерит.** Іноді гарячку неясного генезу викликають запальні ураження товстої і тонкої кишки. У тому випадку, якщо у хворих з'являються тільки гарячка, болі в животі, повторні напади діареї або незначні зміни з боку кишечника, що свідчать про низьку його прохідність, можна діагностувати регіонарний ентерит.

**Гранулематоз печінки.** Це захворювання невідомої етіології є частою причиною гарячки неясного генезу. Можливо, гарячка є проявом гіперчутливості, хоча антигени, відповідальні за її виникнення, ідентифікують рідко. При біопсії печінки виявляють характерні ознаки хвороби – неказеозні гранульоми. Слід виключити специфічні захворювання, які можуть супроводжуватися подібною реакцією, серед них туберкульоз, хвороба

Ходжкіна, гістоплазмоз, саркоїдоз, реакції на вживання лікарських препаратів, первинний біліарний цироз і шистосомоз. Гарячка зазвичай стихає спонтанно протягом декількох тижнів або місяців. Іноді зниження температури тіла може бути зумовлене використанням протизапальних препаратів або стероїдів.

Для саркоїдозу гарячка нехарактерна, проте вона може бути значною при артралгіях, ураженнях лімфатичних вузлів воріт легені, шкірних змінах, що нагадують вузлувату еритему, або за наявності великих вогнищ у печінці. При виявленні збільшених лімфатичних вузлів, ураженнях очей і гіперглобулінемії можна лише припустити діагноз. Остаточно діагноз ставлять на підставі біопсії шкіри, лімфатичних вузлів, м'язів і печінки. Виявляють підвищену активність ангіотензинтрансформувального ферменту. Діагностику утруднює поява вузлуватої еритеми або судинного висипу іншого виду задовго до виникнення гранульом.

**7-й етап діагностики** – виключення імунокомплексних захворювань. Дифузні захворювання сполучної тканини і системні васкуліти порівняно рідко проявляються ізольованою тривалою гарячкою, хоча це й трапляється. Зазначена група захворювань представлена, головним чином, такою патологією, як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, хвороба Стілла, ревматизм, різні форми системних васкулітів (вузликовий артеріїт, скроневий артеріїт та ін.), так звані перехресні синдроми (*Overlaps*).

Звичні діагностичні ознаки вищезгаданих захворювань недостатні або їх немає при гарячкових дебютах системного червоного вовчаку та інших системних васкулітах, коли гарячка випереджає появу суглобового синдрому чи інших системних порушень. У подібних ситуаціях підозра на системну патологію, що визначає напрямок діагностичного пошуку, може виникати при динамічному спостереженні за хворими після виявлення інших клініко-лабораторних ознак. У той же час важлива правильна оцінка всіх симптомів, що здаються неспецифічними або пов'язуються зазвичай із самою гарячкою (міалгії, м'язова слабкість, біль голови та ін.). Так, поєднання вказаних ознак з гарячкою, особливо при підвищенні ШОЕ, дає підставу запідозрити такі захворювання, як дерматоміозит (поліміозит), ревматична поліміалгія, скроневий артеріїт (хвороба Хортон-Могата).

На цьому етапі діагностичного пошуку доповненням до загальноклінічних досліджень є визначення С-реактивного білка, сіалових кислот, ревматоїдного фактора, L-клітин, антинуклеарних антитіл, циркулюючих імунних комплексів, комплекменту і його фракцій і т.д.

**Ревматоїдний артрит.** У класичному вигляді це захворювання не становить труднощів для діагностики, проте у деяких хворих з гарячкою неясного генезу як перший симптом на ранніх етапах хвороби артрити може не бути. У таких хворих спочатку виявляють гарячку, гепатоспленомегалію, лімфаденопатію, короточасні висипання, анемію і лейкоцитоз. Зміни суглобів з'являються лише на пізніх стадіях захворювання. Цю хворобу частіше спостерігають у людей молодого віку, і її можна вважати за аналог ювенільного ревматоїдного артрити. Діагноз, як правило, ставлять після тривалого спостереження, тому що проби на ревматоїдний артрит зазвичай негативні. Прогноз

частіше сприятливий, добрий ефект дає застосування ацетилсаліцилової кислоти, нестероїдних протизапальних препаратів і стероїдів. Артрит і характерний шкірний висип (хронічна мігруюча еритема), спричинені *Borrelia burgdorferi* (хвороба Лайма), можуть утруднити постановку правильного діагнозу.

При хворобі Стілла у дорослих (18-35 років) найчастіше буває висока гарячка (понад 39 °С) з максимальними цифрами увечері і нормалізацією вранці. Рідше спостерігаються два піки температури протягом дня, приблизно в 20 % випадків температура не знижується до нормальних цифр. Типове макулярне або макулопапульозне висипання рожевого кольору, часто транзиторне і спостерігається на висоті температури, розташовується на тулубі, проксимальних відділах кінцівок, обличчі, може супроводжуватися свербінням. Найбільш специфічним для хвороби Стілла є ураження дистальних міжфалангових суглобів кистей, хоча можливий розвиток артритів великих суглобів. Хворих можуть турбувати інтенсивні міалгії, постійний, сильний, пекучий біль у горлі, плевральні болі (нерідко у поєднанні з ознаками плеврального і перикардального випоту). Часто спостерігаються асептичний пневмоніт, гепатоспленомегалія, ураження лімфовузлів шиї. У деяких випадках турбують болі в животі. Лабораторно: значне прискорення ШОЕ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, підвищення рівня С-реактивного білка і феритину. Негативні або дуже низькі титри антинуклеарних антитіл і ревматоїдного фактора. Важливо пам'ятати, що немає певної моделі появи симптомів, характерних для хвороби Стілла, крім гарячки і болів у суглобах, які в більшості випадків є основними проявами в дебюті недуги. Інші симптоми можуть не з'являтися тижнями і навіть місяцями, або не виникають взагалі [15].

*Гігантоклітинний артеріїт (ревматична поліміалгія).* Це захворювання виникає у людей статечного віку і супроводжується гарячкою, болями голови, міалгіями й артралгіями. Видимий артрит розвивається рідко. Протягом значного часу гарячка залишається єдиним симптомом, потім збільшується швидкість осідання еритроцитів, можливий розвиток анемії, лейкоцитозу та еозинофілії. Іноді скроневі й потиличні артерії можуть бути запаленими і болючими на дотик, але в більшості випадків цього не спостерігається. У будь-якому разі діагноз ставлять на підставі даних біопсії скроневої артерії. При залученні до процесу артерії сітківки можуть виникати розлади зору аж до його втрати. Для лікування цього захворювання успішно застосовують стероїдні препарати в невеликих дозах, які також можна використовувати з метою лікувальної проби.

*Скроневий артеріїт* характеризується появою локалізованого болю голови, потовщенням і болючістю скроневих артерій з ослабленням або відсутністю їх пульсації, однобічною втратою зору. Верифікація діагнозу можлива за допомогою біопсії так званого скроневого комплексу, при отриманні якого вдається досліджувати шкіру, м'язову тканину, скроневу артерію (гранулематозне запалення з гістіоцитарною і лімфоїдною інфільтрацією всіх стінок судини, з руйнуванням внутрішньої еластичної мембрани). Біопсію здійснюють не менше ніж за 24-48 год до початку лікування кортикостероїдами.

При високій ймовірності дифузного захворювання сполучної тканини можливе пробне лікування глюкокортикоїдами в малих

дозах (15-20 мг/добу). Їх ефективність при такій патології настільки специфічна, що може мати діагностичне значення. У той же час слід уникати призначення глюкокортикоїдів як пробне лікування без достатньо обгрунтованої підозри на наявність системного захворювання.

На **8-у етапі діагностичного пошуку** виключають змішані захворювання, медикаментозні, нозокоміальні та інші види гарячок.

Серед причин ТГНГ залишається актуальною ревматична гарячка з відсутністю мікроорганізмів у крові (*абактерійний ендокардит*) і мінливою аускультативною симптоматикою. Гарячка стійка до антибіотиків, але піддається лікуванню саліцилатами і глюкокортикоїдами.

У деяких хворих гарячка може бути єдиною або одним з основних проявів *тромбофлебіту глибоких вен кінцівок, таза або рецидивної тромбоемболії легеневої артерії*. Такі ситуації виникають частіше після пологів, переломів кісток, оперативних втручань, за наявності внутрішньовенних катетерів, у хворих з миготливою аритмією, серцевою недостатністю. При тромбозах глибоких вен деяке діагностичне значення може мати кваліфіковане доплерівське дослідження відповідних судин. Гепарин здатний повністю перебороти або зменшити гарячку протягом 48-72 год, тоді як антибіотики не ефективні. З урахуванням цього, при підозрі на таку патологію можливе призначення пробного лікування гепарином, ефект від якого може мати діагностичне значення і визначати подальше ведення хворих.

*Медикаментозні гарячки* реєструються в 5-7 % випадків ТГНГ. Вони можуть виникати у відповідь на будь-які лікарські препарати через різні проміжки часу (частіше на 7-9-у добу терапії) і не мають ніяких специфічних ознак. Діагностиці сприяють відсутність інфекційного або соматичного захворювання, еозинофілія і макулопапульозне симетричне висипання, яке збігається у часі з прийомом ліків, добра переносність гарячки, відносна брадикардія з відсутністю кореляції між гарячкою і частотою серцевих скорочень. Звертають увагу на «симптом ножиць», коли основне захворювання зазнає зворотної динаміки, але температура тіла підвищується, а частота пульсу зменшується. Нормалізація температури відбувається через 2-3 доби після відміни підозрюваного препарату. При порушеннях метаболізму препарату, його сповільненій екскреції, при ураженні печінки й нирок гарячка може зберігатися довше. Підтверджувати діагноз медикаментозної гарячки повторним призначенням препарату украй небажано.

Найчастіше гарячка виникає при застосуванні наступних груп медикаментів:

- антибактерійні препарати (пеніциліни, цефалоспорини, тетрациклін, еритроміцин, норфлуксацин, ізоніазид, піразинамід, нітрофурані, сульфаніаміди, амфотерицин В);
- цитостатики (блеоміцин, аспарагіназа, прокарбазин);
- серцево-судинні (альфа-метилдопа, хінідин, гідралазин, прокаїнамід, каптоприл, гідрохлортіазид, гепарин);
- протизапальні засоби (аспірин, ібупрофен);
- препарати, що діють на ЦНС (карбамазепін, хлорпромазин, галоперидол, фенобарбітал, дифенілгдантоїн, тіорідазин);

- інші препарати (йодисті, антигістамінні, клофібрат, алопуринол, левамізол та ін.).

Важливо розуміти механізми розвитку медикаментозної гарячки:

1) гарячка, спричинена фармакологічною дією препарату, яка може бути пов'язана з потужною антибіотикотерапією і масивною загибеллю мікроорганізмів (наприклад, при сифілісі, лептоспірозі, пневмококовій пневмонії та ін.), що володіють пірогенним ефектом (реакція Яриша-Герксгеймера), або хіміотерапією неопластичних захворювань із вивільненням з них ендогенних пірогенних субстанцій;

2) гарячка, пов'язана з дією на різні ланки терморегуляції: стимуляція терморегуляторного центру (зокрема амфетамін, деривати кокаїну), дія на периферичні ланки терморегуляції (наприклад, гормони щитоподібної залози збільшують теплопродукцію, норадреналін обмежує віддачу тепла);

3) гарячка, зумовлена спадковим ферментативним дефектом. Наприклад, ряд кіків спричиняє гемолітичну анемію у хворих з дефіцитом ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; злаякісна гіпертермія, спричинена анестетиками і міорелаксантами;

4) гарячка, що виникає при гіперчутливості до лікарських препаратів, в основі якої лежить імунний механізм, що підтверджується частим її поєднанням з іншими ознаками медикаментозної алергії (шкірний висип, кропив'янка, еозинофілія, вовчак-овий синдром та ін.) [1].

*Нозокоміальна гарячка* з'являється у пацієнтів через 2 і більше діб від моменту їх ушпиталення. Вона частіше за інших розвивається в осіб старше 65 років або ж у хворих з обтяженим преморбідним фоном. Етіологічна структура нозокоміальної ТГНГ відрізнятиметься залежно від рівня організації санітарно-епідеміологічного нагляду в стаціонарі, його профілю і ряду інших обставин. Проте основними причинами нозокоміальної ТГНГ слід вважати інфекції сечовивідних шляхів (74 %), пневмонію (19,6 %), загострення хронічного бронхіту (6 %), «катетерні» інфекції (3 %), інфекції шкіри і м'яких тканин (3 %) [4].

Крім цього, слід звернути увагу на те, що в основі нозокоміальних ТГНГ досить часто лежать неінфекційні причини. Серед них найбільше значення мають: інсульт, інфаркт міокарда, тромбози різної локалізації, гематоми, злаякісні новоутворення, побічна дія ряду медикаментів, а також різні діагностичні дослідження. До 20 % нозокоміальних гарячок залишаються нерозшифрованими [16, 17].

*Гемолітичний криз.* Більшість гемолітичних анемій характеризується нападами гарячки і гострим гемолітичним кризом, який може призвести до сильної остуди і значного підвищення температури тіла. Диференційна діагностика між серповидноклітинною анемією і гострою ревматичною атакою завжди супроводжується відомими труднощами. Запідозрити гемолітичну анемію можна при швидшому розвитку анемії, ніж це буває при інших захворюваннях, що перебігають з підвищенням температури тіла, а також у разі виявлення супутнього ретикулоцитозу і жовтяниці. Гарячка нехарактерна для анемій, зумовлених втратою крові у результаті зовнішніх причин і уремії.

*Приховані гематоми.* Давні скупчення крові в замкнутих просторах, наприклад, після травм, особливо в навколоселезінко-

вій ділянці, в перикарді або в заочеревинному просторі, можуть призводити до затяжної гарячки, особливо у хворих, які отримують антикоагулянти. У таких випадках дуже важлива правильна постановка діагнозу, оскільки видалення згустків приводить до поліпшення стану хворого. Гарячка часто розвивається при внутрішньопросвітному розшаруванні аорти.

Значні діагностичні труднощі виникають у тих випадках, коли гарячка обумовлена порушенням терморегуляції. При цьому необхідно виключити всі інші причини ТГНГ. Гарячка дистерморегуляційного генезу зазвичай тривала, частіше виникає вранці, не супроводжується зміною картини крові, порівняно добре переноситься, не зумовлює різкого потовиділення, не поступається антипіретикам. Спосіб виявлення таких осіб немає. Діагноз ставлять методом виключення.

Ще виділяють конституціонально обумовлену гіпоталамопатію з розладом терморегуляції – *психогенну гарячку* або *звичну гіпертермію*. Вона частіше буває у молодих акцентуєваних жінок, причому простежується спадкова схильність по материнській лінії. На тлі вегетосудинної дистонії і майже постійного субфебрилітету (37,2-38,0 °C) під впливом емоційних (дуже часто під час або після бойового, екзаменаційного стресу, зумовленого воєнним станом тощо) або фізичних навантажень з'являються досить типові скарги, характерні для психоневрозу: швидка стомлюваність, безсоння, розлади кишечника, невизначені болючі відчуття і біль голови. Субфебрилітет частіше виникає вранці (відразу після вставання з ліжка) або вдень, а під вечір температура тіла нормується. Антипіретиками рішучо неефективні. При ретельному тривалому обстеженні ознак органічного захворювання виявити не вдається. Більшість таких людей ходить від одного фахівця до іншого і піддається неприємним, дорогим, а іноді й шкідливим обстеженням, лікуванню і, навіть, операціям. Діагностувати звичну гіпертермію слід тільки після відповідного періоду обстеження та спостереження і, якщо хворий переконується в правильності поставленого діагнозу, йому слід надати необхідну допомогу (натепер авторові доводиться консультивати таких пацієнтів мало не щоденно). На деяких таких осіб позитивно впливає застосування аміназину.

В окремих випадках ТГНГ може бути періодичною, тобто періоди підвищення температури чергуються з безгарячковими проміжками. Періодичні гарячки можуть спостерігатися при багатьох захворюваннях різної природи (лімфогранулематоз, системні захворювання та ін.), причому періодичність не є визначальною ознакою, що дозволяє розшифрувати природу гарячки. Проте в деяких ситуаціях періодичність гарячки за відсутності інших специфічних проявів може бути ключовою ознакою, що визначає напрямок діагностичного пошуку. За наявності періодичних ТГНГ можна підозрювати щонайменше три захворювання.

*Періодична хвороба* (сімейна середземноморська гарячка, доброякісний полісерозит, періодичний перитоніт) – генетична хвороба, що уражає певні національно-етнічні групи (вірмени, євреї) і проявляється ознаками інфекційно-запального ураження серозних оболонок (очеревина, плевра, перикард). Хвороба може ускладнюватися амілоїдозом з розвитком ниркової недостатності.

*Періодична гарячка (хвороба Реймана), на відміну від періодичної хвороби, не супроводжується полісерозитом і амілоїдозом. Основними клінічними ознаками є періодичні підйоми температури протягом декількох днів, що супроводжуються остудою, міалгіями, транзиторним збільшенням ШОЕ і підвищенням активності лужної фосфатази. Тривалість безгарячкового періоду коливається від декількох тижнів до декількох місяців, а загальна тривалість гарячкових епізодів досягає декількох років. У кожного хворого підвищення температури тіла має свою сувору періодичність. Хвороба, як правило, перебігає стереотипно. Ускладнень і трансформацій в злоякісні форми не спостерігається. Гарячка може вгамовуватися нестероїдними протизапальними препаратами, призначення глюкокортикоїдів не обов'язкове.*

*Періодичні (циклічні) нейтропенії* характеризуються значним зниженням кількості нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові, що клінічно проявляється гарячкою, а нерідко і гнійничковими ураженнями шкіри, стоматитом, пневмонією. Разом з гранулоцитопенією збільшується кількість моноцитів і еозинофілів. У кістковому мозку в період нейтропенії порушується дозрівання нейтрофілів на стадії промієлоцитів і збільшується число моноцитів. У кожного хворого відзначається власний постійний ритм циклічності нейтропенії – від 2-3 тижнів до 2-3 місяців, хоча трапляються і форми без суворої періодичності. Захворювання успадковується за автосомно-рецесивним типом [1].

*Штучну гарячку слід припускати тільки при виключенні інших її причин. Вона викликається шляхом маніпуляцій з термометром, а також при вживанні або введенні під шкіру, в сечові шляхи різних речовин, що володіють пірогенними властивостями. У подібних ситуаціях найчастіше мова йде про особливий вид психічних порушень, що характеризуються хворобливим зосередженням на стані власного здоров'я, ретельним скрупульозним спостереженням за найменшими змінами самопочуття і стану (температура тіла, величина артеріального тиску, функція кишечника та ін.). Таким хворим властивий певний тип поведінки, незрозумілий із загальноприйнятої точки зору, наприклад, прагнення до багаторазових обстежень, нерідко інвазивних (деякі пацієнти наполягають на оперативних втручаннях). Хворі вважають, що їх підозрюють в симуляції, недооцінюють тяжкість їх стану, серйозність і небезпеку захворювання. Описану поведінку не слід розцінювати як симуляцію або агравачію, які можуть бути, як правило, серед певної категорії здорових людей, що намагаються свідомо з певною метою (звільнення від військового обов'язку, кримінальної відповідальності, отримання групи інвалідності) досягти того, щоб у лікаря склалося враження про наявність якого-небудь захворювання [18].*

У всіх випадках при підозрі на штучну гарячку для її об'єктивізації слід вимірювати оральну і ректальну температуру (яка зазвичай на 0,5 °C вище оральної) у присутності медичного персоналу, звертати увагу на відсутність звичайних добових коливань температури тіла (при типовому розвитку гарячкової реакції вечірня температура тіла зазвичай перевищує ранкову в межах 1 °C), невідповідність температурної кривої і частоти пульсу (при підвищенні температури тіла на кожен градус вище 37 °C частота дихання фізіологічно збільшується на 4 за 1 хв.,

частота серцевих скорочень – на 10-20 за 1 хв.), а також відносно задовільний стан хворих. Необхідно уважно оглядати шкірні покриви з метою виявлення можливих інфільтратів, слідів від ін'єкцій, які хворі роблять собі самі. Більшість пацієнтів такої категорії – жінки молодого або середнього віку, нерідко медичні працівники або «близькі до медицини» люди, які часто перебувають на стаціонарному обстеженні, мають групу інвалідності. Необхідно пам'ятати, що родичі часто можуть бути індуковані пацієнтами і включатися разом з ними в активний пошук хвороби, тому слід критично ставитися до будь-якої отриманої від родичів інформації. Ведення такої категорії пацієнтів слід обговорювати і здійснювати спільно з психіатром [4, 12].

Таким чином, тривала гарячка неясного генезу є важливою клінічною проблемою, яку можна вирішити у процесі послідовного і методично логічного обстеження хворих. Корисними для розшифровки діагнозу можуть бути повторний збір анамнезу і фізикальне обстеження, які на первинному етапі нерідко виявляються помилковими або недооціненими. Такий підхід іноді є правильнішим, ніж додаткові лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Питання про доцільність й обґрунтованість **призначення лікування** хворим з ТГНГ до її розшифровки не може бути вирішене однозначно і має розглядатися індивідуально, залежно від конкретної ситуації.

У більшості випадків при стабільному й задовільному стані, відсутності ускладнюючих факторів застосування жарознижувальних і антибактерійних препаратів зазвичай не потрібне, і від клінічно необґрунтованої, емпіричної терапії слід стримуватися. Крім того, не варто забувати, що гарячка є захисною реакцією організму, її корекція може сплутати клінічну картину захворювання, змінивши тип температурної кривої, використовувати для цієї мети препарати можуть мати негативні побічні реакції.

У той же час, в деяких ситуаціях, за неможливості підтвердження попередньої діагностичної гіпотези, може обговорюватися питання про призначення пробного лікування як одного з методів «*diagnosis ex juvantibus*». Це стосується насамперед пробної терапії туберкулостатичними препаратами (наприклад, застосування ізоніазиду та етамбутолу або рифампіцину). В інших випадках може бути виправдане призначення гепарину при підозрі на тромбофлебіт глибоких вен або легеневої емболії; антибіотиків, що накопичуються в кістковій тканині (лінкоміцин, фторхінолони) при підозрі на остеомієліт, бета-лактамних антибіотиків та аміноглікозидів при ймовірно ентерококовому ендокардиті; інших етіотропних засобів, зокрема метронідазолу при амебії печінки.

Призначення пробної терапії глюкокортикоїдами при невстановленому діагнозі вимагає особливої обережності (туберкульоз, гнійні захворювання черевної порожнини!) і повинно мати вагоме обґрунтування!

Глюкокортикоїди володіють потужною жарознижувальною дією. Вони пригнічують синтез простагландину E2, значною мірою блокують фосфоліпазу A2, а також транскрипцію мРНК і трансляцію при синтезі інтерлейкіну-1 і фактора некрозу пухлин-α. Через потужний імуносупресивний та антифагоцитарний ефект глюкокортикоїди використовують тільки тоді, коли необхідна передусім



протизапальна дія – наприклад, при бактерійному менінгіті, туберкульозному перикардиті й васкулітах, а також у тих випадках, коли їх ефект може мати діагностичне значення, наприклад, при підозрі на ревматичну поліміалгію, хворобу Стілла, підгострий тиреоїдит. Слід пам'ятати, що глюкокортикоїди здатні знижувати або усувати гарячку і при лімфопроліферативних пухлинах.

Застосування антипіретиків у дорослих обґрунтоване в наступних випадках:

- при дуже високій температурі тіла (вище 39,0-39,5 °С);
- у хворих із серцево-судинними захворюваннями у тяжкому стані у зв'язку з тахікардією і гіпотензією, спричиненими гарячкою;
- при психозах, зокрема алкогольних, і сенільній деменції;
- у післяопераційному періоді;
- при дуже поганому самопочутті.

Дітям антипіретики призначають: при підвищенні температури тіла вище 38,5 °С; при гарячці у дітей з груп ризику (судоми в анамнезі; захворювання ЦНС; хронічна патологія органів кровообігу; немовлята; спадкові метаболічні недуги) [19].

До групи ризику з розвитку ускладнень у результаті гарячково-станів належать діти:

- до 2-місячного віку при температурі тіла понад 38 °С,
- віком від 6 до 24 міс. при температурі тіла понад 39-40 °С,
- різного віку при температурі тіла вище 41 °С.

У немовлят віком до 2 міс. симптоми системних захворювань, такі як гарячка і запалення, як правило, не чіткі, тому у них дуже складно діагностувати серйозне захворювання до тих пір, поки воно не стане загрозливим для життя. Висока гарячка у дітей віком від 6 до 24 міс. може свідчити про інфікування *Streptococcus pneumoniae* або *Haemophilus influenzae*. При температурі тіла понад 41 °С необхідно виключити сепсис або менінгіт. У дітей в більшості випадків гарячка зумовлена інфекційними захворюваннями, пухлинні процеси рідше є причиною підвищеної температури тіла, особливо в дітей 6-14-річного віку [20].

Коли гарячка безпосередньо або опосередковано небезпечна для хворого, показане зниження температури симптоматичними заходами. Крім холодних укутувань, компресів, застосовуються препарати з групи нестероїдних протизапальних засобів. Парентеральне введення препаратів об'єктивно потрібне тільки у невідкладних ситуаціях.

Препаратами вибору при стартовій терапії гарячкових станів у дітей є парацетамол та ібупрофен у зв'язку з їх максимальною (порівняно з іншими лікарськими засобами) безпекою. Однак з огляду на потенційну гепатотоксичність парацетамолу надуживати ним категорично заборонено! Іншими обмеженнями для використання цього засобу може бути одночасне використання медикаментів, що конкурують з парацетамолом на шляхах біотрансформації в печінці, неможливість використання ентерального або ректального шляху введення препарату.

Слід підкреслити, що не можна призначати регулярний (курсний) прийом жарознижувального медикаменту! Його повторну дозу можна застосовувати тільки після нового підвищення температури тіла до максимально допустимого рівня. Антипіретики не призначають разом з антибіотиками, оскільки це може маскувати відсутність ефекту лікування і затримати

зміну антибіотика (виняток – судоми або порушення тепловіддачі). У дітей заборонене використання ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) у зв'язку зі значними токсичними ефектами і можливістю розвитку синдрому Рея. Також заборонене застосування анальгінусередина із жарознижувальною метою через небезпеку агранулоцитозу і стійкої гіпотермії. Так, за даними ВООЗ, метамізол натрію (анальгін) понад 30 країн (серед них США, Великобританія, Данія, Італія, Німеччина, Австралія та ін.) вивели з фармацевтичного ринку або різко обмежили його застосування. Неприпустиме й застосування німесулідусу, зважаючи на його гепатотоксичність. Сьогодні німесулід і його генерики протипоказані дітям до 12 років.

Використання «народних» засобів, що володіють жарознижувальним і знеболювальним ефектом, налічує не одне тисячоліття. Прикладом тому може бути відвар кори верби, про який писав ще Гіппократ. Відвар, як було встановлено значно пізніше, містить саліцилову кислоту (в 1763 р. було зроблено перше наукове повідомлення про жарознижувальну дію препарату, отриманого з вербової кори). Ще пізніше було встановлено, що активним компонентом цього препарату є саліцин. Поступово синтетичні аналоги саліцину (саліцилат натрію і ацетилсаліцилова кислота) повністю замінили в терапевтичній практиці природні сполуки.

Хворим з неясними захворюваннями, що перебігають з гарячкою, дуже часто призначають антибіотики. Іноді цей метод приносить користь, проте в цілому лікування усліпу більш небезпечне, ніж корисне. До несприятливих проявів відносять токсичність лікарських препаратів, розвиток суперінфекції унаслідок появи резистентних патогенних мікроорганізмів, дисбіоз і негативний вплив антибіотиків на точну діагностику культуральними методами. Більше того, випадкове зниження температури тіла, не пов'язане з лікуванням, можна розцінити як відповідну реакцію на введення препарату, що дозволить зробити висновок про наявність інфекційного захворювання. Особливо багато біди принесло майже тотальне стартове використання лікарями антибіотиків під час пандемії COVID-19. Винятком зі стартової антибактерійної терапії є тяжкохворі з високою ймовірністю вірулентної інфекції або наявністю імунодефіциту, часто в статечному і старечому віці. Як правило, це лікування здійснюють у стаціонарі. Оскільки в таких випадках зазвичай є певний сумнів у наявності й виді інфекції, необхідно перед початком антибактерійної терапії зробити посіви крові чи інших середовищ для можливої подальшої корекції терапії [1, 3, 12].

Таким чином, тривала гарячка спостерігається, як правило, не при якихось незвичайних (екзотичних) хворобах, а при добре відомих недугах з атипичним перебігом. Тож аби уникнути помилок, потрібні повторне ретельне збирання анамнезу і повний, а за необхідності й повторний, огляд хворого у поєднанні з даними навіть рутинних аналізів. Неодмінно варто вдаватися до широкого обговорення проблеми з колегами, а також наполегливо, але спокійно розмірковувати над клінічною загадкою. Часто терпляче, уважне спостереження дозволяє поставити правильний діагноз ще до початку різноманітних, нерідко болючих і дорогих, лабораторних досліджень.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.



## Список використаної літератури

- Practice guideline for evaluation of fever and infection in long-term care facilities / D. W. Bentley, S. Bradley, K. High [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2000. – V. 31(3). – P. 640-653.
- Petersdorf R. G. (1961). Fever of unexplained origin: report on 100 cases / R. G. Petersdorf, P. B. Beeson. *Medicine*. – 1961. – V. 40(1). – P. 1-30.
- Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review / F. M. Fusco, R. Pisapia, S. Nardiello [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2019. – V. 19. – P. 1-11.
- Wright W. Fever of Unknown Origin (FUO) Criteria Influences Diagnostic Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Wright, J. Wang, P. G. Auwaerter // Available at SSRN 4684839.
- Wright W. F. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma / W. F. Wright, P. G. Auwaerter // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2020, May. – Vol. 7, No. 5. – P. ofaa132.
- Davies K. J. Adaptive homeostasis / K. J. Davies // *Molecular aspects of medicine*. – 2016. – Vol. 49. – P. 1-7.
- Павлов А. С. Закон смещения температурного гомеостаза при стрессе / А. С. Павлов. – Донець: ДонНУ, 2007. – 144 с.
- Knockaert D. C. Fever of unknown origin in adults: 40 years on / D. C. Knockaert, S. Vanderschueren, D. Blockmans // *J Intern Med*. – 2003. – Vol. 253(3). – P. 263-275.
- Özen S. Familial Mediterranean fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management / S. Özen, E. D. Batu, S. Demir // *Frontiers in immunology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 246673.
- Kotas M. E. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility / M. E. Kotas, R. Medzhitov // *Cell*. – 2015. – Vol. 160(5). – P. 816-827.
- Prospective Study On The Epidemiology Of Connective Tissue Diseases Presenting As Fever Of Unknown Origin (FUO) Over 5 Years Duration / F. Imam, A. Elbeialy, S. Zaki, A. Bersy. – 2003, April. – In *Rheumatology* (Vol. 42, pp. 75-75). Great Clarendon St, Oxford OX2 6dp, England: Oxford Univ Press.
- Munro N. Fever in acute and critical care: a diagnostic approach / N. Munro // *AACN Advanced Critical Care*. – 2014. – Vol. 25(3). – P. 237-248.
- Сепсисология с основами инфекционной патологии / Под ред. В. Г. Бочоришвили. – Тбилиси: Мецниереба, 1988. – 805 с.
- Ребенок Ж. А. Сепсис: современные проблемы / Ж. А. Ребенок. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 280 с.
- Хвороба Стілла у дорослих / В. Д. Москалюк, І. В. Баланюк, С. Р. Меленко [та ін.] // *Інфекційні хвороби*. – 2024. – № 2(216). – С. 89-91.
- Kouijzer I. J. Nuclear medicine imaging of fever of unknown origin / I. J. Kouijzer, C. P. Bleeker-Rovers, L. F. de Geus-Oei // *Nuclear Medicine in Infectious Diseases*. – 2020. – P. 199-211.
- Kumar V. S. Approach to fever / V. S. Kumar // *Micro Labs Limited*. – 2018. – Vol. 32.
- Копча В. С. Випадок симуляції гострого шигельозу / В. С. Копча // *Інфекційні хвороби*. – 2002. – № 2. – С. 81-82.
- Etiology of fever of unknown origin in children / A. M. Lodhi, W. Rizwan, M. Nazar [et al.] // *The Professional Medical Journal*. – 2021. – Vol. 28(04). – P. 552-556.
- Aronoff D. M. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression / D. M. Aronoff, E. G. Neilson // *Am. J. Med*. – 2001. – Vol. 111. – P. 304-315.

## Summary

### Diagnostic search for long-term fever states

V. S. Kopcha

I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University

**SUMMARY.** By terms «protracted subfebrilitet» and «fever of unknown genesis lasted» (FUGL) mark situations which quite often arise up in clinical practice, at which a fervescence is the basic or unique sign of different diseases the diagnosis of which remains unknown after a leadthrough ordinary, and in a number of cases and additional inspection. The spectrum of diseases which are underlaid protracted subfebrilitet and FUGL is wide enough and includes different illnesses of infectious nature, malignant tumours, system vasculitis, and also other various after the origin diseases. Protracted fever ordinary diseases are underlaid with unusual motion. Diagnostic search under these conditions requires identification of additional clinical and laboratory features, which determine the features of a focused examination of patients using the most informative for a concrete situation diagnostic methods. Question about the advisability of treatment, including testing, to decrypt of protracted subfebrilitet and FUGL must decide individually, depending on the specific clinical situation.

**Key words:** protracted subfebrilitet, fever of unknown genesis lasted, differential diagnostics, treatment.

УДК 616.12-009.72-07-085

П. О. ЛАЗАРЄВ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

## Підходи до зниження тиску при артеріальній гіпертензії – чи є суперечності між новими рекомендаціями ЄТК та клінічним протоколом МОЗ 2024 року?

### Резюме

У статті розглянуто підходи до зниження тиску при артеріальній гіпертензії, що ґрунтуються на нових рекомендаціях ЄТК та рекомендаціях клінічного протоколу МОЗ 2024 року. Висвітлено особливості призначення різних класів препаратів згідно з матеріалами кожного з вищезазначених документів.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, лікування, рекомендації Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2024 року, уніфікований клінічний протокол «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)»

Практично одночасне прийняття нових рекомендацій 2024 року Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з лікування підвищеного артеріального тиску (АТ) та артеріальної гіпертензії (АГ) та уніфікованого клінічного протоколу МОЗ «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)», який базується на рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ЕТАГ) 2023 року, викликало певні дискусії щодо розбіжностей в підходах до зниження АТ. Особливо привертає увагу неоднозначність розуміння місця і ролі бета-блокаторів (ББ) через нечітке формулювання питання щодо препаратів першого ряду в Європейських настановах. У зв'язку з цим доцільно ретельно проаналізувати принципи підходи як до зниження АТ в цілому, так і до вибору певного класу препаратів, що мають застосовуватися в якості першої лінії антигіпертензивної терапії у різних категорій пацієнтів згідно з матеріалами кожного з вищезазначених документів. Це допоможе практичному лікарю не тільки краще зрозуміти, чи мають місце принципи зміни та відмінності клінічного підходу до призначення препаратів, що знижують АТ, а й обрати найбільш відповідне лікування в кожному конкретному випадку.

Перш за все нагадаємо, що оновлені рекомендації ЄТК щодо лікування підвищеного АТ та АГ [1] вводять нову категорію «підвищений АТ», встановлюють більш амбітні цілі лікування. Ці настанови зберігають існуюче визначення «гіпертензії» як АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст., але вводять нову категорію «підвищений АТ», визначену як АТ  $120\text{--}139/70\text{--}89$  мм рт. ст. Ця нова категорія має на меті сприяти більш інтенсивному лікуванню підвищеного АТ для осіб із високим ризиком виникнення захворювань серцево-судинної системи (ССЗ). Деякі групи високого ризику, як-от хворі на діабет (ЦД), пацієнти з супутнім хронічним захворюванням нирок (ХХН), серцево-судинними захворюваннями, ураженням органів-мішеней і сімейною гіперхолестеринемією, практично завжди мають підвищений ризик серцево-судинних ускладнень. Саме вони можуть отримати користь від зниження АТ ще до досягнення порогового значення  $\geq 140/90$  мм рт. ст. Так, у таблиці 15 чинного документу зазначено: «У дорослих із підвищеним АТ і досить високим ризиком

серцево-судинних захворювань після 3 місяців зміни способу життя рекомендується зниження АТ за допомогою фармакологічного лікування за наявності підтвердженого АТ  $\geq 130/80$  мм рт. ст.». При цьому «Пацієнтам з підвищеним АТ, які мають показання до АТ-знижувальної терапії, в першу чергу рекомендується монотерапія» [1].

Рекомендації ESC 2024 також встановлюють новий цільовий діапазон систолічного АТ у межах  $120\text{--}129$  мм рт. ст. для більшості пацієнтів, які приймають антигіпертензивну терапію, за умови, що лікування добре переноситься.

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)» [2] побудований на даних Настанов з менеджменту артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ЕТАГ) 2023 року [3]. Він спрямований на лікування пацієнтів з наявною АГ та досягнення у більшості з них АТ  $< 140/80$  мм рт. ст. При цьому чітко зазначено, що у пацієнтів з ЦД, ХХН цільовий АТ становить  $130/80$  мм рт. ст. Так само, як і в рекомендаціях ЄТК 2024, при хорошій переносимості рекомендована інтенсифікація терапії з досягненням САТ/ДАТ у діапазоні  $120\text{--}130/70\text{--}80$  мм рт. ст., і так само для більшості пацієнтів рекомендується комбінована терапія. Початкова монотерапія рекомендована:

- 1) пацієнтам із дуже високим СС ризиком та високим нормальним АТ;
- 2) пацієнтам дуже похилого віку та слабким пацієнтам з міркувань безпеки;
- 3) пацієнтам з низьким СС ризиком із АГ 1 ступеня, у яких САД  $< 150$  мм рт. ст.

Згідно з УКПМД, у більшості випадків лікування слід розпочинати з комбінації у складі блокатора РАС у поєднанні з БКК або тіазидним / тіазидоподібним діуретиком. Хоча інші комбінації також можуть застосовуватись. Бета-адреноблокатор (БАБ) може бути застосований на будь-якому етапі лікування у комбінації з будь-яким препаратом 1-ї лінії (або в якості монотерапії), якщо є показання до його застосування. УКПМД пропонують лікарю при

виборі антигіпертензивної терапії брати до уваги й інші супутні стани, при яких застосування бета-блокаторів може бути доцільним, серед яких найактуальнішими є глаукома, гіпертиреозидизм, мігрень, есенційний тремор, тривожні розлади та посттравматичний стресовий синдром.

У рекомендаціях ЄТК 2024 зафіксовано аналогічний підхід. «Основними класами препаратів із надійними доказами зниження частоти ССЗ є інгібітори АПФ, БРА, дигідропіридинові БКК, діуретики (тіазидні та тіазидоподібні діуретики, такі як гідрохлортиазид, хлорталідон та індапамід) і бета-блокатори. Перші чотири класи рекомендовані як варіанти першої лінії для початку лікування АГ в загальній популяції. ББ надається перевага за наявності певних обставин, наприклад, при супутніх стенокардії або серцевій недостатності, після інфаркту міокарда або для контролю частоти серцевих скорочень, коли вони є наріжним каменем терапії. У таких ситуаціях перевага надається препаратам другого покоління (кардіоселективним) і, особливо, третього покоління (вазодилатаційним) бета-блокаторам». Крім того, зазначається, що в терапії резистентної АГ ББ є альтернативою антагоністам альдостерону за наявності вищевказаних супутніх захворювань. При виборі ББ в цій ситуації перевагу також надають судинорозширювальним бета-блокаторам (наприклад, лабеталолу, карведилолу або небівололу).

Скоріш за все непорозуміння серед лікарів щодо препаратів першої лінії викликала фраза з таблиці 4 рекомендацій ЄТК 2024 «Серед усіх препаратів, що знижують АТ, інгібітори АПФ, БРА, дигідропіридинові БКК та діуретики (тіазидні та тіазидоподібні препарати) продемонстрували найефективніше зниження АТ та серцево-судинних захворювань, тому їх рекомендують як препарати першого ряду терапії для зниження АТ», яка, вочевидь, стосується початку лікування АГ у загальній популяції, оскільки в таблиці S7 тих самих рекомендацій «Дози препаратів першого ряду для зниження артеріального тиску» наявні всі 5 класів антигіпертензивних засобів: інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів, діуретики та бета-блокатори (за наявності показань, наприклад, стенокардія, стан після інфаркту міокарда, серцева недостатність або контроль ЧСС).

Отже, ББ в усіх нормативних документах були і залишаються препаратами першого ряду терапії АГ за наявності додаткових показань. Важливий той факт, що всі Європейські настанови, починаючи з 2013 року, звертають увагу на неоднорідність цього класу препаратів і переваги вазодилатаційних ББ, а саме краще

зниження центрального АТ та жорсткості аорти та більш сприятливий метаболічний профіль [5, 6]. Тому в останніх рекомендаціях ЄТК 2024 наголошується, що особлива перевага надається препаратам третього покоління (судинорозширювальним).

## Висновки

- Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2024 року та протокол МОЗ УКПМД «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)» від 12.09. 2024 року сфокусовані на належному контролі АТ, оцінці факторів ризику серцево-судинних захворювань, необхідності проведення оптимальної медикаментозної та немедикаментозної терапії.
- Обидва документи рекомендують досягати нижчого цільового АТ <130/80 мм рт. ст. задля зменшення ризику серцево-судинних подій, якщо це добре переноситься пацієнтом і коли це є можливим.
- Обидва документи розглядають 5 класів антигіпертензивних засобів в якості першої лінії терапії АГ, при цьому ББ розглядають в якості препаратів першого ряду за наявності супутніх станів, а саме стенокардії або серцевої недостатності, після інфаркту міокарда, а також для контролю частоти серцевих скорочень.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension / J. W. McEvoy [et al.] // Eur Heart J. – 2024. – Vol. 45(38). – P. 3912–4018.
2. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association [ERA] / G. Mancia, R. Kreutz [et al.] // J Hypertens. – 2023. – Vol. 41 (12). – P. 1874–2071.
3. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)», затверджений наказом МОЗ України № 1581 від 12 вересня 2024 року. – Режим доступу: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ukpmd\\_1581\\_12092024\\_dod.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ukpmd_1581_12092024_dod.pdf)
4. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G, Fagard R. [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159–219.
5. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

## Summary

### Approaches to lowering blood pressure in hypertension – are there any contradictions between the new recommendations of the European Society of Cardiology and the clinical protocol of the Ministry of Health of 2024?

P. O. Lazarev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article discusses approaches to lowering blood pressure in hypertension, based on the new recommendations of the ETC and the recommendations of the 2024 MOH clinical protocol. The peculiarities of prescribing different classes of drugs according to the materials of each of the above-mentioned documents are highlighted.

**Key words:** arterial hypertension, treatment, recommendations of the European Society of Cardiology (ECC) 2024, unified clinical protocol «Hypertensive disease (arterial hypertension)»

Стаття надійшла в редакцію: 06.10.2024

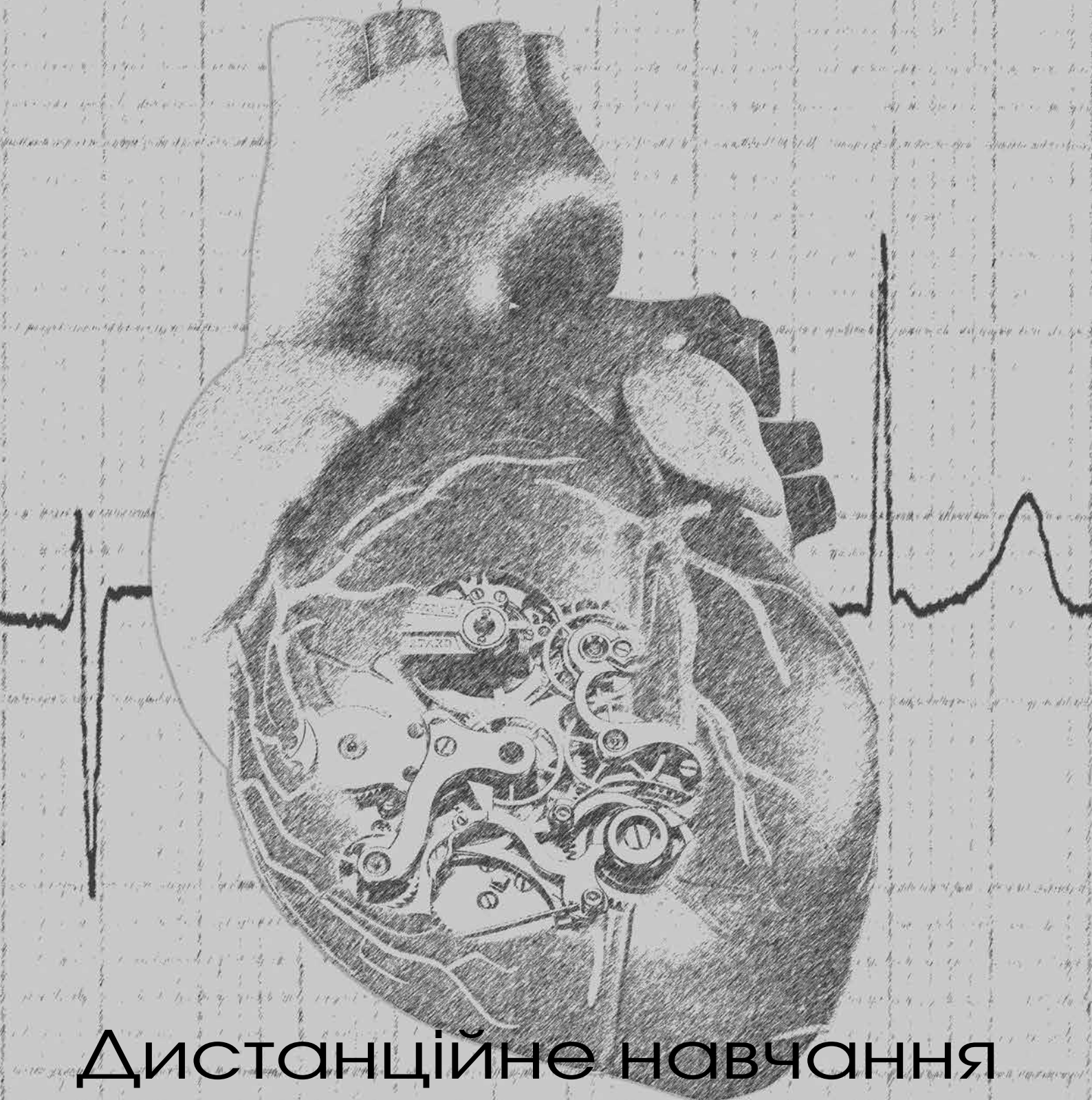
Стаття пройшла рецензування: 13.10.2024

Стаття прийнята до друку: 20.10.2024

Received: 06.10.2024

Reviewed: 13.10.2024

Published: 20.10.2024



# ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

фах – кардіологія

ВИПУСК 6/2024



УДК 616.453-008.61:577.175.5]-07-08

О. Г. ПОЧЕПЦОВА, О. В. РАДЧЕНКО, А. В. ЖАДАН

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

## Первинний гіперальдостеронізм (синдром Кона)

### Резюме

У статті наведено визначення первинного гіперальдостеронізму, причини виникнення, патогенез, клінічні прояви, підходи до лікування. Стаття розрахована на лікарів терапевтів, кардіологів.

**Ключові слова:** надниркові залози, альдостерон, синдром Кона, гіперальдостеронізм, гіпертензія

Первинний гіперальдостеронізм (ПГА), або синдром Кона, – це порушення, що характеризується неадекватно високою продукцією альдостерону клубочковою зоною кори надниркових залоз (унаслідок аденоми, гіперплазії чи карциноми) та призводить до низького рівня реніну і високого кров'яного тиску. Синдром ПГА вперше описав у 1955 році американський ендокринолог Джером Кон як альдостеронпродукуючу аденому кори надниркових залоз (альдостерома); видалення її привело до повного одужання пацієнтки [2].

Синдром первинного гіперальдостеронізму (ПГА) поєднує ряд захворювань, подібних за клінічними та біохімічними ознаками, але різних за патогенезом, в основі яких лежить незалежна від ренін-ангіотензинової системи надмірна продукція альдостерону. Альдостерон – це потужний мінералокортикоїд, що виробляється корою надниркових залоз. Діючи на дистальний нирковий каналець, альдостерон збільшує реабсорбцію натрію і води та посилює екскрецію калію, а його надлишок призводить до розвитку артеріальної гіпертензії [4].

При вторинному гіперальдостеронізмі (на відміну синдрому Кона) посилення секреції альдостерону зумовлено поза-наднирковими чинниками, такими як надлишкова секреція реніну, ангіотензину II.

Одна з найчастіших причин вторинної гіпертензії – це ПГА, який трапляється у 5–10 % випадків у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та у 20 % випадків у пацієнтів із гіпертензією, резистентною до терапії [1].

### Причини ПГА

1. Аденома надниркових залоз, зазвичай одностороння, гломерулозна або фасцикулярна клітин кори надниркових залоз.
2. Карцинома або гіперплазія надниркових залоз (рідко).
3. У поодиноких випадках – спадково обумовлений глюкокортикоїдзалежний ПГА (ГЗГА).

ПГА – це поліетіологічне захворювання, в деяких випадках причиною є спадковий розлад (сімейний гіперальдостеронізм), як наслідок соматичних мутацій генів, що кодують іонні канали в клубочковій зоні кори надниркових залоз та призводять до розвитку одностороннього чи двостороннього гіперальдостеронізму. Також причиною може бути вплив імуногенетичних тригерів і, як

наслідок, – надмірна секреція альдостерону [1]. Більшість випадків ПГА є спорадичними, але до 5 % пацієнтів можуть мати сімейну форму захворювання.

Хворим із дебютом ПГА у віці до 20 років та з обтяженим сімейним анамнезом за ПГА пропонується генетичне тестування на глюкокортикоїдзалежний ПГА (ГЗГА).

### Генетичні мутації

Причини розвитку ПГА досі вивчаються, проте вже давно відомо, що важливу роль відіграють генетичні мутації іонних каналів, що призводять до збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію та гіперсекреції альдостерону. Вважають, що у більш ніж 50 % випадків причиною одностороннього ПГА є соматична мутація генів (посилення функції в одному гені за рахунок відповідних мутацій), яка характеризується накопиченням випадків у сім'ї та ранньою маніфестацією захворювання. Основні мутації при ПГА: KCNJ5, CACNA1D, ATR1A1, ATR2B3 [5].

Усі мутації призводять до надмірної секреції альдостерону, тривалій стимуляції клубочкової зони кори надниркових залоз та розвитку гіперплазії, а згодом – аденоми надниркових залоз. Мутація гена KCNJ5 призводить до втрати селективності K-каналу та надмірного надходження іонів Na у клітини, деполяризації мембрани, відкриття кальцієвих каналів, стимуляції CYP11B2 та, як наслідок, надлишкової секреції альдостерону. Ця мутація трапляється у 38 % пацієнтів з одностороннім ПГА, найчастіше у людей азійської раси, молодих жінок, і характеризується низьким вмістом калію в крові та великими розмірами аденоми [4].

При наступній за поширеністю мутації гена CACNA1D має місце порушення роботи потенціалозалежних кальцієвих каналів, які пропускають кальцій всередину клітини постійно, що впливає на експресію гена CYP11B2, та веде до його стимуляції і надлишкової секреції альдостерону [3, 5].

Деякі рідкісні генетичні причини вторинної гіпертензії представлені у таблиці 1.

### Патогенез

Патогенез синдрому Кона пов'язаний із патофізіологічними ефектами гіперпродукції пухлиною альдостерону, який, з'єдную-



Таблиця 1. Рідкісні генетичні причини вторинної гіпертензії

Стан	Фенотип	Механізм та лікування
Альдостеронізм, що піддається лікуванню глюкокортикоїдами (сімейний гіперальдостеронізм 1 типу)	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низький PRA або PRC, підвищений PAC	Химерний ген CYP11B1/CYP11B2; реагує на глюкокортикоїди
Сімейний гіперальдостеронізм 2 типу	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низький PRA або PRC, підвищений PAC	Підвищена активність хлоридного каналу CLCN2; реагує на стероїдну MPA
Сімейний гіперальдостеронізм 3 типу	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низький PRA або PRC, підвищений PAC	Втрата селективності калієвого каналу KCNJ5; пацієнтам, які не реагують на стероїдну MPA, потрібна двостороння адреналектомія
Сімейний гіперальдостеронізм 4 типу	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низький PRA або PRC, підвищений PAC	Підвищена активність кальцієвого каналу CACNA1H; реагує на стероїдну MPA
Синдром PASNA (первинний альдостеронізм, судоми та неврологічні порушення)	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низький PRA або PRC, підвищений PAC; супутні неврологічні дефекти	Підвищена активність кальцієвого каналу CACNA1D; реагує на стероїдні MPA та CCB

чись з рецепторами, розташованими в секреторних органах та тканинах, впливає на транспорт іонів натрію та калію. Підвищений синтез альдостерону не регулюється і призводить до пригнічення клубочкового апарату нирок, сприяє затримці натрію та води, що призводить до збільшення ОЦК та гальмування секреції реніну, що є причиною зниження та розвитку ниркових симптомів (поліурія, полідипсія, ніктурія) (B. Strauch et al., 2003). Поліурія обумовлена дистрофічними змінами в канальцях нирок, які перестають реагувати на антидіуретичний гормон, а пошкодження епітелію ниркових канальців порушує здатність до концентрування сечі. Внаслідок гіпокаліємії внутрішньоклітинний калій замінюється іонами натрію та водню, що зумовлює розвиток гіпокаліємічного алкалозу та гіпокаліємічної канальцевої нефропатії. Також гіпокаліємія пригнічує секрецію інсуліну та сприяє розвитку зниженої толерантності до вуглеводів (близько 60 % хворих) [4].

Затримка в організмі натрію та води сприяє підвищенню кількості позаклітинної рідини, набряку інтими, зменшенню просвіту судин та збільшенню периферичного опору судин, підвищенню чутливості судинних рецепторів до ендогенного пресорного впливу, внаслідок чого розвивається вторинна реноваскулярна артеріальна гіпертензія. У деяких випадках має місце феномен «вислизання», завдяки якому не відбувається надмірної затримки натрію та води, розвитку гіпертензії та набряків. Треба зазначити, що нормальний вміст калію у крові не виключає діагноз ПГА.

Біосинтез альдостерону при альдостеромі не залежить від секреції адренкортикотропного гормону (АКТГ), на відміну гіперплазії кори надниркових залоз.

#### Розрізняють такі основні форми низькоренинового гіперальдостеронізму у хворих на АГ:

1. Первинний (альдостерома чи карцинома кори надниркової залози);
2. Ідіопатичний (псевдопервинний) гіперальдостеронізм (дифузна двостороння гіперплазія кори надниркових залоз);
3. Дексаметазонозалежний; гіперальдостеронізм при ектопічно розташованих пухлинах.

#### Патоморфологічні варіанти при низькорениновому гіперальдостеронізмі:

1. Аденома кори надниркових залоз у поєднанні з атрофією навколишньої кори;
2. Аденома кори у поєднанні з гіперплазією елементів зон кори;

3. Первинний рак коркового шару;
4. Множинний аденоматоз кори;
5. Ізольована дифузна або осередкова гіперплазія клубочкової зони;
6. Дифузно-вузликова чи дифузна гіперплазія всіх зон кори надниркових залоз.

## Клінічна картина

Клінічні симптоми захворювання розвиваються дуже повільно і на перших стадіях може бути лише артеріальна гіпертензія (АГ), але згодом симптоматика посилюється. Виділяють три основні групи симптомів: серцево-судинні, ниркові, нервово-м'язові. Внаслідок збільшення судинного тону та периферичного опору розвивається стійка гіпертензія, яка не піддається лікуванню звичайними гіпотензивними препаратами, при цьому систолічний артеріальний тиск перевищує 160 мм рт. ст., а діастолічний тиск у межах 120 мм рт. ст (пульсовий тиск зменшено). Кардіоваскулярні порушення можуть стати причиною гіпокаліємічного кризу, який характеризується інтенсивним головним болем, нудотою, блюванням, м'язовою слабкістю, поверхневим диханням, зниженням зору, у тяжких випадках може розвинути порушення мозкового кровообігу або гостра лівошлуночкова недостатність. На тлі підвищеного артеріального тиску можуть турбувати біль у серці, задишка, напади ядухи. Дефіцит калію може сприяти виникненню аритмій.

При тривалому перебігу захворювання розвиваються гіпертрофія та дилатація лівого шлуночка, зміни на очному дні (ангіоспазм, ретинопатія), дефекти поля зору. Ретинопатія з крововиливами, дегенеративними змінами, набряком сітківки та соска зорового нерва розвивається при стійкому підвищенні артеріального тиску і може призвести до повної втрати зору. При вивченні особливостей добового профілю АГ встановлено, що у більшості хворих із синдромом Кона артеріальний тиск частіше підвищується вночі, що може бути результатом порушення добового ритму секреції альдостерону.

Поряд з артеріальною гіпертензією при синдромі Кона в деяких випадках можуть відзначатися ожиріння за абдомінальним типом, дисліпідемія, порушення вуглеводного обміну (F. Fallo et al., 2005).

Ниркові симптоми: полідипсія, ніктурія, поліурія з низькою відносною щільністю та лужною реакцією сечі (іноді діурез досягає

10 л на добу). Розвивається калієпенічна нефропатія. Набряки для даного захворювання не характерні, оскільки поліурія та накопичення натрію всередині клітин (а не в інтерстиції) не сприяють утриманню рідини у міжклітинних просторах. Злоякісна альдостерома може проявлятися болями в животі, гіпертермією, ознаками інтоксикації.

У міру прогресування захворювання з'являються нейром'язові порушення: частішають напади м'язової слабкості, парестезії та оніміння кінцівок, напади тетанічних судом, іноді минуці м'язові паралічі кінцівок, що обумовлено дефіцитом калію в тканинах. При цьому характерний раптовий початок та тривалість паралічів від кількох годин до доби.

Оскільки одним із основних клінічних симптомів захворювання є стійка артеріальна гіпертензія, альдостерому необхідно диференціювати за цією ознакою зі вторинним гіперальдостеронізмом, феохромоцитомою, нецукровим діабетом (при первинному гіперальдостеронізмі поліурія не зменшується після введення пітуїтрину). Вторинний гіперальдостеронізм розвивається при гіпертонічній хворобі, нефротичному синдромі, цирозі печінки, а також при значній втраті рідини (солетерна форма нефриту, гіперпаратиреоз).

У 6–10 % спостережень хвороба Кона має безсимптомний характер. Захворювання можуть виявити випадково, наприклад, при обстеженні з приводу виявленої під час візуалізаційних досліджень інциденталомі (пухлини надниркових залоз).

**Зміни на ЕКГ** бувають у 80 % хворих із синдромом Кона у вигляді брадикардії, гіпертрофії лівого шлуночка, інверсії зубця Т, постійної або мінущої (під час кризів) депресії сегмента ST, суправентрикулярних і шлуночкових аритмій, подовженні інтервалу QT з нормалізацією, появи або збільшення зубця U. ЕКГ має додаткову цінність як для прогнозування ризику, так і загалом для клінічної оцінки пацієнта з гіпертензією.

Таким чином, симптоми ПГА неспецифічні, – це стійка резистентна до терапії артеріальна гіпертензія і, за певних форм, гіпокаліємія, що проявляється порушеннями серцевого ритму, ослабленням скелетних м'язів, а також неврологічними порушеннями. У зв'язку з неспецифічністю симптомів альдостероми розпізнавання захворювання на підставі лише клінічних ознак неможливе. При підозрі на альдостерому хворим показане ультразвукове дослідження надниркових залоз, яке може виявити наявність пухлинного процесу, потрібно диференціювати його з іншими видами патологічних процесів надниркових залоз. Існують рідкісні види захворювань, подібні за симптомами до ПГА, у тому числі спадковий захворювання, що супроводжуються підвищенням концентрації альдостерону в сироватці крові.

Диференційний діагноз альдостероми з гіперплазією кори надниркових залоз важливий з точки зору різної лікувальної тактики. Так, при альдостеромі операція практично завжди дає позитивний результат, а при гіперплазії надниркових залоз краще консервативне лікування.

При диференційному діагнозі низькоренінових форм гіперальдостеронізму слід враховувати, що есенціальна гіпертензія у 30 % випадків може перебігати з низькою активністю реніну плазми, але вироблення альдостерону при цьому залишається в межах норми [6].

**Діагностика.** Насамперед, підозра на ПГА виникає, якщо у молодого пацієнта з резистентною гіпертензією спостерігається гіпокаліємія за відсутності прийому діуретиків (слід завжди шукати причину гіпокаліємії). Чим більше пацієнт споживає натрію, тим більша ймовірність виникнення гіпокаліємії. Треба визначити концентрації натрію й калію в плазмі крові та у добовій сечі. Надмірне виділення калію з сечею (>30 ммоль/24 години) при низькій концентрації калію в плазмі крові на дієті з високим вмістом натрію (натрій сечі >200 ммоль/24 години) свідчить про невідповідно високу активність альдостерону.

При підозрі на альдостерому необхідне виявлення біохімічних ознак гіперпродукції альдостерону, при цьому слід пам'ятати, що альдостерон можуть секретувати пухлини позанадниркової локалізації – у нирках чи в яєчниках.

Досить часто альдостерому дозволяє запідозрити високий рівень у сироватці крові 18-гідроксикортикостерону (18-ГКС), який є безпосереднім попередником альдостерону і також утворюється в клубочковій зоні кори надниркових залоз. У пацієнтів з альдостеромою вихідний ранковий рівень 18-ГКС плазми зазвичай перевищує 100 нг/дл, а у пацієнтів з ідіопатичним гіперальдостеронізмом цей показник нижчий за 100 нг/дл. Проте точність тесту недостатня для диференційної діагностики форм ПГА [10].

Алгоритм обстеження з метою виявлення альдостероми, згідно з клінічними рекомендаціями з діагностики та лікування ПГА, передбачає:

1. Проведення діагностики у групах пацієнтів з відносно високою поширеністю ПГА:

- артеріальна гіпертензія, резистентна до медикаментозної терапії;
- поєднання артеріальної гіпертензії та гіпокаліємії;
- поєднання артеріальної гіпертензії та інциденталомі надниркових залоз;
- поєднання гіпертензії та обтяженого сімейного анамнезу щодо раннього розвитку артеріальної гіпертензії або гострих цереброваскулярних порушень у віці до 40 років [3].

**Тестом первинної діагностики виявлення ПГА** є визначення альдостерон-ренінового співвідношення (АРС), на точність якого впливають лікарські препарати, які отримує хворий. Прийом бета-блокаторів та дигідропіридинової антагоністів кальцію слід припинити за 2 тижні до дослідження. Спіронолактон та петльові діуретики підвищують рівень альдостерону (вторинний гіперальдостеронізм), тому їх скасовують за 6 тижнів до дослідження. У цей період для корекції артеріального тиску слід застосовувати препарати з мінімальним впливом на рівень альдостерону: ділтіазем, верапаміл, доксазозин. Якщо лікування буде вимагати призначення інших гіпотензивних препаратів, то, оцінюючи результати обстежень, треба взяти це до уваги.

Таким чином, вимірювання лише альдостерону не вважається достатнім для діагностики ПГА, вимірюють як ренін, так і альдостерон, і результуюче співвідношення альдостерону до реніну (АРС) використовується для виявлення випадку. Треба зазначити, що зниження АРС зазвичай не має клінічного значення. Нормальне АРС, проте підвищений і альдостерон, і ренін крові можуть свідчити про вторинний гіперальдостеронізм, який потребує подаль-

шого діагностичного пошуку (виключення звуження ниркових судин, реніноми, феохромоцитоми та інших причин).

Якщо у пацієнта з підозрою на синдром Кона концентрація реніну є низькою, а виміряна з одночасно відібраного зразка крові концентрація альдостерону (КАП) у плазмі складає  $>400$  пмоль/л, то це свідчить на користь первинного гіперальдостеронізму. Наступним кроком діагностики є проведення тесту із натрієвим навантаженням (пероральний або внутрішньовенний), який, за необхідності, використовується в якості підтверджувального тесту [6].

**Тест із натрієвим навантаженням** передбачає перебування пацієнта на «високосолювій» дієті. Протягом 3 днів він повинен споживати більше 200 ммоль натрію під контролем добової екскреції натрію і щоденно контролювати рівень калію. На 3-й день у сечі визначають рівні альдостерону, натрію. Діагноз ПГА високімовірний при добовій екскреції альдостерону понад 12 нг. Перед тестуванням треба відмінити препарати, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. При високій артеріальній гіпертензії натрієвий тест навантаження краще не застосовувати.

Пацієнтам, у яких результати біохімічних тестів вказують на первинний гіперальдостеронізм, необхідно виконати КТ-сканування надниркових залоз, але можливі труднощі при інтерпретації результатів сканування. У випадку гіперплазії можуть бути наявні вузли, диференціювання яких неможливе від невеликої однобічної аденоми.

На думку деяких авторів, для підтвердження діагнозу ПГА, крім підвищення АРС, обов'язковим є підвищення рівня альдостерону ( $>15$  нг/дл), але все ж таки не можна забувати про можливий хибнопозитивний результат АРС при низькому рівні реніну. Дані літератури вкрай суперечливі щодо діагностичної значущості АРС, тому необхідно ретельно зіставляти результати обстежень. Таким чином, при альдостеромі може спостерігатися гіпокаліємія менше 3 ммоль/л (за умови, що хворий не приймав діуретиків), гіпернатріємія, зниження концентрації хлору, поліурія з явищами ізостенурії та лужною реакцією сечі. Деякі дослідження зазначають, що 7–38 % пацієнтів з альдостеромою мають нормальний рівень калію в сироватці крові. Гіпокаліємія з'являється за умови вживання значної кількості натрію.

У клінічних рекомендаціях ESH/ESC (2023 р.) наголошується на необхідності визначення АРС усім родичам першої лінії хворих на ПГА, що мають прояви артеріальної гіпертензії.

Після біохімічного підтвердження альдостероми необхідне визначення локалізації пухлини і вона може виявлятися вже при УЗД, проте чутливість даного дослідження недостатня, особливо якщо альдостерома невеликих розмірів.

**Комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ)** надниркових залоз є найбільш виправданим дослідженням при діагностиці альдостероми, оскільки дозволяє визначити її розміри, підтвердити або виключити адренокортикальний рак. Точність виявлення пухлинних утворень цим методом може досягати 95 %. Однак сам факт виявлення утворення в наднирковій залозі не дозволяє судити про його гормональну активність, тому необхідне зіставлення виявлених змін з даними гормонального обстеження (наприклад, однобічні гормонально-неактивні макроаденоми надниркових залоз досить типові для пацієнтів старше 40 років).

Проведення КТ надниркових залоз для визначення підтипу ПГА та виключення адренокортикального раку рекомендоване всім пацієнтам із ПГА.

**Золотим стандартом диференційної діагностики** є порівняльний селективний забір крові з надниркових вен, який, незважаючи на всі переваги, пов'язаний із певними труднощами, такими як дефіцит фахівців, що мають досвід виконання маніпуляції, обладнаних рентгеноопераційних та ризик розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень [6, 7].

Флебографію надниркових залоз (селективну катетеризацію вен надниркових залоз) та визначення вмісту рівня альдостерону і кортизолу в крові, що відтікає від правої та лівої надниркових залоз, проводять, якщо результати візуалізаційних досліджень залишаються неоднозначними. При цьому проводиться введення катетера у вену надниркових залоз через вену на стегні, аналізи крові беруться з обох вен надниркових залоз, а також нижньої порожнистої вени. Чутливість методу підвищується після попередньої стимуляції аденоми синтетичним адренокортикотропним гормоном – різко підвищується продукція альдостерону. Чутливість дослідження – 95 %, специфічність – 100 %. П'ятиразове збільшення співвідношення альдостерон/кортизол вважається підтвердженням наявності альдостероми. При нерезультативній флебографії надниркових залоз необхідно провести додаткові дослідження (маршева проба, сцинтиграфія з йодхолестеролом).

Неінвазивною альтернативою порівняльного **селективного забору крові з надниркових вен є проведення позитронно-емісійної томографії з  $^{11}\text{C}$ -метомідатом**. Метомідат – це ліганд з однаковою спорідненістю до ферментів CYP11B1 і CYP11B2. Позитронно-емісійна томографія з  $^{11}\text{C}$ -метомідатом має 76 % чутливість та 87 % специфічність у діагностиці ПГА [7].

Додатковим способом діагностики пухлини є **сцинтиграфія надниркових залоз з  $^{123}\text{I}$ -йодметомідатом** для візуалізації гормонально-активних утворень. Чутливість цього методу безпосередньо залежить від розміру аденоми, оскільки захоплення препарату незначне при аденомах менш ніж 1,5 см у діаметрі.

Алгоритм обстеження при виявленні ПГА, згідно з С. Р. Бористейн, К. А. Стратакіс, Дж. П. Крусос, виглядає так:

А. Скринінг: АГ або гіпокаліємія – визначити співвідношення рівня альдостерону та активності реніну в плазмі крові – якщо більше 20, то підтвердити чи відкинути ПГА.

В. Підтвердження діагнозу. 1. Провести пробу з інфузією фізіологічного розчину (2 л за 4 години).

2. Провести пероральну пробу з навантаженням NaCl.

3. Визначення локалізації альдостеронпродукувальної пухлини (КТ або МРТ).

Якщо рівень альдостерону в плазмі крові  $>10$  нг%, або екскреція альдостерону з сечею  $>10$ – $14$  мкг/добу, при екскреції Na  $>250$  ммоль/добу – результати обстеження підтверджують ПГА.

В Україні 12 вересня 2024 наказом МОЗ № 1581 затверджено новий уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги людям з гіпертонічною хворобою, який був розроблений МОЗ спільно із професійною групою експертів та за підтримки бюро ВООЗ. Протокол визначає комплекс рекомендацій та заходів для лікаря при наданні первинної та спеціалізованої медичної допомоги, які спрямовані на запобігання усклад-

ненням захворювання та підвищення ефективності лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією. В протоколі вказано на важливість раннього виявлення підвищеного тиску у пацієнтів, саме тому скринінг у лікувальних закладах є обов'язковим [12].

**Лікування.** Значимість ранньої діагностики синдрому Кона обумовлена тим, що ця форма артеріальної гіпертензії може бути усунута хірургічним шляхом. Відповідно до рекомендацій ESH/ESC (2023), при підтвердженій односторонній альдостеромі методом вибору є лапароскопічне видалення ураженої надниркової залози (адrenalектомія). У післяопераційному періоді необхідний контроль електролітного балансу та визначення рівня альдостерону й активності реніну плазми крові. Антигіпертензивна терапія зводиться до мінімуму або взагалі скасовується. Нормалізація АТ або, принаймні, поліпшення перебігу артеріальної гіпертензії спостерігається через 1–6 місяців після односторонньої адrenalектомії.

Хворим із двостороннім ураженням надниркових залоз (двосторонні аденоми та ідіопатична гіперплазія надниркових залоз) показана терапія антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР). Як препарат першої лінії пропонується спіронолактон або, як альтернатива, еплеренон, які блокують рецептори альдостерону. Спіронолактон призначають у початковій дозі 12,5–25 мг на добу з поступовим підвищенням до 100 мг на добу або більше. Дозу корегують залежно від рівня тиску та рівня калію крові (щоб уникнути його підвищення) та з обережністю застосовують у пацієнтів з нирковою недостатністю. Завдяки антиандрогенному ефекту терапія спіронолактоном може викликати побічні ефекти, які залежать від дози (гінекомастія в чоловіків і порушення менструального циклу в жінок).

Стартова доза еплеренону – 25 мг двічі на добу. Відповідно до порівняльних досліджень при ПГА, спіронолактон значно перевищує еплеренон за ступенем зниження артеріального тиску [10]. При непереносимості спіронолактону і недоступності еплеренону можна призначити амілорид 5 мг двічі на день (максимально 20 мг/добу), зазвичай у поєднанні з гідрохлортиазидом.

Комбінують АМР з блокаторами кальцієвих каналів. При глюкокортикоїд-залежному сімейному альдостеронізмі показана терапія глюкокортикоїдами.

## Summary

### Primary hyperaldosteronism (Kohn's syndrome)

O. H. Pocheptsova, O. V. Radchenko, A. V. Zhadan

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The article presents the definition of primary aldosteronism, its causes, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment approaches. The article will be useful for doctors general practitioners and cardiologists.

**Keywords:** Adrenal glands; Aldosterone; Conn's syndrome; Hyperaldosteronism; hypertension

Отже, швидка діагностика первинного альдостеронізму та своєчасне лікування зменшують специфічне для альдостерону ушкодження органів-мішеней та дають гарні результати.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Angiotensin II Type 1 Receptor Autoantibodies in Primary Aldosteronism / Meyer Lucie S., Gong Siyuan, Reincke Martin, Williams Tracy Ann // *Hormone and Metabolic Research*. – 2020. – No. 52 (06). – P. 379–385. doi: 10.1055/a-1120-8647.
2. Evaluation of angiotensin II type-1 receptor antibodies in primary aldosteronism and further considerations about their possible pathogenetic role / Sabbadin Chiara, Ceccato Filippo, Ragazzi Eugenio [et al.] // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2018. – (20)9. – P. 1313–1318. doi: 10.1111/jch.13351.
3. Lemarie Catherine A. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease / Lemarie Catherine A., Schiffrin Ernesto L. // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2009. – No. 11 (1). – P. 19–31. doi: 10.1177/1470320309347785.
4. Omata Kei Aldosterone-Producing Cell Clusters in Normal and Pathological States / Omata Kei, Tomlins Scott, Rainey William // *Hormone and Metabolic Research*. – 2017. – No. 49 (12). – P. 951–956. doi: 10.1055/s-0043-122394.
5. Seidel Eric Genetic causes of primary aldosteronism / Seidel Eric, Schewe Julia, Scholl Ute I. // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2019. – No. 51 (11). – P. 1–12. doi: 10.1038/s12276-019-0337-9.
6. Adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism on the example of a clinical case / Sitkin Ivan I., Romanova Natalia Yu., Platonova Nadezhda M. [et al.] // *Consilium Medicum*. – 2019. – No. 21 (4). – P. 109–113. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190334.
7. The subtyping of primary aldosteronism by adrenal vein sampling / Rossitto Giacomo, Battistel Michele, Barbiero Giulio [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2017. – No. 36 (2). – P. 335–343. doi: 10.1097/hjh.001564.
8. C Metomidate PET/CT is a useful adjunct for lateralization of primary aldosteronism in routine clinical practice / O'Shea Paula M., O'Donoghue Darragh, Bashari Waiel [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2019. – No. 90 (5). – P. 670–679. doi: 10.1111/cen.13942
9. Young W. F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives / W. F. Young // *Journal of Internal Medicine*. – 2018. – No. 285 (2). – P. 126–148. doi: 10.1111/joim.12831.
10. Lattanzio Michael R. Hyperaldosteronism: How Current Concepts Are Transforming the Diagnostic and Therapeutic Paradigm / R. Lattanzio Michael, R. Weir Matthew // *Kidney360*. – 2020. – No. 1 (10). – P. 1146–1154. doi: 10.34067/kid.0000922020.
11. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) // *Journal of Hypertension*. – 2023. – No. 41 (12). – P. 1874–2071.
12. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія). 12.09.2024р. <http://www.moz.gov.ua>. та на сайті <http://www.dec.gov.ua>.

# Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 6/2024

**Фах:** кардіологія

**Модератор:** кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

**Термін відправлення відповідей:** протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

## Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ \_\_\_\_\_  
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) \_\_\_\_\_

### 3. Професійні дані

Спеціальність \_\_\_\_\_ Звання \_\_\_\_\_ Посада \_\_\_\_\_

Останнє удосконалення (вид) \_\_\_\_\_ Останнє удосконалення (років) \_\_\_\_\_

### 4. Місце роботи

Повна назва закладу \_\_\_\_\_

Повна адреса закладу \_\_\_\_\_

**Відомча належність** (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. \_\_\_\_\_

### 5. Домашня адреса

Індекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_ Район \_\_\_\_\_ Місто \_\_\_\_\_

Вулиця \_\_\_\_\_ Будинок \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

### 6. Контактні телефони

Домашній \_\_\_\_\_ Робочий \_\_\_\_\_ Мобільний \_\_\_\_\_

7. E-mail \_\_\_\_\_

Особистий підпис \_\_\_\_\_

Я, \_\_\_\_\_ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

\_\_\_\_\_ Ваш підпис

### Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

### Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.



## Тестові питання для самоконтролю

### 1. Синдром Кона це:

- а) форма первинного гіперальдостеронізму, викликана гормонально-активною пухлиною, що продукує адреналін;
- б) форма первинного гіперальдостеронізму, спричинена гормонально-активною пухлиною, що продукує альдостерон;
- в) форма первинного гіперальдостеронізму, спричинена односторонньою гіперплазією кіркової речовини.

### 2. При синдромі Кона відбувається підвищення біосинтезу альдостерону у пухлини:

- а) у 2–3 рази;
- б) у 10–20 разів;
- в) у 40–100 разів.

### 3. Яке обстеження є «золотим стандартом» диференційної діагностики:

- а) порівняльний селективний забір крові з надниркових вен;
- б) позитронно-емісійна томографія з  $^{11}\text{C}$ -метомідатом;
- в) МРТ надниркових залоз.

### 4. Серед усіх випадків гіпертензії, резистентної до терапії, ПГА трапляється з частотою:

- а) близько 10 % випадків;
- б) близько 30–40 % випадків;
- в) близько 20 % випадків.

### 5. Дія альдостерону при синдромі Кона проявляється впливом на:

- а) транспорт іонів калію та натрію;
- б) транспорт іонів кальцію та хлору;
- в) в АКГ.

### 6. Вплив альдостерону на вироблення реніну при синдромі Кона проявляється в наступному:

- а) пригнічує вироблення реніну та його активність;
- б) підвищує вироблення реніну та його активність;
- в) не впливає на вироблення реніну та його активність.

### 7. При синдромі Кона можуть спостерігатися такі електролітні порушення:

- а) гіпонатріємія, гіперкаліємія;
- б) гіпокаліємія, гіпернатріємія;
- в) гіпокаліємія, гіпонатріємія.

### 8. Зміни на ЕКГ при синдромі Кона:

- а) синусова тахікардія, укорочення PQ;
- б) синусова брадикардія, аритмії, подовження інтервалу QT, депресії сегмента ST;
- в) конкордантна елевація сегмента ST.

### 9. Тестом первинної діагностики виявлення первинного гіперальдостеронізму є:

- а) виявлення гіперпродукції кортизолу;
- б) визначення альдостерон-ренінового співвідношення;
- в) визначення рівня реніну плазми крові.

### 10. Після біохімічного підтвердження альдостероми найнадійнішим методом візуалізації альдостероми є:

- а) УЗД;
- б) КТ чи МРТ;
- в) сцинтиграфія надниркових залоз.



Офіційні сторінки,  
новини, коментарі

# Онлайн навчальний захід на тему: «Поновлення перевірок медичних виробів: до чого готуватись операторам та як пройти без штрафів. Діалог із регулятором»

Першого листопада 2024 р. нарешті відбудеться цей очікуваний навчальний захід. А вже ще 14 вересня 2024 р. набула чинності Постанова Кабінету Міністрів України від 6 вересня 2024 р. № 1052, якою знято мораторій на проведення планових заходів державного ринкового нагляду щодо медичних виробів, медичних виробів для діагностики *in vitro* та активних медичних виробів, що імплантують. Як наслідок, слід підготуватися до поновлення перевірок після понад чотирирічного періоду, який почався у березні 2020 р. у зв'язку з COVID та був продовжений у лютому 2022 р. через війну.

Очікується, що поновлення перевірок запобігатиме розвитку «сірого» та «чорного» ринку, що, зокрема, покращить кон'юнктуру ринку та сприятиме «білому» бізнесу. З іншого боку, етичні виробники, уповноважені представники, імпортери та інші розповсюджені медичних виробів також є об'єктом перевірок.

Цей захід має на меті підготувати операторів ринку до поновлення перевірок (як планових, так і позапланових), нагадати про обов'язки та відповідальність, порядок проходження перевірок та найчастіші помилки. Також у слухачів буде можливість взяти участь у діалозі з представниками органів державного ринкового нагляду (зокрема запрошено Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба), Державну службу України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів (Держпродспоживслужба) та Державну службу України з надзвичайних ситуацій (ДСНС)) і отримати відповіді на нагальні питання та рекомендації.

Окрім того, 8 жовтня Парламентом ухвалено у першому читанні урядовий законопроект «Про основні засади державного нагляду (контролю)» (реєстр. № 5837), який покликаний перезавантажити систему перевірок, переорієнтувати карально-репресивний підхід до нагляду та контролю на превентивний і ризикоорієнтований. Відтак ця подія також буде присвячена обговоренню потенційних змін правового поля та механізму здійснення заходів державного ринкового нагляду.

Організаторами заходу виступають Асоціація AMOMD® та компанія «Кратія Медтехніка».

Дата та час проведення: п'ятниця, 1 листопада 2024 р., з 9:00 до 14:10. Формат участі: онлайн через Zoom із подальшим доступом до презентацій спікерів.

## Модератори заходу:

- Павло Харчик, президент Асоціації AMOMD®, директор компанії «Калина медична виробнича компанія»;
- Дар'я Бондаренко, виконавча директорка Асоціації AMOMD®.

## Спікери:

- Анна Гнатюк, фахівчиня з оцінки відповідності медичних виробів та керівник сектору Уповноваженого представника компанії «Кратія»;
- Максим Льовкін, юридичний радник компанії «Кратія».

## Запрошено до участі у дискусії з регулятором:

- відділ державного ринкового нагляду за обігом медичних виробів Держлікслужби;
- відділ державного ринкового нагляду Держпродспоживслужби та ДСНС;

- уповноважених представників Міністерства економіки України.

## Умови участі:

- вартість за одного учасника: 5900 грн без ПДВ.

Знижка за умовами колективної участі (від 2 та більше учасників) – 10 %.

Спеціальні умови для членів Асоціації «Оператори ринку медичних виробів» AMOMD® та клієнтів «Кратія» – знижка 15 %.

Форма для реєстрації: <https://forms.gle/ZfQV5N9jPCZJMaHk9>

## Попередня програма

**09:00–09:30.** Реєстрація учасників заходу, комунікація з адміністратором чату;

**09:30–11:00.**

Вступне слово модераторів.

Передумови проведення заходу:

- правове регулювання проведення планових та позапланових заходів ринкового нагляду;
- особливості зняття мораторію на перевірки – 2024;
- типові помилки операторів;
- очікувані зміни в нормативно-правових актах щодо перевірок із боку державного ринкового нагляду.

**11:00–12:30.**

Обов'язки операторів щодо ринкового нагляду, проходження перевірок та найчастіші помилки.

Ключові теми доповіді:

- причини перевірок та правові підстави;
- обов'язки національних виробників та уповноважених представників;
- перелік документації, що має бути надана під час перевірки;
- порядок проходження перевірок;
- маркування як основне джерело невідповідностей;
- найчастіші невідповідності.

Відповідальність, штрафи та коригуючі дії

**12:30–13:30.**

Діалог із запрошеними органами державного ринкового нагляду

**13:30–14:00.**

Огляд судової практики щодо рішень органів ринкового нагляду та Антимонопольного комітету України.

Заклучне слово модераторів.

**У разі питань звертайтеся до представників компанії «Кратія Медтехніка», тел.: +38 (044) 332-42-94, [webinar@crația.ua](mailto:webinar@crația.ua) або прес-служби Асоціації за електронною поштою [inbox@amomd.com](mailto:inbox@amomd.com)**

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

## Зустріч МОЗ із бізнесом щодо майбутнього медичного канабісу

Нещодавно Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України було організовано зустріч за участю Міністерства аграрної політики та продовольства України (Мінагрополітики), Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба), ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (ДЕЦ) для представників бізнесу, зацікавлених у роботі з медичним канабісом. У заході взяли участь представники аграрного, фармацевтичного бізнесу, виробники, дистриб'ютори та імпортери.

### Ліцензування медичного канабісу

Надія Лисенко, заступниця начальника Управління – начальниця відділу ліцензування діяльності з обігу підконтрольних речовин Держлікслужби, нагадала, що діяльність, пов'язана з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин, прекурсорів (далі – підконтрольні речовини), регулюється відповідно до Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» з урахуванням особливостей, визначених Законом України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини, прекурсори».

Строк дії ліцензії на обіг підконтрольних речовин становить п'ять років. Вона видається суб'єктам господарювання, які виконали вимоги ст. 11 Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності», а також надали Держлікслужбі відомості та документи, передбачені Законом України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини, прекурсори» та Ліцензійними умовами провадження господарської діяльності з культивування рослин, включених до таблиці I Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затвердженого Кабінетом Міністрів України, розроблення, виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізації (відпуску), ввезення/вивезення з території України, використання, знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

Застосування вироблених (виготовлених) лікарських засобів з медичного канабісу здійснюється за призначенням лікаря. Відпуск таких препаратів дозволяється здійснювати лише за електронним рецептом.

Суб'єкт господарювання, який здійснює діяльність з обігу конопель для медичних цілей, обов'язково має забезпечити простежуваність на всіх етапах такого обігу.

### Імпорт медичного канабісу

Ірина Філоненко, начальниця відділу регулювання обігу підконтрольних речовин та протидії їх витоку із законного обігу Держлікслужби, повідомила, що для здійснення імпорту медичного канабісу суб'єкт господарювання має отримати ліцензію на цей вид господарської діяльності. Таку ліцензію видає Держлікслужба за попередньою заявою суб'єкта господарювання і після перевірки його на відповідність вимогам законодавства. На сьогодні таку ліцензію вже мають 64 суб'єкти господарювання.

Окрім ліцензії, суб'єкт господарювання для імпорту медичного канабісу має отримати й дозвіл на імпорт, обов'язковою умовою отримання якого є квоти на імпорт.

При видачі дозволу на імпорт Держлікслужба враховує встановлені Урядом квоти. Порядок подачі заяв для розрахунку обсягів квот і заяви на визначення квот регулюються Порядком провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та контролю за їх обігом, затвердженим постановою КМУ від 03.06.2009 р. № 589.

Держлікслужбою розроблено проект змін до цього Порядку, яким передбачено, що на 2024 р. та 2025 р. заява для розрахунку обсягів квот подається суб'єктом господарювання у паперовій або електронній формі до Держлікслужби протягом місяця з дня набрання чинності відповідних змін до постанови № 589.

Марина Слободніченко, заступниця міністра охорони здоров'я з питань європейської інтеграції, додала, що на сьогодні компанії вже можуть подаватися до Держлікслужби на отримання квот на 2025 р. При цьому вищезгаданий проект перебуває на розгляді Уряду. Відповідно до Проекту змін, заява на визначення квоти подається не пізніше 25 жовтня поточного року щодо встановлення квот на наступний рік. Таким чином, ухвалення цього проекту документом дозволить отримати квоти на імпорт вже у 2024 р.

Держлікслужба розглядатиме заяву та ухвалюватиме рішення про видачу дозволу в термін до 30 днів. Дозвіл видається на основі позитивного експертного висновку уповноваженої Держлікслужбою установи та за узгодженням із Службою безпеки України. Вартість видачі дозволу становить 1 % від вартості партії поставки на імпорتنі операції. Такий дозвіл дає право на митне оформлення та ввезення товару на територію України. Від 1 жовтня 2024 р. у рамках взаємодії з Державною митною службою України Держлікслужба забезпечує внесення до вебпорталу «Єдине вікно для міжнародної торгівлі» інформації про видані дозволи на право ввезення/вивезення або транзиту через територію України наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

### Екстемпоральне виготовлення ліків

Лілія Вишнеvsька, докторка фармацевтичних наук, професорка, завідувачка кафедри технології ліків Національного фармацевтичного університету, зауважила, що наказом МОЗ України від 13.09.2024 р. № 1586 затверджено Перелік захворювань та станів, за наявності яких призначаються лікарські засоби, які можуть виготовлятися в умовах аптеки з рослинної субстанції канабісу.

Під час обговорення цього питання учасники поцікавилися, чи розроблялися вже прописи для аптекних закладів щодо того, як їм працювати з медичним канабісом.

Л. Вишнеvsька відповіла, що у зв'язку з відсутністю зареєстрованих активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) щодо медичного канабісу такі прописи не розроблялися.

## Реєстрація сортів рослин роду конопель

Таїса Шутенко, начальниця відділу насінництва та розсадництва управління насінництва та охорони прав на сорти рослин Департаменту аграрного розвитку Мінагрополітики, зазначила, що основними документами з реєстрації сорту рослин медичного канабісу є Закон України «Про охорону прав на сорти рослин» і наказ Мінагрополітики від 31.08.2023 р. № 1609, яким затверджено Порядок складання, подання та розгляду заявки на сорт.

Для реєстрації рослини канабісу до Мінагрополітики подається заява, до якої долучається зразок рослини об'ємом 200 г. Це потрібно на випадок арбітражу, зокрема, у разі необхідності підтвердження вмісту тетрагідроканабінолу. Також до заяви додається інформація про результати кваліфікаційної експертизи заявника. Реєстрація сорту проводиться протягом місяця.

## Реєстрація АФІ медичного канабісу

Директорка Департаменту фармацевтичної діяльності ДЕЦ Світлана Осадченко під час зустрічі акцентувала увагу на актуальності питання та підкреслила, що експерти ДЕЦ готові для проведення експертизи щодо реєстрації рослинної субстанції канабісу, виробленої з конопель для медичних цілей, оскільки, відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», діючі речовини (АФІ) віднесено до лікарських засобів.

Із метою вдосконалення проведення експертизи матеріалів щодо АФІ, що подаються на державну реєстрацію, розроблено та подано до МОЗ проєкт наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення», що передбачає скорочення строку проведення експертизи матеріалів щодо АФІ, які подаються на реєстрацію, з 90 до 30 робочих днів шляхом внесення змін до розділу VII Порядку проведення експертизи реє-

страційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, що затверджений наказом МОЗ від 26.08.2005 р. № 426 зі змінами.

## Електронно-інформаційна система обліку

Марія Карчевич, заступниця міністра охорони здоров'я України з питань цифрового розвитку, цифрових трансформацій і цифровізації, зазначила, що для впровадження вимог Закону України від 21.12.2023 р. № 3528 «Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (*Cannabis*) для використання у навчальних цілях, освітній, науковій та науково-технічній діяльності, виробництва наркотичних засобів, психотропних речовин та лікарських засобів із метою розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування» МОЗ розроблено певні цифрові рішення (впроваджено електронно-інформаційну систему обліку вирощених конопель для медичних цілей, переміщення таких рослин, продуктів їх переробки, рослинної субстанції канабісу, вироблених (виготовлених) із них лікарських засобів на всіх етапах обігу).

Стосовно реєстрації в системі М. Карчевич наголосила, що першу реєстрацію має провести керівник суб'єкта господарювання, а надалі він може надати право доступу до системи працівнику.

Для реалізації вищезгаданого закону було запроваджено електронний рецепт на екстемпоральні та готові лікарські засоби на основі медичного канабісу. Вимоги до цих рецептів такі самі, як і до електронних рецептів на наркотичні засоби. Зокрема, термін дії такого рецепта становить 10 днів. Разом із електронним рецептом за бажанням пацієнта лікар може видати й інформаційну довідку.

Виписати електронні рецепти можуть як лікарі первинної, так і спеціалізованої медичної допомоги закладів усіх форм власності. При цьому декларація з сімейним лікарем для виписання такого рецепта є обов'язковою. Часткове погашення цього рецепта не передбачено. Водночас за потреби фармацевт зможе зарезервувати електронний рецепт на період виготовлення лікарського засобу в умовах аптечного закладу.

*Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»*

## Чи потрібні чоловікам антидепресанти після народження дитини?

**Вважається, що, наприклад, у Великій Британії депресія уражає близько трьох із ста чоловіків віком 16–55 років. Автори обсерваційного дослідження підкреслили, що дані свідчать про те, що чоловіки можуть мати більш високий ризик розвитку депресії після народження дитини, причому в кожного десятого чоловіка помічено депресію вже у перший рік.**

Дослідники з Університетського коледжу Лондона (UCL) вирішили визначити, чи пов'язане народження нової дитини із посиленням прийому антидепресантів серед чоловіків у Великобританії.

Команда проаналізувала інформацію про 90 тис. чоловіків віком 15–55 років, у яких є однорічна дитина, і 453 тис. чоловіків без дітей. Потім дослідники перевірили, скільки чоловіків у кожній

категорії отримували рецепт на антидепресанти. Хоча майже кожен двадцятий чоловік (4,9 %) отримував принаймні один рецепт на антидепресанти протягом року після народження дитини порівняно з 5,9 %, які не мали дитини того ж самого року, жодної різниці в лікуванні антидепресантами між групами не було виявлено.



Однак, як підкреслюють дослідники, батьки, які нещодавно приймали антидепресанти, мали більше, ніж у 30 разів вищий ризик необхідності лікування антидепресантами після народження дитини, порівняно з батьками, які не мали застосування антидепресантів у анамнезі. Вони також виявили, що соціальна депривація (психічний стан, коли суб'єкт не має змоги задовольняти деякі свої основні (життєві) психічні потреби достатньою мірою впродовж тривалого часу) була ключовим фактором для того, щоб батькам призначали антидепресанти, причому ті, хто жив у найбідніших районах, мали на 18 % вищий ризик отримати рецепт на антидепресант порівняно з батьками, які живуть у менш бідних районах.

Дослідники визнають деякі обмеження дослідження, зокрема, такі як включення лише чоловіків. Окрім того, дослідження було зосереджено на чоловіках, яким призначали антидепресанти, а не на тих, у кого були симптоми депресії. Тож вони закликають до подальших досліджень, щоб визначити, чи може лікування антидепресантами або переживання депресії бути перешкодою для батьківства та чи є батьківство перешкодою для лікування антидепресантами.

Дослідники припускають, що для чоловіків, які в анамнезі приймали антидепресанти, а також для тих, хто живе в бідних районах, було б «корисно» пройти обстеження психічного здоров'я у свого лікаря загальної практики в перший рік після народження дитини.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

## Функціонування державних реєстрів у сфері лікарських засобів: що за рішення пропонує МОЗ?

**17 жовтня 2024 р. Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України оприлюднено для громадського обговорення проект постанови Кабінету Міністрів України (КМУ), яким пропонується нормативно врегулювати порядки ведення деяких державних реєстрів у сфері лікарських засобів.**

*Отже, проектом акту пропонується затвердити наступні документи:*

*Порядок ведення Державного реєстру лікарських засобів (далі – Реєстр I).*

*Порядок ведення Державного реєстру лікарських засобів, що паралельно ввозяться на територію України (далі – Реєстр II).*

*Порядок ведення Державного реєстру введених в обіг лікарських засобів, що ввозяться на територію України (далі – Реєстр III).*

*Також пропонується внести зміни в чинне Положення про Державний реєстр лікарських засобів, затверджене постановою КМУ від 31.03.2004 р. № 411, виклавши його в новій редакції, та затвердити Перелік відомостей, що входять до нього.*

### Порядок ведення реєстру I

Цей Порядок визначатиме процедуру формування та ведення Реєстру I, механізм внесення відомостей до нього про зареєстровані препарати та всі зміни до матеріалів реєстраційного досьє лікарських засобів, а також виключення інформації про такі препарати з Реєстру I.

Держателем (власником) Реєстру I, зокрема його програмно-технічних засобів, визначено МОЗ. Адміністратором пропонується визначити центральний орган виконавчої влади із спеціальним статусом, що реалізовуватиме державну політику у сфері створення, допуску на ринок, контролю якості, безпеки та ефективності лікарських засобів (далі – орган державного контролю (ОДК)). Об'єктами Реєстру I визначено інформацію про лікарські засоби:

- зареєстровані (перереєстровані) ОДК;
- дозволені для виробництва і застосування в Україні, а також інформація із Реєстру II та Реєстру III.

До Реєстру I вноситимуться, зокрема, відомості про (усього проектом передбачено 17 пунктів):

- назву лікарського засобу (торговельну назву, міжнародне непатентоване найменування);

- найменування, місцезнаходження імпортера (імпортерів) та адресу його (їх) провадження діяльності;
- лікарську форму, шляхи введення, дозування, категорію відпуску;
- номер та дату реєстрації, а також дату закінчення строку державної реєстрації;
- інші відомості, передбачені Законом України «Про лікарські засоби», наприклад, дані щодо попередньої реєстрації, перереєстрації чи скасування реєстрації лікарського засобу тощо.

Інформація, що міститиметься в Реєстрі I (окрім інформації з обмеженим доступом), буде у відкритому доступі та загальнодоступною з можливістю безоплатного цілодобового вільного доступу та копіювання.

### Порядок ведення реєстру II

Цей Порядок визначатиме процедуру формування та ведення Реєстру II та механізм внесення до нього відомостей про надані дозволи на паралельний імпорт.

Держателем (власником) Реєстру II, зокрема, його програмно-технічних засобів та виключних майнових прав на програмне забезпечення, проектом визначено МОЗ, а адміністратором – Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (далі – ДЕЦ).

Об'єктом Реєстру II буде інформація про надані дозволи на паралельний імпорт ліків, зокрема рішення ОДК щодо видачі/внесення змін до дозволу на паралельний імпорт лікарського засобу або призупинення/відновлення/скасування дії дозволу на його паралельний імпорт. Ідентифікація об'єктів Реєстру II здійснюватиметься за допомогою номера дозволу на паралельний імпорт препарату.

Функціональні можливості Реєстру II забезпечуватимуть, зокрема, збирання, накопичення, обробку, облік, захист та надання інформації про надані дозволи на паралельний імпорт ліків та препарати, на які буде надано дозволи на паралельний імпорт.

Відомості вноситимуться до Реєстру II уповноваженою посадовою особою ОДК не пізніше трьох робочих днів, наступних за днем ухвалення відповідного рішення щодо видачі/внесення змін до дозволу на паралельний імпорту лікарського засобу або призупинення/відновлення/скасування дії його дозволу на паралельний імпорту.

## Порядок ведення реєстру III

Порядок визначатиме процедуру формування та ведення Реєстру III, механізм внесення до нього відомостей про серії лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів – АФІ), що ввозитимуться на територію України, а також осіб, відповідальних за введення в обіг ліків на території України.

Держателем (власником) Реєстру III, зокрема, його програмно-технічних засобів та виключних майнових прав на програмне забезпечення, як і в попередніх випадках, визначено МОЗ, а адміністратором – ДЕЦ. Об'єктом Реєстру III визначено інформацію, що містить відомості про:

- серії ліків, що надходять в обіг на території України, за винятком;
- ліків, що міститимуть будь-які види клітин людини або тварини, складатимуться з них або виготовлятимуться на основі таких клітин, що регулюватимуться спеціальним законом;
- незареєстрованих ліків (окрім ліків, що паралельно ввозитимуться в Україну паралельними імпортерами);
- досліджуваних ліків;
- АФІ та продукції «in bulk»;
- осіб, відповідальних за введення в обіг ліків на території України.

До Реєстру III вноситимуться відомості про торговельну назву, дозування, форму випуску лікарського засобу, що надходить в обіг на території України, його номер серії, розмір серії та кількість препарату, що ввозитиметься із цієї серії, інформацію про ввезення (перше, повторне) тощо.

## Нове положення про реєстр I

Проектом постанови передбачається, що Реєстр I створюватиметься і функціонуватиме як єдина державна інформаційна

система, що міститиме відомості про зареєстровані ліки, всі зміни до матеріалів реєстраційного досяє на них, а також забезпечуватиме збір, накопичення, обробку, облік, захист та надання інформації про такі препарати.

Власником та держателем Реєстру I, зокрема його програмно-технічних засобів, визначено МОЗ. Закріплюватиметься цей реєстр за ДЕЦ, який і буде його адміністратором.

Об'єктом Реєстру I проектом визначено інформацію про ліки, зареєстровані (перереєстровані) МОЗ, дозволені для виробництва і застосування в медичній практиці.

До Реєстру I вноситимуться відомості, визначені в додатку до Положення (передбачено 15 пунктів), зокрема дані щодо попередньої реєстрації, перереєстрації чи скасування реєстрації лікарського засобу, тимчасового зупинення дії його реєстраційного посвідчення, інформація щодо поновлення дії реєстраційного посвідчення на препарат та стосовно результатів доклінічного вивчення та клінічних випробувань ліків (звіти про доклінічні та клінічні випробування складатимуться за формою, яка буде встановлена МОЗ), що будуть відкритою інформацією.

Внесення відомостей, змін до них та виключення відомостей з Реєстру I здійснюватиметься уповноваженими працівниками адміністратора Реєстру I на підставі відповідного наказу МОЗ протягом п'яти робочих днів із дати ухвалення такого наказу. Інформація з Реєстру I надаватиметься безоплатно у формі витягів за відповідною заявою фізичної або юридичної особи.

Інформація про об'єкти Реєстру I, що створюватиметься з дати початку його функціонування (введення в дію), буде офіційною з моменту її внесення до цього реєстру.

Також проектом постанови серед іншого пропонується встановити, що до дня створення ОДК його повноваження покладатимуться на Державну службу з лікарських засобів та контролю за наркотиками.

*Пропозиції та зауваження щодо проекту акту потрібно надсилати на адресу МОЗ у письмовому або електронному вигляді за адресою: вул. Грушевського, 7, м. Київ, 01601, Директорат з розвитку цифрових трансформацій в охороні здоров'я, тел.: (044) 253-33-31 (e-mail: digital@moz.gov.ua).*

*Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»*

## Про сенс переведення годинника на зимовий час

**Україна перейде на зимовий час у ніч з 26 на 27 жовтня 2024 р., стрілки годинника переведуть з 4:00 на 3:00. Верховна Рада України 16 липня 2024 р. ухвалила проект закону «Про обчислення часу в Україні», який передбачає скасування в Україні переходу з літнього на зимовий час і навпаки. Серед іншого, на думку авторів, ухвалення законопроекту сприятиме покращенню стану здоров'я громадян та підвищенню працездатності населення, зокрема, завдяки усуненню ризиків розвитку розладів, зумовлених змінами біологічних ритмів, до яких призводили часові зміни.**

## Історичні передумови

Уперше переводити стрілки годинника у 1784 р. запропонував посол Сполучених Штатів Америки (США) у Франції Бенджамін Франклін (Benjamin Franklin). Така пропозиція мала на меті продовжити світловий день для працівників, економлячи при цьому використання свічок на виробництві. Понад 100 років відповідну

ідею висунув новозеландський вчений Джордж Вернон Хадсон (George Vernon Hudson), пропонуючи двогодинну зміну часу вперед у жовтні та назад у березні. Торкався цього питання й британський активіст Вільям Віллетт (William Willett), який у 1907 р. опублікував памфлет під назвою «Економія світлового дня», в якому запропонував переводити годинники на одну годину вперед навесні та назад восени, обґрунтувавши свою пропозицію зміни

часу збереженням денного світла. Проте всі зазначені ідеї науковців так і не були втілені в той час на практиці. До теми переведення годинників світ повернувся на початку ХХ ст.

30 квітня 1916 р., у розпал Першої світової війни, стрілки годинників у Німецькій імперії перевели на одну год вперед, щоб розпочати перший у світі офіційний період літнього часу. Обґрунтування полягало в тому, щоб звести до мінімуму використання штучного освітлення та заощадити паливо для військових зусиль. Звичайно, у істориків є певні сумніви щодо першості цієї ідеї, адже існують згадки про більш ранні практичні експерименти із сезонним переведенням годинника в Канаді. Проте, як би не було, саме німецьким законодавцям того часу вдалося започаткувати тенденцію, що незабаром поширилася всією Європою та за її межі: впродовж двох років переведення годинників підтримали США, а згодом – ще більш ніж 100 країн у світі. З часом ентузіазм щодо годинникових переведень помітно спав, та були періоди як відміни, так і відновлень такого рішення серед деяких держав. Остаточну крапку поставила світова енергетична криза 1973 р., спричинена нафтовим ембарго, яка змусила більшість країн впроваджувати заходи з енергозбереження, одним із яких було повернення до літнього часу. Так, з метою економії енергоносіїв у 1975 р. Греція, а пізніше й інші країни Європи знову почали переводити годинники двічі на рік. Зокрема, щоб забезпечити постійне стабільне зміщення часу на єдиному ринку, Європейський Союз (ЄС) теж синхронізував свій графік переходу на літній час у 1980 р. Україна, яка на той час входила до складу Радянського Союзу, почала переводити годинники у 1981 р. Після здобуття незалежності літній час офіційно запроваджений у нашій державі Кабінетом Міністрів України (КМУ) у 1996 р.

## Проблематика сезонних переведень годинника

Коли навесні здійснюється переведення годинника вперед, день здається довшим. Проте ілюзія тривалішого вечора за рахунок додавання однієї години впливає лише на цивільний годинник людини, ніяк при цьому не змінюючи курсу сонця, часу сходу та заходу або тривалості доби, які змінюються лише поступово зі зміною пір року протягом року. Додаткова година денного світла спонукає людей до більшої активності, а також, як це вважалося раніше, є економією енергоносіїв. Проте сучасне суспільство з його комп'ютерами, телевізорами та кондиціонерами споживає більше енергії незалежно від того, сходить сонце чи ні. На цьому тлі енергозбереження за рахунок часових переходів є досить незначним: не більше ~0,34 % від загального об'єму електроенергії при переході на літній час (Navranek T. et al., 2018). А що ж з осіннім переходом? Він, можливо, не такий енергоефективний, проте точно припадає до душі любителям поспати, адже вони отримують у прямому сенсі бонус – ще одну годину насолоди поніжитися у своєму ліжку, звичайно, на противагу тим, хто працює в нічні зміни і кому ця робоча ніч доведеться відпрацювати на годину довше.

Проте переваги та недоліки часових переведень – це не лише про чиєсь уподобання чи економічну вигоду. Одне із досліджень виявило зниження рівня задоволеності життям після часових переходів (Kountouris Y. et al., 2014). За результатами проведеного

опитування встановлено, що 76 % усіх респондентів вважають зміни часу негативним досвідом, – це відповідає вищезгаданому дослідженню, при цьому 84 % усіх опитаних підтримують скасування сезонних переведень годинника (F h B. et al., 2019), які, як виявляється загалом, є потенційно шкідливими для організму людини, адже можуть значно погіршувати як фізичний стан, так і ментальне здоров'я (Labarca G. et al., 2024).

## Про біоритми в житті людини

На діяльність людини впливають три годинники: внутрішній біологічний (циркадний), сонячний та соціальний. В ідеалі всі три годинники мають бути узгоджені, щоб забезпечити належну функціональність та продуктивність. Внутрішній біологічний годинник людини регулюється розподілом світла і темряви (сонячним годинником), що потім надає ритмічності різноманітним поведінковим, фізіологічним (наприклад сну, температурі тіла, частоті серцевих скорочень, обміну речовин, секреції гормонів) і нейроповедінковим процесам, а також дозволяє організму передбачати щоденні повторювані зміни навколишнього середовища, зокрема, щоб бути синхронізованим із циклом день – ніч. У повсякденному житті час впливу світла зазвичай пов'язаний із соціальним годинником, зумовленим такими соціальними зобов'язаннями, як школа чи робота. Коли ж екзогенні фактори, наприклад, зміна часу, не узгоджуються з ендогенними (циркадними) ритмами, виникає циркадний дисбаланс. Враховуючи широкий спектр фізіологічних процесів, що регулюються циркадним годинником, його збій може негативно впливати на здоров'я людини. Зокрема, викликаючи порушення сну, пильності, низьку працездатність, розлади артеріального тиску та навіть розвиток аномальних запальних процесів в організмі. У довгостроковій перспективі циркадні розбіжності пов'язані з вищим ризиком розвитку ожиріння, цукрового діабету, метаболічного синдрому, дисбактеріозу кишечника, симптомів синдрому подразненого кишечника, підвищеної кишкової проникності, онкопатології, серцево-судинних захворювань, когнітивних розладів і хвороби Альцгеймера. Епідеміологічні дані свідчать про зв'язок сезонних змін часу з підвищенням частоти гострого інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та депресії (F h B. et al., 2019; Caliendo R. et al., 2021; Zolfaghari S. et al., 2023; Rishi M. A. et al., 2024).

## Який час є правильним?

На відміну від зимового, при переході на літній час більше половини дорослих відчувають сильну втому (опитування 2019 р., проведене Американською академією медицини сну (American Academy of Sleep Medicine – AASM); за перші кілька днів зростає на 6 % кількість смертельних дорожньо-транспортних пригод (Nohl A. et al., 2021); протягом тижня на 18 % збільшується кількість несприятливих медичних подій, пов'язаних із людською помилкою (Kolla B. et al., 2021); фіксується більше травм на виробництві (Barnes C.M. et al., 2009); підвищується ризик викиднів у жінок, які проходили екстракорпоральне запліднення (Liu C. et al., 2017); зростає кількість госпіталізацій через інсульт та інфаркт міокарда (Sipilä J.O. et al., 2016).

У наявних даних доведено усунення сезонних часових змін на користь фіксованого цілорічного зимового часу, який узгоджується з біологічним годинником людини (Rishi M. A. et al., 2024).

Варто зазначити, що AASM ще у 2019 р. висунула пропозицію підтримати скасування літнього часу та перейти на постійний стандартний (зимовий) час, пояснюючи це тим, що стандартний час більше узгоджується з щоденними ритмами внутрішнього годинника організму, а його введення сприятиме зниженню ризиків для життя та здоров'я, які можуть зумовлювати циркадні порушення, спровоковані часовими трансформаціями (Rishi M. A. et al., 2024). Позицію AASM щодо переходу на літній час схвалено низкою міжнародних організацій, що займаються вивченням сну, серед яких і Всесвітня академія сну (World Sleep Academy – WSA). У тому ж році Європарламент теж проголосував за проєкт дирек-

тиви Комітету Європейського Союзу (ЄС) щодо скасування переведення годинника на одну годину в Євросоюзі, згідно з яким кожна держава-член вирішуватиме, залишатися назавжди на літньому часі чи перевести свої годинники на постійний стандартний час.

Серед країн світу, які вже не переводять годинник, є Японія, Китай, Індія, Сінгапур, Туреччина, Ісландія, Казахстан, Киргизія, Таджикистан, Узбекистан, Вірменія, Азербайджан та інші.

Варто зауважити, що Україна стала однією з перших країн у європейському регіоні, яка цього року офіційно ухвалила законопроект про скасування літнього часу та вже з наступного року житиме за єдиним стандартним (зимовим) часом, на який перейде в ніч з 26 на 27 жовтня 2024 р.

*Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»*



# Вимоги до статей

## Загальні положення

До друку приймаються завершені наукові статті за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які раніше не публікувалися і не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

**Мова робіт:** українська, англійська.

Автори при підготовці та оформленні статей мають керуватися положеннями, розробленими редакцією на підставі рекомендацій Державної атестаційної комісії МОН України та «Єдиних вимог до рукописів, які подаються у біомедичні журнали. Правила написання та редагування матеріалів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); <http://www.icmje.org>).

## Порядок до подання рукописів

Для розгляду питання про публікацію статті до редакції збірника необхідно надіслати поштою або представити особисто:

- 1) рукопис (роздруковку) статті українською або англійською мовою, підписаний на останній сторінці всіма авторами, в двох примірниках;
- 2) відомості про всіх авторів із зазначенням прізвища, імені та по батькові, наукового ступеня, вченого звання, посади та місця роботи (українською та англійською мовами);
- 3) оригінал експертного висновку про можливість відкритого опублікування статті;
- 4) супровідний лист-клопотання з організації, де була виконана робота (або лист автора);
- 5) рецензію від відомого фахівця в даній галузі науки. Підпис рецензента обов'язково має бути завірений;
- 6) диск з такими файлами:
  - електронні версії статті двома мовами, повністю ідентичні роздруківці; назву файлу треба вказувати латинськими літерами, відповідно до прізвища першого автора;
  - відомості про авторів;
  - рисунки у графічному форматі.

Електронні версії статті можна надіслати електронною поштою на адресу редакції.

## Рецензування

Усі статті проходять обов'язкове рецензування за профілем наукового дослідження членами редакційної комісії або незалежними експертами. Рецензування проводиться конфіденційно як для автора, так і для рецензентів. Рукопис направляється рецензенту без зазначення імен авторів і назви установи. Редакція електронною поштою повідомляє автору результати рецензування. Якщо рецензент робить висновок про можливість публікації статті і не робить значущих зауважень – стаття приймається для подальшої роботи. Коли рецензент вказує на необхідність виправлення рукопису, редакція направляє рукопис статті і рецензію автору з пропозицією врахувати рекомендації рецензента при підготовці нового варіанту статті або аргументовано їх відхилити. Перероблена автором стаття повторно надсилається рецензенту, і в разі, коли всі зауваження враховані, стаття приймається для подальшої роботи.

Якщо рецензент робить висновок про неможливість публікації статті, стаття спеціально розглядається редколегією і у випадку її згоди з думкою рецензента відхиляється як така, що не відповідає рівню або профілю публікацій збірника. Відхиливши рукопис, редакція залишає один її примірник в архіві.

Рукописи статей не повертаються.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції впродовж 1 року з моменту публікації.

Остаточне рішення про доцільність публікації статей приймає редакційна комісія.

## Вимоги до оформлення наукових статей в журналі «Ліки України»

**Обсяг матеріалів** (оригінальні дослідження – 15–18 тис. знаків, оглядові дослідження – 20–25 тис. знаків).

**Текст має бути набраний** у текстовому редакторі Microsoft Word, шрифт Times New Roman, кегль – 14, міжрядковий інтервал – 1,5. Формат файлу – .DOC або .RTF. Поля: верхнє та нижнє – 2 см, лівє – 3 см, правє – 1,5 см.

Текст набирається без переносів слів. Абзацні відступи формуються в матеріалі, а не завдяки використанню пробілів і табулятора. Таблиці розміщуються в текстовому файлі.

**Інформація про УДК** вказується в лівому верхньому куті без відступу. У наступному рядку справа – прізвища та ініціали авторів, а також організація, де була виконана робота. Через інтервал – назва статті (14 кеглем, виділена напівжирним шрифтом, відцентрована відносно тексту). Через інтервал – назва статті, резюме і 6–8 ключових слів українською, англійською мовами. **В резюме** обов'язково необхідно зазначити ініціали та прізвища усіх авторів статті, організацію(ї), де була виконана робота, повну назву статті. Анотація оригінальної статті (не більше 300 слів) має бути структурована, тобто в ній повторюються заголовки рубрик статті: а) мета дослідження; б) матеріали і методи; в) результати; г) висновки. Анотації оглядових статей неструктуровані (до 100–150 слів). Далі – текст статті.

Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) методологія, методи і методики із вказанням способу(-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати та їх обговорення; 5) висновки та/чи практичні рекомендації; 6) список використаної літератури.

**Посилання** оформлюють у квадратних дужках. Наприклад: [5].

**Формули та рівняння** розташовують посередині сторінки безпосередньо після тексту, в якому вони згадуються. Вище і нижче кожної формули або рівняння повинно бути залишено один вільний рядок. Формули та рівняння виділяються в окремий рядок з подальшим поясненнями до них.

**Терміни** слід писати згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурою, **назви хвороб** – згідно з діючою Міжнародною класифікацією хвороб, **лікарські препарати** – згідно з Міжнародними непатентованими назвами (INN).

**Ілюстрації** позначаються словом «Рисунок». Ілюстрації повинні мати назву і нумеруватися в порядку їх розміщення в тексті: Рис. 1, Рис. 2 тощо. При посиланні на ілюстрацію варто зазначити її номер, наприклад: «На рисунку 1 наведено...», а повторні посилання на ілюстрацію необхідно давати зі скороченим словом «див.», наприклад, «(див. рис. 1)». Доцільно пояснення щодо рисунка подавати перед ним.



**Таблиці** повинні мати змістовний заголовок, у якому відображаються дані або показники, які відповідають назві таблиці. Назву розміщують після слова «Таблиця» над відповідною таблицею. Слово «Таблиця» та її заголовок починають із великої літери. Напис «Таблиця» розміщують над лівим верхнім кутком таблиці з абзацу із зазначенням номера. Нумеруються таблиці в межах розділу арабськими цифрами. Заголовки граф і рядків таблиці повинні починатися з великих літер, підзаголовки – із малих, якщо вони самостійні. Заголовки вказуються в однині. Поділяти шапку таблиці над боковиком по діагоналі не рекомендується. За необхідності нумерації даних у таблиці порядкові номери вказують у графі перед їх найменуванням. У таблицях дозволяється використання 12 кегля та вертикального напрямку.

При переносі таблиці на іншу сторінку заголовки не повторюють, а повторюють лише шапку і зверху праворуч розміщують слова «Продовження таблиці ...»

Розміщують таблицю після першого згадування про неї у тексті. При посиланні на таблицю по тексту (без дужок) вказують слово «таблиця» або, якщо посилання надається у дужках, зазначають скорочене слово «табл.» і номер таблиці, наприклад: «Як свідчать дані таблиці 1...» або ж «Дані, наведені далі..... (табл. 1)». Повторні посилання на таблиці варто давати зі скороченим словом «див.», наприклад: «...(див. табл. 1)».

**«Список використаної літератури»** вказується наприкінці тексту через інтервал. Джерела і література оформляти згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання»; Бюлетень ВАК України. – 2008. – № 3. – С. 9–13.

**Повні імена авторів**, академічні звання та професійні посади (регалії), повні адреси повинні бути представлені на окремій сторінці. Необхідно також вказати поштову адресу, електронну адресу, телефон і факс автора, який отримуватиме кореспонденцію.

Редакційна колегія залишає за собою право відхилити не відредаговані та недбало оформлені тексти, вносити незначні скорочення і редакційні правки, які не впливають на зміст публікації.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за достовірність і точність наведених фактів, цитат, статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Думки авторів статей можуть не збігатися з позицією редколегії.

## Етичні питання

**Авторство.** Всі особи, позначені як «автори», мають відповідати критеріям цього поняття. Участь кожного учасника в роботі повинна бути достатньою для того, щоб взяти на себе відповідальність за її зміст. Право називатися автором ґрунтується на значному вкладі в концепцію і дизайн дослідження або в аналіз і інтерпретацію даних; підготовці тексту статті або внесенні принципових змін; остаточному затвердженні версії, яка подається до друку. Участь, що полягає тільки в забезпеченні фінансування або підборі матеріалу для статті, не виправдовує включення до складу авторської групи. Загальне керівництво дослідницьким колективом також не вважається достатнім для авторства.

Порядок, в якому будуть вказані автори, визначається їх спільним рішенням.

Всі члени колективу, які не відповідають критеріям авторства, повинні бути перераховані за їх згодою у розділі «Вираз вдячності».

Редактори мають право запитати у авторів, який внесок кожного з них у написання статті; ця інформація може бути опублікована.

**Конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів, що стосується конкретного рукопису, виникає в тому випадку, коли один із учасників процесу рецензування або публікації – автор, рецензент або редактор – має зобов'язання, які могли б вплинути на його або її думку (навіть якщо це і не відбувається насправді) через наукове суперництво, інтелектуальні пристрасті, особисті або фінансові відносини.

У рукописі повинні бути згадані всі особи та організації, що сприяли виконанню дослідження (фінансова підтримка, інший матеріальний чи особистий внесок у збір, аналіз та інтерпретацію даних).

Учасники процесу рецензування та публікації повинні повідомляти про наявність конфлікту інтересів. Автори повинні вказувати імена тих, кому, на їх думку, не слід направляти рукопис на рецензію у зв'язку з можливим, як правило професійним, конфліктом інтересів. Автори при поданні рукопису несуть відповідальність за розкриття своїх фінансових та інших конфліктних інтересів, здатних вплинути на їх роботу.

Рецензенти повинні повідомляти редакції про всі конфлікти інтересів, які можуть вплинути на їх думку про рукописи; вони повинні відмовитися від рецензування конкретної статті, якщо вважають це виправданим. У свою чергу, редакція повинна мати можливість оцінити об'єктивність рецензії і вирішити, чи не варто відмовитися від послуг даного рецензента.

Редколегія може використовувати інформацію, представлену в повідомленнях про наявність конфлікту інтересів і про фінансовий інтерес, як основу для прийняття редакційних рішень.

Редактори, які приймають рішення про рукописи, не повинні мати особистого, професійного чи фінансового інтересу/участі в будь-якому питанні, яке вони можуть вирішувати.

**Дотримання прав хворих та конфіденційність.** Хворі мають право на збереження конфіденційності, яку не можна розкривати без їх згоди. Інформація, що дозволяє встановити особу, включаючи імена хворих, ініціали, номери лікарень та історій хвороби, не повинна публікуватися у вигляді письмових описів, фотографій і родоводів, якщо тільки ця інформація не представляє велику наукову цінність або якщо хворий (або батько, або опікун) не надасть (нададуть) письмову згоду на публікацію. Автори повинні повідомити хворим, чи існує ймовірність того, що матеріал, який дозволяє встановити особу, після публікації буде доступний через Інтернет. Автори повинні надати до редакції письмову інформовану згоду хворого на поширення інформації та повідомити про це в статті.

**Захист людини і тварин** при проведенні наукового дослідження. Якщо в статті є описи експериментів за участі людини/людей, автори повинні вказати, чи проводилися вони відповідно до етичних стандартів комітету, відповідального за експерименти за участі людини/людей (що входить до складу установи або національного) і Гельсінкської декларації 1975 року та її переглянутого варіанту 2000 року. У сумнівних випадках автори повинні представити обґрунтування їхніх підходів і доказ того, що експертна рада установи затвердила аспекти дослідження, які викликають сумніви.

При описі експериментів за участі тварин автори повинні вказати, чи виконувалися вимоги «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» та правил установи щодо утримання і використання лабораторних тварин.

**Публікація негативних результатів.** Багато досліджень, що показують негативні результати, насправді є незавершеними/неостаточними. Можливість публікації неостаточних результатів досліджень розглядається редколегією в особливому порядку, оскільки часто такі статті не мають біомедичної цінності.

**Множинні публікації.** Редакція не розглядає рукописи, одночасно представлені для публікації в інші журнали, а також роботи, які в основному вже були опубліковані у вигляді статті або стали частиною іншої роботи, представлені або прийняті для публікації іншим друкованим виданням або електронним засобом масової інформації. Це не виключає можливості розгляду статті, не прийнятої до публікації іншим журналом, або повного опису, представленого після публікації попередніх результатів, тобто тез або постерних повідомлень, представлених на наукових конференціях.

Редакція залишає за собою право на наукове та літературне редагування статті.

Статті, оформлення яких не відповідає вказаним вимогам, розглядатися не будуть.

Авторам надсилаються авторські екземпляри збірника.