



ПОРУШЕННЯ ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я ТА СНУ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ, ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИМИ ЗМІНАМИ ОРГАНІЗМУ ТА ВПЛИВ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ

5

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

18

КЛІТИННІ ТА ГУМОРАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗІ НА ТЛІ КОМОРБІДНОСТІ З ЕКЗОКРИННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

29

ДІЄВІСТЬ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ГЕПАТОТРОФНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ВЕДЕННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОМОРБІДНІСТЮ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ І ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

52

D₃ Декрістол®

НІМЕЦЬКИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер лише 1 капсула на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула на тиждень

(незалежно від початкового рівня у період з листопада по квітень)



1 упаковка на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули на тиждень

(протягом 6-12 тижнів)

потім

1 капсула на тиждень

(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки для подолання дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі жовті капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № ІА/17901/01/01, нарка МОЗ України № 259 від 06.02.2020 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе» Україна. Склад: 1 капсула містить: холкальціферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно пов'язаного дефіциту вітаміну D₃ у дорослих, профілактика дефіциту вітаміну D₃ у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до спеціальної профілактики остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D₃ або з високим ризиком нестачі вітаміну D₃. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, артрозу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія, гіперкальціурія, гіперкальціоз D, Псевдопневмоніоз, Нейропалат. Ниркова недостатність. Саркоїдоз, Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D₃. Побічні реакції: зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату дана останньої перегляду інструкції – 06.02.2020 р. Категорія аналізу: За рецептом. Категорія of вів Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р., 2000 МО, 14 серпня 2017 р., 4000 МО, 4 грудня 2017 р., 5600 МО, 14 серпня 2017 р.



Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ» УКРАЇНА, 01021, м. Київ, Косієвський увіль, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38)

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на сайтах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості, які мають високий ризик прогресування до важкої форми COVID-19^{1,2}

- Знижує ризик госпіталізації та/або смерті^{1,3}
- За результатами аналізу чутливості, ризик смерті був на 89% нижчим у групі, що приймала молнупіравір (95% ДІ, 14 до 99) у порівнянні з плацебо³.



ДОПОМОЖІТЬ
ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ
ПОДОЛАТИ
COVID-19



Розмір капсули не впливає на дієвість. COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVRIQ company core data sheet, Merck Sharp & Dohme Corp, 2021. 2. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР UA/19184/01/01. 3. J. Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungaie et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. NEJM.org, Dec. 16, 2021. Ключова інформація про безпеку препарату МОЛНУПІРАВІР/MOLNUPIRAVIR. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР. РП UA/19184/01/01. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітним особам. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода, тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування молнупіравіру у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Медичний працівник, що призначає лікарський засіб, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано. Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Молнупіравір не досліджувався у дітей. Побічні реакції. Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVE-OUT що виникають у більше ніж 1% суб'єктів були діарея (2% проти 2% у групі плацебо), нудота (1% проти 1% у групі плацебо), та запаморочення (1% проти 1% у групі плацебо), усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості. Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували молнупіравір, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо; найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летальних наслідків, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували молнупіравір і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо. Відсутні дані про приєднувальні побічні реакції молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравір, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування молнупіравіром та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зціджування та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки. Хоча ризик, вважалося низьким, доклінічні дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравір, ще не завершені. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно під час лікування і прийомів протягом 3 місяців після прийому останньої дози молнупіравіру. Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози невідомий. Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідальні за обов'язкове зв'язування про всі серйозні побічні явища* та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформацію про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче). Заповнити та надіслати повідомлення онлайн: www.fda.gov/medwatch/report.html; Заповнити та надіслати Форму 3500 FDA, зі спланиваними пересиланнями (<https://www.fda.gov/medwatch/3500/download>) і повернути: Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, або Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або Зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запиту форми. Крім того, слід надати копію ухв форм FDA MedWatch до: «Мерк Шарп і Дохм Корп», дочірньої компанії «Мерк і Ко, Інк», Кенілворт, Нью-Джерсі США Факс: 215-616-5677 Електронна пошта: drc.usa@msd.com. Перш ніж призначати молнупіравір, будь ласка, прочитайте ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР та Інформаційний листок для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними Дозвіл на екстрене застосування (EUA) препарату молнупіравір для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19). Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомитися з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів внаслідок, ніж це передбачено в довідці інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmaco Vigilance.ukraine@msd.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com, ТОВ «МСД Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038, тел/факс: +38 044 393 74 80 www.msd.ua UA-LAG-00008 Матеріал затверджений: квітень 2022. Матеріал дієсний до: квітень 2023.

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

4 (102)/2022

ЗАСНОВНИКИ

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

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ»

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»

Згідно з Наказом Міністерства освіти і науки України № 1643 28.12.2019 науково-практичний журнал «Сімейна медицина» включено до Категорії «Б» Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії

Журнал «Сімейна медицина» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

Журнал «Сімейна медицина» включено у реферативну базу «Україніка наукова», а також у міжнародні наукові реферативні бази, електронні пошукові системи, інтернет каталоги та бібліотеки. Статтям журналу «Сімейна медицина» присвоюється DOI

РЕКОМЕНДОВАНО

Затверджено до публікації вченою радою НУОЗ України імені П. Л. Шупика – Протокол №10 від 21.12.2022

Підписано до друку 29.12.2022.

Статті, що публікуються в журналі «Сімейна медицина», – рецензовані.

Відповідальність за достовірність фактів та інших відомостей у публікаціях несуть автори.

Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства несуть рекламодавці.

Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність інформації, опублікованої в рекламних матеріалах. Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації. Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції. При передруці посилання на журнал «Сімейна медицина» обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ

Україна, 03039, Київ, а/с № 4.
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@professional-event.com

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 89962

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

Тираж – 10000 прим.

Періодичність видання – 4 номери на рік.

Свідцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ №25254-15194ПР від 12.08.2022.

Фотовид і друк

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

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2022

© ГО «Українська асоціація сімейної медицини», 2022

© ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2022

© Professional-Event All Rights Reserved, 2022

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

УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ
МЕДИЦИНИ

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА. ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ FAMILY MEDICINE. EUROPEAN PRACTICES

Всеукраїнський науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Л.В. Хімюн

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Л.С. Бабінець

С.В. Видиборець

О.Б. Волошина

Л.В. Глушко

Н.Г. Гойда

Є.Г. Гриневич

Н.А. Гріцова

С.В. Данилюк

Д.Д. Іванов

О.М. Корж

В.І. Мамчич

Т.В. Марушко

Н.К. Свиридова

Т.М. Сіліна

С.І. Сміян

В.І. Ткаченко

А.В. Царенко

І.В. Чопей

Н.Д. Чухрієнко

О.Г. Шекера

В.О. Шкорботун

Джо Бьючанен (Велика Британія)

Майкл Харріс (Велика Британія)

Шломо Вінкер (Ізраїль)

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

РЕКЛАМА

К.О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Л.В. Сухих

КОРЕКТОР

Л.В. Тищенко

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

А.О. Бондаренко

FAMILY MEDICINE.

EUROPEAN PRACTICES

4 (102)/2022

FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE

PUBLIC ORGANIZATION
«UKRAINE ASSOCIATION OF FAMILY MEDICINE»

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

According to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine № 1643 28.12.2019 scientific and practical journal «Family medicine» is included in Category «B» of the List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy can be published

Journal «Family Medicine» is reviewed by the Institute of Information Recording of NAS of Ukraine

*Journal «Family Medicine» is included in the abstracts database «Ukrainika naukova», scientific abstracts, electronic search engines, online catalogs and libraries
Articles of the journal «Family Medicine» are assigned DOI.*

RECOMMENDED BY

Academic Council Shupyk National Healthcare
University of Ukraine. Protocol №10 from 21.12.2022

Passed for printing 29.12.2022.

Articles published in the journal «Family Medicine» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication.

Advertisers are responsible for the content of advertising, as well as those appearing in the advertisement information requirements of the law.

The editors and publishers are not responsible for the accuracy of the information published in promotional materials. Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication.

Reprinting material only with the written permission of the publisher.

When reprinting reference to the journal «Family Medicine» is obligatory.

EDITORIAL OFFICES ADDRESS

TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 4
Tel.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@professional-event.com

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 89962

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

Circulation – 10000 copies
Periodicity – 4 issues per year

Certificate of Registration KB №25254-15194IIP of 12.08.2022.

Imagesetter and Printing

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

© SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE, 2022

© Public organization «UKRAINE ASSOCIATION
OF FAMILY MEDICINE», 2022

© Public organization «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION
OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION
OF DOCTORS AND PHARMACISTS», 2022

© Professional-Event All Rights Reserved, 2022

**SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY
OF UKRAINE**

UKRAINE ASSOCIATION OF FAMILY MEDICINE

**ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION
OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION
OF DOCTORS AND PHARMACISTS**

**FAMILY MEDICINE.
EUROPEAN PRACTICES
СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.
ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ**

EDITOR-IN-CHIEF

L.V. Khimion

EDITORIAL BOARD

L.S. Babinets

S.V. Vydyborets

O.B. Voloshina

L.V. Hlushko

N.G. Goyda

Ye.H. Hrynevych

N.A. Hritsova

S.V. Danyliuk

D.D. Ivanov

O.M. Korzh

V.I. Mamchych

T.V. Marushko

N.K. Svyrydova

T.M. Silina

S.I. Smiyan

V.I. Tkachenko

A.V. Tsarenko

I.V. Chohey

N.D. Chukhrienko

O.H. Shekera

V.O. Shkorbotun

Jo Buchanan (United Kingdom)

Michael Harris (United Kingdom)

Shlomo Vinker (Israel)

PROJECT DIRECTOR

O.S. Shcherbinska

ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

ADVERTISING

K.O. Panova

LITERARY EDITOR

L.V. Sukhykh

CORRECTION

L.V. Tishchenko

DESIGN AND LAYOUT

A.O. Bondarenko

TABLE OF CONTENTS №4 (102)/2022

TOPICAL ISSUES

Mental health and sleep disorders in obese patients, their relationship with clinical and pathogenetic changes in the organism and impact on quality of life
T.O. Bagro, V.I. Tkachenko..... 5

Scoring of professional longevity of patients with arterial hypertension of military personnel – the participants of modern armed conflicts
A. A. Voronko, O. V. Seliuk, A. I. Buzhenko, M. M. Seliuk, M. M. Kozachok, I. A. Buzhenko, O. A. Voronko, L. I. Dmytruk, J. V. Buzhenko 11

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Efficacy of combination therapy in patients with stable coronary heart disease with comorbid chronic obstructive pulmonary disease
O.V. Knyazeva, V.A. Potabashnyi..... 18

Analysis of reasons for referral and coverage of breast cancer screening of women who are internally displaced persons: data and perspectives
N.O. Ponzel, P.O. Kolesnyk, D.S. Petovka, Yu.Yu. Bretsko, O.O. Kolesnyk, V.M. Lazaryk..... 24

GENERAL PRACTICE

Cellular and humoral disorders of the immune system at osteoarthritis with comorbidity of exocrine pancreatic insufficiency
I.M. Halabitska, L.S. Babinets 29

Microbiome and leaky gut syndrome as extra-articular factors for rheumatoid arthritis
V.V. Chernyavskiy, M.I. Postemska, D.O. Reshotko..... 35

GASTROENTEROLOGY

Effectiveness of intestinal lavage for the inflammatory, pro- and antioxidant processes correction in the treatment of chronic pancreatitis therapeutic exacerbation
B.O. Mihenko, L.S. Babinets..... 43

Efficiency of complex correction of endotoxemia in chronic pancreatitis during renewal treatment
Z.I. Sabat, L.S. Babinets..... 47

Effectiveness of differentiated hepatotropic therapy in complex management of patients with comorbidity of chronic pancreatitis and chronic viral hepatitis C
H.O. Khomin, L.S. Babinets 52

ЗМІСТ № 4 (102)/2022

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Mental health and sleep disorders in obese patients, their relationship with clinical and pathogenetic changes in the organism and impact on quality of life
Т.О. Bagro, V.I. Tkachenko..... 5

Скоринг професійного довголіття хворих на артеріальну гіпертензію військовослужбовців – учасників сучасних збройних конфліктів
А.А. Воронко, О.В. Селюк, А.І. Буженко, М.М. Селюк, М.М. Козачок, І.А. Буженко, О.А. Воронко, Л.І. Дмитрук, Ж.В. Буженко 11

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Ефективність комплексної терапії у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень
О.В. Князева, В.А. Потабашній 18

Аналіз причин звернення та охоплення скринінгом раку грудної залози жінок з групи внутрішньопереміщених осіб: дані та перспективи
Н.І. Понзель, П.О. Колесник, Д.С. Петьовка, Ю.Ю. Брецько, О.О. Колесник, В.М. Лазарик 24

ЗАГАЛЬНА ПРАКТИКА

Клітинні та гуморальні порушення імунної системи при остеоартрозі на тлі коморбідності з екзокринною недостатністю підшлункової залози
І.М. Галабіцька, Л.С. Бабінець..... 29

Мікробіом та порушення кишкової проникності як екстраартикулярні чинники розвитку та прогресування ревматоїдного артриту
В.В. Чернявський, М.І. Постемська, Д.О. Решотько 35

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Ефективність кишкового лаважу для корекції запальних, про- та антиоксидантних процесів при веденні терапевтичного загострення хронічного панкреатиту
Б.О. Мігенько, Л.С. Бабінець 43

Ефективність комплексної корекції ендотоксикозу при хронічному панкреатиті у ході відновного лікування
З.І. Сабат, Л.С. Бабінець..... 47

Дієвість диференційованої гепатотрофної терапії у комплексному веденні пацієнтів із коморбідністю хронічного панкреатиту і хронічного вірусного гепатиту С
Г.О. Хомин, Л.С. Бабінець..... 52

Mental health and sleep disorders in obese patients, their relationship with clinical and pathogenetic changes in the organism and impact on quality of life

T.O. Bagro, V.I. Tkachenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

In the world the problem of obesity is an important aspect in the non-infectious diseases progression. It is known, that 95% of the pathogenic factor for the obesity development depends on the changes caused by neurochemical, hormonal and metabolic mechanisms that occur by depression, anxiety, eating disorders, circadian rhythms and sleepiness.

The objective: to determine the psychosocial features and their relationship with clinical and pathogenetic changes in obese patients of working age.

Materials and methods. 75 patients with obesity of the 1st and 2d degrees (39.03 ± 0.93 years old) and 75 practically healthy persons of the corresponding age (36.84 ± 0.96 years old) were examined. Waist circumference (WC), hip circumference (HC), body surface area (BSA), waist/hip ratio (WHR), conicity index (ConI), a body shape index (ABSI), abdominal volume index (AVI), blood pressure, blood levels of glucose, insulin, index HOMA, cholesterol, lipidogram indicators, serotonin, and leptin were determined in the patients.

The psychological status was assessed by Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the patient's quality of life – by 36-Item Short Form Survey (SF-36). The statistical analysis was conducted by IBM SPSS Statistics, Statistica 12, descriptive statistics Excel 2010.

Results. The patients of the studied group, unlike the control group, had significantly higher indices of WC, HC, BMI, WHR, ConI, ABSI, AVI, HOMA index, blood pressure, glucose, insulin, total cholesterol, lipidogram, leptin and the lower level of serotonin. This was accompanied with clinically expressed anxiety of depression which led to eating disorders (a tendency “to eat emotions”, to overeat when food is available, a habit to eat without restrictions), sleep disorders (excessive day time sleepiness, low quality of sleep) and reduced quality of life.

The results of correlation analysis indicate a strong or moderate positive correlation between obesity indices, glucose level, lipidogram, atherogenicity index, HOMA index, scores of depression and anxiety scales, as well as strong negative correlation with ABSI index, high density lipoproteins, serotonin. In addition, a positive correlation was found between leptin level and scores of depression and anxiety scales, scores of eating behavior, sleepiness, and a negative correlation was determined between these indices and serotonin level.

Conclusions. The patients of the studied group (100.0 %) had abdominal obesity. Among the anthropometric indices ABSI and AVI ones were the most significant and informative for determination of abdominal obesity in gender aspect, this can be an alternative for MRI diagnosis of visceral obesity at the level of primary medical care.

A close relationship between abdominal obesity with psycho-emotional disorders, disorders of sleep and eat behavior, metabolic disorders, leptin and serotonin levels was determined. Taking into account these interrelationships in a patient-centered management in persons with obesity will improve the quality of medical care.

Keywords: abdominal obesity, anxiety, depression, quality of sleep, sleepiness, eating behavior, serotonin, leptin, primary medical care.

Порушення психічного здоров'я та сну у пацієнтів з ожирінням, їх взаємозв'язок з клініко-патогенетичними змінами організму та вплив на якість життя

T.O. Bagro, V.I. Tkachenko

Проблематика ожиріння у світі відіграє важливу роль у прогресуванні неінфекційних захворювань. Відомо, що 95% патогенетичного фактора розвитку ожиріння залежить від змін, які обумовлені нейрохімічними, гормональними та метаболічними механізмами, що виникають при депресії, тривозі, порушенні харчової поведінки, циркадних ритмів та сонливості.

Мета дослідження: визначення психосоціальних особливостей та їх взаємозв'язок з клініко-патогенетичними змінами у пацієнтів працездатного віку з ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 75 пацієнтів з ожирінням 1-го та 2-го ступеня ($39,03 \pm 0,93$ року) та 75 практично здорових осіб відповідного віку ($36,84 \pm 0,96$ року). Пацієнтам визначали об'єм талії (ОТ) та стегон (ОС), площу поверхні тіла (BSA), співвідношення талії/стегон – WHR, індекс конусності (ConI), індекс форми тіла (ABSI), індекс абдомінального об'єму (AVI), артеріальний тиск, рівні в крові глюкози, інсуліну, індексу НОМА, холестерину, показники ліпідограми, серотоніну та лептину.

Психосоціальний статус оцінювали за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії HADS, шкали Бека, шкали Гамільтона (HAM-A), Голландського опитувальника харчової поведінки (DEBQ), шкали сонливості Епворта (Epworth Sleepiness Scale (ESS)), Пітсбурзького опитувальника якості сну (PSQI), якості життя – SF-36. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою IBM SPSS Statistics, Statistica 12, описова статистика Excel 2010.

Результати. Пацієнти дослідної групи, на відміну від контрольної, мали достовірно вищі показники ОТ, ОС, ІМТ, WHR, BSA, індексів ConI, ABSI та AVI, індексу НОМА, АТ, глюкози, інсуліну, загального холестерину, ліпідограми, лептину і нижчий рівень серотоніну. Це супроводжувалось клінічно вираженою тривогою чи депресією, що вплинуло на появу змін харчової поведінки (схильність «заїдати емоції», переїдати при доступності їжі, звичка до харчування без обмежень), порушення сну (надмірна денна сонливість, низька якість сну) та зниження якості життя. Кореляційний аналіз продемонстрував сильний або середньої сили позитивний кореляційний зв'язок між індексами ожиріння, рівнями глюкози, ліпідограми, індексом атерогенності, індексом НОМА, лептину, балами шкал депресії і тривоги, а також сильний негативний з індексом ABSI, ЛПВЩ, серотоніном. Крім того, позитивний кореляційний зв'язок спостерігався між рівнем лептину та балами шкал депресії та тривоги, балами харчової поведінки, сонливості та негативний кореляційний зв'язок цих показників з рівнем серотоніну.

Висновки. Пацієнти дослідної групи (100%) мали абдомінальне ожиріння. Серед антропометричних індексів найбільш достовірними та інформативними для визначення абдомінального ожиріння в гендерному аспекті є індекси ABSI та AVI, що може бути альтернативою МРТ діагностики вісцерального ожиріння в первинній медичній допомозі. Визначено тісний взаємозв'язок абдомінального ожиріння з психоемоційними розладами, порушеннями сну, харчової поведінки, метаболічними порушеннями та рівнями лептину і серотоніну. Врахування цих взаємозв'язків при застосуванні пацієнт-орієнтованого підходу ведення пацієнтів з ожирінням дозволить покращити якість медичної допомоги.

Ключові слова: абдомінальне ожиріння, тривога, депресія, якість сну, сонливість, харчова поведінка, серотонін, лептин, первинна медична допомога.

The problem of obesity in the world plays a significant role in the progression of non-infectious diseases [1, 2]. Obesity, as a chronic disease, requires significant attention from family doctors, at primary and preventive examinations, in order to prevent a number of complications and help them modify their lifestyle [3].

It is known that 95% of the pathogenetic circle of the development of obesity depends on changes caused by neurochemical, hormonal and metabolic mechanisms that occur in depression, anxiety, eating disorders and circadian rhythms, drowsiness [4]. Human response to stress is regulated by neuroendocrine mechanisms of the hypothalamic-pituitary-adrenal system; disturbances that occur in it contribute to the emergence of anxiety and deterioration of the emotional state, which leads to the development of depression and a decrease in the concentration of serotonin [5, 6]. Serotonin affects the regulation of circadian rhythms and food intake through direct and indirect effects on adipose tissue, eating behavior, sleep, and appetite [7–17]. Therefore, in patients with psychoemotional disorders, overeating is the main mechanism of providing the body with such neurotransmitters as serotonin and dopamine [18, 19]. The central regulation of energy balance and eating behavior occurs in the ventromedial nuclei of the hypothalamus (satiety center) and in the lateral hypothalamus (hunger center) [20]. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system not only activates the ventromedial nuclei of the hypothalamus but also increases the circulation of corticosteroids in the blood [21, 22]. The increased level of cortisol and insulin in the circulating blood provokes not only the utilization of glucose but also the accumulation of adipose tissue, which, under such stimulation, secretes adipokines, including leptin [23]. Leptin is a hormone that stimulates corticotropin-releasing hormone, proopiomelanocortin, and melanocortin mRNA in the aquatic nuclei of the hypothalamus. According to the principle of feedback, this leads to a decrease in food consumption and loss of body weight [24–26]. Leptin, insulin and other mediators of energy metabolism affect the limbic system and the hy-

pothalamus, where receptors found for them control behavior, emotions, motivation, and its transformation into action [27, 28].

The formation of precisely the abdominal type of obesity closes the pathogenetic circle since visceral fat is a hormonally active tissue that deepens hormonal imbalance, causes increased anxiety and depression, which in turn affects sleep disorders and additional risks of non-infectious diseases [5, 29–32]. Research on the relationship between abdominal obesity, mental disorders, circadian rhythm disorders, and the hormonal background will improve a patient-oriented approach and management of obese patients.

The objective: to determine psychosocial features and their relationship with clinical-pathogenetic changes in obese patients of working age.

MATERIALS AND METHODS

We examined 75 patients with obesity of the I and II degree (body weight 96.12 ± 1.60 kg, BMI = 33.66 ± 0.37 kg/m², I degree – 51 patients, II degree – 24 patients), aged 39.03 ± 0.93 years, including 39 women (weight 90.98 ± 10.51 kg, age 37.74 ± 4.36) and 36 men (body weight 101.69 ± 11.74 kg aged 40.42 ± 4.67 years), who made up the study group. As a control group, 75 practically healthy people of the appropriate age (36.84 ± 0.96 years) with normal body weight (73.33 ± 0.73 kg, BMI 23.50 ± 0.15 kg/m²) took part in the study, including 39 women (weight 70.29 ± 8.12 kg, age 35.44 ± 4.09 years), 36 men (weight 76.62 ± 8.85 kg, age 38.36 ± 4.43 years).

The next indexes were determined – waist circumference (WC) and hip circumference (HC), calculated anthropometric indicators – body surface area (BSA), Waist-to-Hip Ratio (WHR), Conicity Index (ConI), A body shape index – (ABSI), Abdominal Volume Index (AVI). Clinical and laboratory examination included measurement of blood pressure, blood levels of glucose, insulin, HOMA index, total cholesterol, lipidogram indicators, serotonin and leptin. Psychosocial status was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Beck Scale,

the Hamilton Scale (HAM-A), the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire (PSQI), quality of life – SF-36. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics, Statistica 12, and descriptive statistics Excel 2010.

RESULTS

The detailed analysis of the anthropometric indicators of patients of both groups with the calculation of BSA, WHR, ConI, ABSI and AVI indices allowed to assess the peculiarities of the distribution of subcutaneous adipose tissue and determine the presence of abdominal obesity in the patients participating in the study. According to the obtained results, the patients of the study group had

significantly higher indicators of WC, HC, BMI, WHR, BSA, ConI, ABSI and AVI indices, in contrast to the control group (Table 1). This indicates the presence of abdominal obesity in most patients of the research group (n=75, 100%).

When analyzing anthropometric parameters in terms of gender, no significant difference was found in the body shape of men with and without obesity according to WHR (p(m/m)=0.21) and the ConI index (p(m/m)=0.37), although it was present among women (respectively, WHR p(w/w)=1.76E-36 and ConI p(w/w)=4.32E-25). In addition, no significant difference was found when comparing the indicated indices between men and women of the experimental group (WHR (p(w/m)=0.11); ConI (p(w/m)=0.94)), in that while it was present in the control

Table 1

Results of examinations of patients of study and control groups

Indicator	Research group (n=75), M±m	Control group (n=75), M±m	p	
BMI, kg/m ²	33,66±0,37	23,5±0,15	p<0,05 (p=4,84E-56)	
WC, m	1,04±0,12	0,79±0,01	p<0,05 (p=5,85E-24)	
HC, m	1,15±0,02	1,04±0,01	p<0,05 (p=1,80E-09)	
BSA, м2	2,16±0,02	1,99±0,01	p<0,05 (p=8,21E-09)	
WHR	0,91±0,01	0,77±0,02	p<0,05 (p=4,26E-13)	
ConI, м3/2/кг1/2	1,27±0,01	1,13±0,02	p<0,05 (p=1,22E-08)	
ABSI, м5/3·кг-2/3	0,0772±0,0089	0,0829±0,0096	p<0,05 (p=3,18E-03)	
AVI	22,15±0,60	13,51±0,43	p<0,05 (p=8,47E-23)	
BPs, mmHg	135,87±1,75	119,12±1,55	p<0,05 (p=3,88E-11)	
BPd, mmHg	86,67±1,19	69,35±1,31	p<0,05 (p=1,16E-17)	
Glucose, mmol/l	6,31±0,11	4,80±0,06	p<0,05 (p=1,68E-22)	
Insulin, μIU/ml	17,08±0,53	11,61±0,20	p<0,05 (p=1,15E-17)	
HOMA index, μmol·μl·ml ²	4,9±0,21	2,45±0,03	p<0,05 (p=2,56E-23)	
Total cholesterol, mmol/l	5,44±0,12	4,14±0,10	p<0,05 (p=2,8E-14)	
HDL, mmol/l	1,56±0,03	1,59±0,04	p=0,604	
LDL, mmol/l	3,79±0,11	1,79±0,12	p<0,05 (p=4,13E-24)	
VLDL, mmol/l	0,81±0,03	0,75±0,05	p=0,344	
Atherogenic index	2,67±0,14	1,75±0,11	p<0,05 (p=5,71E-07)	
Serotonin, μg/l	154,91±2,49	175,73±5,80	p<0,05 (p=1,29E-03)	
Leptin, ng/ml	11,72±0,74	6,02±0,25	p<0,05 (p=2,13E-11)	
Hamilton anxiety scale, points	11,76±0,58	6,67±0,32	p<0,05 (p=1,73E-12)	
HADS, points	anxiety	10,15±0,54	6,63±0,30	p<0,05 (p=4,37E-09)
	depression	12,04±0,57	6,36±0,37	p<0,05 (p=3,99E-14)
Beck's (depression scale), points	13,12±0,80	6,87±0,41	p<0,05 (p=1,14E-10)	
DEBQ, points	Emotional type	2,94±0,11	2,32±0,12	p<0,05 (p=1,19E-04)
	External type	3,53±0,10	2,16±0,16	p<0,05 (p=4,22E-11)
	Restrictive type	3,80±0,09	3,32±0,11	p<0,05 (p=6,43E-04)
Sleep quality (PSQI Global score), points	8,44±0,34	5,72±0,31	p<0,05 (p=2,75E-08)	
Drowsiness (ESS), points	8,49±0,46	6,09±0,33	p<0,05 (p=3,58E-05)	
SF-36 – physical component of health, points	Physical functioning (PF)	66,1±1,61	85,13±1,5	p<0,05 (p=3,67E-15)
	Role functioning (RP)	48,0±3,91	69,2±3,3	p<0,05 (p=5,61E-05)
	Bodily Pain (BP)	63,6±2,93	72,17±2,9	p<0,05 (p=3,99E-02)
	General health (GH)	47,9±2,52	67,05±2,5	p<0,05 (p=2,28E-07)
SF-36 – mental component of health, points	Vitality (VT)	53,0±1,79	60,87±2,6	p<0,05 (p=7,19E-03)
	Social Functioning (SF)	55,4±2,68	63,43±2,6	p<0,05 (p=3,30E-02)
	Role Emotional (RE)	47,5±4,53	46,20±4,1	p>0,05 (p=0,827)
	Mental Health (MH)	52,4±3,01	65,28±2,8	p<0,05 (p=2,23E-03)

(WHR ($p(w/m)=2.91E-32$); ConI ($p(w/m)=1.56E-31$)). These results show the low sensitivity of the WHR and ConI indices to the description of body shape and determination of abdominal obesity in the gender aspect, the insensitivity of these indices to the features of the physique of female and male organisms.

On the contrary, the ABSI and AVI indices (Table 1) turned out to be more sensitive to the features of body structure depending on gender – significant differences were determined between subgroups of men (ABSI ($p(m/m)=1.32E-04$); AVI ($p(m/m)=1.92E-07$)) and women (ABSI ($p(w/w)=2.37E-21$); AVI ($p(w/w)=5.17E-23$)) of study and control groups, but when comparing these indices in men and women of the study group, no significant difference was found in contrast to the control group (ABSI ($p(w/m)=0.70$); AVI ($p(w/m)=0.46$)), where the difference was significant (ABSI ($p(w/m)=3.75E-30$); AVI ($p(w/m)=7.64E-32$)). This indicates the greatest informativeness of this index for determining abdominal obesity in the gender aspect.

Therefore, in the patients of the research group, the presence of abdominal obesity was determined in 100% of patients, both in men and in women, which is one of the risk factors for non-infectious diseases and their complications. Although the «gold standard» for diagnosing visceral obesity is MRI diagnosis [33, 34], this method is expensive, not always available and safe for the patient, so such alternative simpler, sensitive and easy methods as ABSI are more appropriate for primary medical care.

Obesity, especially of the abdominal type, is usually caused by long-term psycho-emotional experiences, which affects the eating behavior of patients, sleep disturbances, often associated with limiting the active functioning of the body, violations of the respiratory and musculoskeletal system, and as a result deepens changes in mental health and causes deterioration of the quality of life [35, 36].

The examination of the mental health of the patients determined that the patients of the study group had mental disorders, such as anxiety or depression. Thus, the presence of depression in the study group was indicated by the average scores on the HADS scale= 12.04 ± 0.57 points, on the Beck scale= 13.12 ± 0.80 points, which corresponds to clinically expressed depression. The presence of anxiety was confirmed by the average score on the HADS scale= 10.15 ± 0.54 points and on the Hamilton scale= 11.76 ± 0.58 points, which corresponds to clinically expressed anxiety. While in the control group the mental disorders were not determined, which was reliably significant in comparison with the study group ($p<0.05$).

The presence of mental disorders influenced the appearance of changes in eating behavior and sleep disorders. According to the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), the scale of the Emotional Type, the study group had a significantly higher tendency to “eat emotions” than the control group ($p<0.05$, $p=1.19E-04$), according to the External type scale of this questionnaire, the tendency of obese patients to overeat when food is available, in contrast to the control group, was revealed ($p<0.05$, $p=4.22E-11$) and according to the Restrictive type scale, the study group had a significantly more pronounced habit of eating without restrictions than the control group ($p<0.05$, $p=6.43E-04$).

When studying sleep disorders and sleepiness using the Epworth and PSQI Global score questionnaires, it was determined that the patients of the study group had excessive daytime sleepiness of a moderate degree, in contrast to the control group, and low quality of sleep, which was reliably significant (Table 1).

Obesity, as well as psychoemotional disorders, are risk factors for many non-infectious diseases and are often associated with arterial hypertension, carbohydrate and lipid metabolism disorders, hypodynamia, etc [37]. The results of the clinical and laboratory examination of the patients of the study group revealed normal high levels of blood pressure, both systolic (BP= 135.87 ± 1.75 mmHg) and diastolic (BP= 86.67 ± 1.19 mmHg.st.), although with a significant difference in contrast to healthy people (BP= 119.12 ± 1.5 mmHg, BP= 69.35 ± 1.3 mmHg, $p<0.05$).

The patients of the study group had impaired tolerance to carbohydrates, insulin resistance and significantly higher levels of insulin in the blood, in contrast to the control group. In addition, in the experimental group there was a violation of lipid metabolism – total cholesterol values were significantly higher ($p<0.05$, $p=2.8E-14$) and significantly exceeded the target levels recommended for patients with increased cardiovascular risk. Other indicators of the lipid profile LDL, VLDL, and atherogenicity index in the study group were within the normal range, but also significantly exceeded the levels of indicators in the control group.

Identified metabolic disorders in the obese patients were accompanied by hormonal disorders. Thus, the average level of serotonin in the blood of patients of the study group was 154.91 ± 2.49 $\mu\text{g/l}$, which was within the normal range, but significantly lower than the level in the control group (175.73 ± 5.80 $\mu\text{g/l}$, $p<0.05$), which confirms the other authors' data on the serotonin-dependent mechanism of obesity development [12, 38–40]. The average levels of leptin in the study group exceeded normal values and were significantly higher than those of the control group ($p<0.05$), the average level of leptin in women was 11.64 ± 1.34 ng/ml and was slightly higher than the norm (for women is 3.7–11.1 ng/ml); and in men it was 11.80 ± 1.36 ng/ml and was twice higher (the norm for men is 2.0–5.6 ng/ml), which indicates an excessive amount of hormonally active visceral fat to a greater extent in men and causes higher cardiovascular risks. There was no significant difference between leptin levels in women and men ($p>0.05$).

Obesity, metabolic changes, and mental state changes were reflected in the quality of life and social activity of patients in the study group (Table 1). Thus, in contrast to the control group, the obese patients had significantly lower indicators of the components of the SF36 questionnaire, which describe the state of the physical component of health (PF, RP, BP, GH), and indicators of the mental component of health (VT, SF, MH), however, role emotional functioning (RE) did not have a significant difference $p=0.827$. It was established that physical functioning (Physical Functioning – PF) was at a low level. Role physical functioning (Role Physical – RP) and general health (General Health -

GH) in patients with obesity are significantly lower, that indicates a worse physical condition in contrast to the control group, and does not allow to ensure full performance of daily activities ($p < 0.05$). Limitation of daily activities was associated with pain syndromes, which is confirmed by a significantly lower index of pain intensity (Bodily Pain – BP) of patients in the experimental group.

Social and vital activity of obese patients (Social Functioning – SF and Vitality – VT) were significantly lower than those of control patients ($p < 0.05$), which may be due to certain complexes or psychoemotional disorders, which is confirmed by a significantly lower total score assessment of mental health (Mental Health – MH), although role activity due to emotional state (Role emotional – RE) remained at the same level as in the control group ($p > 0.05$). The obtained results indicate a lower level of quality of life in obese patients, which is reflected in social and physical activity.

Correlation analysis showed a strong or moderate positive correlation of BMI with WC ($r = 0.78$, $p < 0.001$), HC ($r = 0.80$, $p < 0.001$), ConI index ($r = 0.58$, $p < 0.001$), systolic blood pressure ($r = 0.71$, $p < 0.001$), diastolic blood pressure ($r = 0.66$, $p < 0.001$), glucose level ($r = 0.75$, $p < 0.001$), cholesterol ($r = 0.65$, $p < 0.001$), LDL ($r = 0.66$, $p < 0.001$), VLDL ($r = 0.64$, $p < 0.001$), leptin ($r = 0.73$, $p < 0.001$), atherogenic index ($r = 0.83$, $p < 0.001$), the HOMA index ($r = 0.63$, $p < 0.001$), depression scale scores ($r = 0.61$, $p < 0.001$), and HADS anxiety ($r = 0.51$, $p < 0.001$), Beck scale score ($r = 0.61$, $p < 0.001$) and Hamilton scale score ($r = 0.45$, $p < 0.05$), sleep scale scores (Epworth ($r = 0.64$); PSQI ($r = 0.59$, $p < 0.001$), as well as a strong negative correlation with the ABSI index ($r = -0.79$, $p < 0.001$), HDL ($r = -0.78$, $p < 0.001$), serotonin ($r = 0.55$, $p < 0.001$); low correlations of the WHR index ($r = -0.16$, $p < 0.1$) and eating behavior scores ($rI = 0.35$, $p < 0.01$; $rII = -0.04$, $rIII = -0.01$, $p < 0.1$). In addition, a positive correlation was observed between the level of leptin and the scores of the depression ($r = 0.68$, $p < 0.001$) and anxiety scales of the HADS ($r = 0.60$, $p < 0.001$), Beck ($r = 0.72$, $p < 0.001$) and Hamilton ($r = 0.58$, $p < 0.001$), eating behavior scores ($rI = 0.53$, $p < 0.001$; $rII = 0.08$, $rIII = -1.25E-04$, $p < 0.1$), sleepiness (Epworth ($r = 0.65$); PSQI ($r = 0.60$), $p < 0.001$)) and the negative correlation of these indicators with the level of serotonin (Table 2).

The obtained data indicate a close relationship between obesity and psycho-emotional disorders, sleep disorders, eating behavior and leptin and serotonin levels, metabolic disorders. SF-36 scores were not significantly correlated with obesity scores, suggesting that patients' poor quality of life was related to other factors, which requires further study.

CONCLUSIONS

Comparative characteristics of obese patients and people with normal body weight showed that 100% of patients in the study group had abdominal obesity. The ABSI and AVI indices turned out to be the most sensitive calculated indicators that took into account the features of the body structure in obesity, related to sex and allowed

Table 2

Correlation of serotonin with the studied indicators of the study group

Indicator	r	p	
BMI, kg/m ²	-0,55	p<0,001	
Wt, m	-0,64	p<0,001	
H, m	-0,60	p<0,001	
BSA, м ²	-0,54	p<0,001	
WHR	0,06	p<0,1	
ConI, м ^{3/2} /кг ^{-1/2}	-0,45	p<0,001	
ABSI, м ^{5/3} ·кг ^{-2/3}	0,71	p<0,001	
BPs, mmHg	-0,48	p<0,001	
BPd, mmHg	-0,40	p<0,001	
Glucose, mmol/l	-0,59	p<0,001	
Insulin, μIU/ml	-0,30	p<0,01	
HOMA index, μmol·μl·ml ²	-0,45	p<0,001	
Total cholesterol, mmol/l	-0,35	p<0,01	
HDL, mmol/l	0,56	p<0,001	
LDL, mmol/l	-0,46	p<0,001	
VLDL, mmol/l	-0,53	p<0,001	
Atherogenic index	-0,49	p<0,001	
Leptin, ng/ml	-0,61	p<0,001	
Hamilton anxiety scale, points	-0,57	p<0,001	
HADS, points	anxiety	-0,54	p<0,001
	depression	-0,56	p<0,001
Beck's (depression scale), points	-0,63	p<0,001	
DEBQ, points	Emotional type	-0,57	p<0,001
	External type	-0,02	p<0,1
	Restrictive type	-0,02	p<0,1
Sleep quality (PSQI Global score), points	-0,66	p<0,001	
Drowsiness (ESS), points	-0,66	p<0,001	

to determine abdominal obesity and can be an alternative to MRI for the diagnosis of visceral obesity in primary care.

Obesity in the patients of the study group was accompanied by clinically expressed anxiety and depression, disordered eating behavior in the form of a tendency to "stress eating", overeating when food is available, and eating without restrictions; sleep disorders – excessive daytime sleepiness, poor sleep quality, and metabolic and hormonal disorders – impaired glucose tolerance, insulin resistance, increased cholesterol, leptin levels, low serotonin levels, and reduced quality of life. Correlation analysis confirmed the interrelations between obesity, metabolic disorders, and psychoemotional disorders, sleep disorders, leptin and serotonin levels. The obtained results should be taken into account in patient-centred treatment in order to improve the quality of the management of obese patients.

Information about the authors

Tkachenko Victoria I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Family Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: wtk@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0789-5340
Bagro Taisia O. – MD, PhD-student, Department of Family Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: taisia80@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6881-8229

Відомості про авторів

Ткаченко Вікторія Іванівна – д-р мед. наук, проф., кафедра сімейної медицини, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: wtk@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0789-5340
Багро Таїсія Олександрівна – лікар-терапевт, лікар загальної практики–сімейної медицини, аспірант, кафедра сімейної медицини, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ. *E-mail: taisia80@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6881-8229

REFERENCES

- Melnik OB, Fediv OI. Quality of life of patients with bronchial asthma combined with obesity, depending on the identification of FTO RS9939609 and RS324011 STAT6 gene polymorphism. *Inter J Endocrinol.* 2017;13(6):424-8. doi: 10.22141/2224-0721.13.6.2017.112884.
- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18(7):715-23. doi: 10.1111/obr.12551.
- Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):875-91. doi: 10.1503/cmaj.191707.
- van Galen KA, Ter Horst KW, Serlie MJ. Serotonin, food intake, and obesity. *Obes Rev.* 2021;22(7):e13210. doi: 10.1111/obr.13210.
- Patriquin MA, Mathew SJ. The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks).* 2017;1:2470547017703993. doi: 10.1177/2470547017703993.
- Zagayko A, Shkapo A, Bryukhanova T. Study of mechanisms of influence of hydroxytryptophan on the content of serotonin in the brain under conditions of a high-calorie diet in rats. In: *Material VII Nat. congress of pathophysiologists of Ukraine with international with the participation of Pathophysiology and pharmacy: ways of integration;* 2016 October 5-7; Kharkiv. Kharkiv: NFAU Publishing House; 2016. p. 88.
- Froy O. Circadian rhythms and obesity in mammals. *ISRN Obes.* 2012; 2012:437198. doi: 10.5402/2012/437198.
- Sridhar GR, Lakshmi G. Sleep, obesity and diabetes: the circadian rhythm. *Advances in diabetes: newer insights.* In: Sridhar GR (Ed), editor. *New Delhi: The Health Services Publisher;* 2016. p. 196-207.
- Sridhar GR, Sanjana NS. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J Diabetes.* 2016;7(19):515-22. doi: 10.4239/wjcd.v7.i19.515.
- Namkung J, Kim H, Park S. Peripheral Serotonin: a New Player in Systemic Energy Homeostasis. *Mol Cells.* 2015;38(12):1023-8. doi: 10.14348/molcells.2015.0258.
- Voigt JP, Fink H. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behav Brain Res.* 2015;277:14-31. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.065.
- Flores RA, da Silva ES, Ribas AS, Tascchetto APD, Zampieri TT, Donato J Jr, et al. Evaluation of food intake and Fos expression in serotonergic neurons of raphe nuclei after intracerebroventricular injection of adrenaline in free-feeding rats. *Brain Res.* 2018;1678:153-63. doi: 10.1016/j.brainres.2017.10.021.
- Anderberg RH, Richard JE, Eerola K, Lpez-Ferreras L, Banke E, Hansson C, et al. Glucagon-Like Peptide 1 and Its Analogs Act in the Dorsal Raphe and Modulate Central Serotonin to Reduce Appetite and Body Weight. *Diabetes.* 2017 Apr;66(4):1062-1073. doi: 10.2337/db16-0755.
- Versteeg RI, Koopman KE, Booij J, Ackermans MT, Umhengah UA, Fliers E, et al. Serotonin Transporter Binding in the Diencephalon Is Reduced in Insulin-Resistant Obese Humans. *Neuroendocrinology.* 2017;105(2):141-9. doi: 10.1159/000450549.
- D'Agostino G, Lyons D, Cristiano C, Lettieri M, Olarte-Sanchez C, Burke LK, et al. Nucleus of the Solitary Tract Serotonin 5-HT2C Receptors Modulate Food Intake. *Cell Metab.* 2018;28(4):619-30.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.017.
- Zhan C, Zhou J, Feng Q, Zhang JE, Lin S, Bao J, et al. Acute and long-term suppression of feeding behavior by POMC neurons in the brainstem and hypothalamus, respectively. *J Neurosci.* 2013;33(8):3624-32. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2742-12.2013.
- Nonogaki K. Serotonin conflict in sleep-feeding. *Vitam Horm.* 2012;89:223-39. doi: 10.1016/B978-0-12-394623-2.00012-3.
- Hodge S, Bunting BP, Carr E, Strain JJ, Stewart-Knox BJ. Obesity, whole blood serotonin and sex differences in healthy volunteers. *Obes Facts.* 2012;5(3):399-407. doi: 10.1159/000339981.
- Tavares GA, Torres A, de Souza JA. Early Life Stress and the Onset of Obesity: Proof of MicroRNAs' Involvement Through Modulation of Serotonin and Dopamine Systems' Homeostasis. *Front Physiol.* 2020;11:925. doi: 10.3389/fphys.2020.00925.
- Kullmann S, Veit R, Crabtree DR. The effect of hunger state on hypothalamic functional connectivity in response to food cues. *Hum Brain Mapp [Internet].* 2022;44(2):418-28. Available from: doi: 10.1002/hbm.26059.
- Velichko VI. Complex staged system of supervision, prevention, differentiated therapy of children with excess body weight and obesity [thesis]. Odesa: Odesa. national honey. university; 2012. 353 p.
- Choi YH, Fujikawa T, Lee J, Reuter A, Kim KW. Revisiting the Ventral Medial Nucleus of the Hypothalamus: The Roles of SF-1 Neurons in Energy Homeostasis. *Front Neurosci.* 2013;7:71. doi: 10.3389/fnins.2013.00071.
- van der Valk ES, Savas M, van Rossum EFC. Stress and Obesity: Are There More Susceptible Individuals? *Curr Obes Rep.* 2018;7(2):193-203. Available from: doi: 10.1007/s13679-018-0306-y.
- Bassols J, Prats-Puig A, Vázquez-Ruiz M, García-González MM, Martínez-Pascual M, Avellí P, et al. Placental FTO expression relates to fetal growth. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(9):1365-70. doi: 10.1038/ijo.2010.62.
- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
- Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients.* 2019;11(11):2704. doi: 10.3390/nu11112704.
- Schepers J, Gebhardt C, Bracke A, Eiffler I, von Bohlen Und Halbach O. Structural and functional consequences in the amygdala of leptin-deficient mice. *Cell Tissue Res.* 2020;382(2):421-6. Available from: doi: 10.1007/s00441-020-03266-x.
- Guo M, Lu Y, Garza JC, Li Y, Chua SC, Zhang W, Lu B, Lu XY. Forebrain glutamatergic neurons mediate leptin action on depression-like behaviors and synaptic depression. *Transl Psychiatry.* 2012;2(2):83. doi: 10.1038/tp.2012.9.
- Lee JS, Lee EY, Lee HS. Hypothalamic, feeding/arousal-related peptidergic projections to the paraventricular thalamic nucleus in the rat. *Brain Res.* 2015;1598:97-113. doi: 10.1016/j.brainres.2014.12.029.
- Yang LZ, Solivan-Rivera J, Corvera S. Adipocyte Heterogeneity Underlying Adipose Tissue Functions. *Endocrinol.* 2022;163(1):bqab138. doi: 10.1210/en-docr/bqab138.
- Castanon N, Luheshi G, Layé S. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. *Front Neurosci.* 2015;9:229. doi: 10.3389/fnins.2015.00229.
- Farooqui AA, Farooqui T, Panza F, Frisardi V. Metabolic syndrome as a risk factor for neurological disorders. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(5):741-62. doi: 10.1007/s00018-011-0840-1.
- Nagayama D, Fujishiro K, Watanabe Y, Yamaguchi T, Suzuki K, Saiki A, et al. A Body Shape Index (ABSI) as a Variant of Conicity Index Not Affected by the Obesity Paradox: A Cross-Sectional Study Using Arterial Stiffness Parameter. *J Pers Med.* 2022;12(12):2014. doi: 10.3390/jpm12122014.
- Thomas EL, Frost G, Taylor-Robinson SD, Bell JD. Excess body fat in obese and normal-weight subjects. *Nutr Res Rev.* 2012;25(1):150-61. doi: 10.1017/S0954422412000054.
- Cooper CB, Neufeld EV, Dolezal BA, Martin JL. Sleep deprivation and obesity in adults: a brief narrative review. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2018;4(1):000392. doi: 10.1136/bmjsem-2018-000392.
- Pimenta FB, Bertrand E, Mograbi DC, Shinohara H, Landeira-Fernandez J. The relationship between obesity and quality of life in Brazilian adults. *Front Psychol.* 2015;6:966. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00966.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Voigt JP, Fink H. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behav Brain Res.* 2015;277:14-31. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.065.
- Anderberg RH, Richard JE, Eerola K, López-Ferreras L, Banke E, Hansson C, et al. Glucagon-Like Peptide 1 and Its Analogs Act in the Dorsal Raphe and Modulate Central Serotonin to Reduce Appetite and Body Weight. *Diabetes.* 2017;66(4):1062-73. doi: 10.2337/db16-0755.
- Versteeg RI, Koopman KE, Booij J, Ackermans MT, Umhengah UA, Fliers E, et al. Serotonin Transporter Binding in the Diencephalon Is Reduced in Insulin-Resistant Obese Humans. *Neuroendocrinol.* 2017;105(2):141-9. doi: 10.1159/000450549.

Стаття надійшла до редакції 16.11.2022. – Дата першого рішення 24.11.2022. – Стаття подана до друку 21.12.2022

Скоринг професійного довголіття хворих на артеріальну гіпертензію військовослужбовців – учасників сучасних збройних конфліктів

А.А. Воронко¹, О.В. Селюк¹, А.І. Буженко², М.М. Селюк¹, М.М. Козачок¹, І.А. Буженко³, О.А. Воронко⁴, Л.І. Дмитрук⁵, Ж.В. Буженко³

¹Українська військово-медична академія, м. Київ

²Сімейна клініка «Пульс», Київська область

³Кинашівська амбулаторія загальної практики–сімейної медицини, Вінницька область

⁴Клініка «Гармонія здоров'я», м. Київ

⁵Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Прогнозування придатності до військової служби за станом здоров'я хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) досвідчених (з бойовим досвідом) військовослужбовців з наявною коморбідною патологією є актуальним питанням сьогодення і складовою національної безпеки.

Мета дослідження: аналіз факторів, що впливають на прогноз придатності за станом здоров'я до військової служби хворих на АГ військовослужбовців – учасників антитерористичної операції / Операції об'єднаних сил (АТО/ООС), з урахуванням наявної коморбідної патології.

Матеріали та методи. Проаналізовано медичні карти 213 військовослужбовців – учасників АТО/ООС з АГ і коморбідною патологією. До першої групи включено медичні карти 126 пацієнтів з АГ I стадії, до другої групи – медичні карти 87 хворих на АГ II стадії.

Застосовували широкий спектр клініко-лабораторних, інструментальних методів дослідження, консультації вузьких спеціалістів та кумулятивну шкалу захворювань CIRS, що передбачає окрему сумарну оцінку стану кожної із систем органів за шкалою Лікерта.

Результати. У ході дослідження проведено прогнозування професійного довголіття з використанням SSP STATISTICA 10.0 та прогнозування професійного довголіття за допомогою IBM SPSS 23.0.

Встановлено найвагоміші прогностичні чинники, які впливають на зміну категорії придатності до військової служби за станом здоров'я хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС з коморбідною патологією, а саме: вік, сума балів за кумулятивною шкалою CIRS і стадія АГ (87,0–91,8% вірних класифікувань згенерованих штучних нейронних мереж, показник площі під ROC-кривою AUC 0,971–0,992).

Заключення. На підставі отриманих статистичних даних при побудові та аналізі штучних нейронних мереж розроблено «Алгоритм прогнозування категорії придатності до військової служби за станом здоров'я хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС з коморбідною патологією».

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, коморбідні захворювання, військовослужбовці, сучасні збройні конфлікти, придатність до військової служби, прогноз, штучна нейронна мережа.

Scoring of professional longevity of patients with arterial hypertension of military personnel – the participants of modern armed conflicts

A. A. Voronko, O. V. Seliuk, A. I. Buzhenko, M. M. Seliuk, M. M. Kozachok, I. A. Buzhenko, O. A. Voronko, L. I. Dmytruk, J. V. Buzhenko

The prediction of ability for military service by the health of patients who are experienced (with war experience) military persons with arterial hypertension (AH) with existing comorbid pathology is an urgent issue of today and a component of national security.

The objective: to analyze the of factors that influence on the prognosis of health service for the military service of patients-military personnel with AH – the participants of anti-terrorist operation / operation of the united forces (ATO / OUF), taking into account the available comorbid pathology.

Materials and methods. Medical card of 213 military personnel – ATO/OUF participants with AH and comorbid pathology were analyzed. The first group included medical cards of 126 patients with AH stage I, the second group – medical cards of 87 patients with AH stage II.

Clinical and laboratory, instrumental methods of research and consultation of narrow specialists and cumulative CIRS disease scale, which provides a separate total assessment of the condition of each of the organ systems on the range of Likert scale were used.

Results. During the study, the professional longevity was forecasted using program Statistica SSP 10.0 and the forecasting of professional longevity using IBM SPSS 23.0.

The most important prognostic factors that affect the change in the category of suitability for military service for the health of patients with AH of military personnel – ATO/OUF participants with comorbid pathology were determined, namely: age,

sum of points on the cumulative CIRS scale and stage of AH (87.0–91.8 % of the correct classifications of generated artificial neural networks, the area index under the ROC-curve AUC 0.971–0.992).

Conclusions. Based on the statistics obtained data in the construction and analysis of artificial neural networks, the “algorithm for predicting a category of suitability for military service for the health of patients with arterial hypertension of military personnel – ATO/OUF participants with comorbid pathology” was developed.

Keywords: arterial hypertension, comorbid diseases, military personnel, modern armed conflicts, military service, prognosis, artificial neural network.

Протягом багатьох років артеріальна гіпертензія (АГ) посідає провідні позиції в структурі захворюваності, працевтрат, смертності та звільнень за станом здоров'я військовослужбовців Збройних Сил України [10, 17, 18, 20].

У хворих на АГ військовослужбовців часто виявляють коморбідну патологію [3, 20]. А у хворих на АГ військовослужбовців–учасників антитерористичної операції / операції Об'єднаних сил (АТО/ООС) коморбідна патологія виявляється ще частіше [3-6, 11, 14, 15, 17, 19]. Загальна оцінка коморбідності за кумулятивною шкалою захворювань CIRS у них вища порівняно з групою військовослужбовців, які не брали участь у бойових діях [3, 4, 7, 17, 19, 25]. Тому актуальними залишаються дослідження ролі і місця АГ у втраті професійного довголіття військовослужбовців–учасників бойових дій на сучасному етапі, визначення провідних чинників, що впливають на категорію придатності (КП) до військової служби за станом здоров'я [3, 16].

Важливою складовою системи національної безпеки є охорона та зміцнення здоров'я військовослужбовців. А тому комплекс профілактичних, лікувально-діагностичних і реабілітаційних заходів щодо військовослужбовців, враховуючи сучасні виклики, насамперед широкомасштабна збройна агресія, є однією з важливих медичних та соціальних проблем сьогодення [1, 2, 9, 13, 21].

Останнім часом існує тенденція до неможливості класичного статистичного аналізу прогнозування певних подій на підставі отриманих даних. Тому набувають популярності математичні засоби інтелектуальної обробки, так званій штучний інтелект. Класичним засобом інтелектуальної обробки даних є штучні нейронні мережі (ШНМ) – побудова математичного аналога головного мозку і математична імітація передавання нервового імпульсу між нейронами. Застосування ШНМ під час аналізу даних медичних експериментів дозволяє формувати інтелектуальні інструменти підтримки прийняття рішень, що можуть використовуватися в медичній практиці [23].

Концепція ШНМ була створена в середині ХХ століття дослідниками, натхненними структурою центральної нервової системи людини і тварин. ШНМ подібні до біологічних нервових мереж тим, що вони будуються з великої кількості базових вузлів, що проводять обчислення паралельно. Водночас розподіл завдань між вузлами відбувається не за приписом творця нейронної мережі, а автоматично визначається у процесі навчання – настройки параметрів нейромережевої моделі [24].

Сьогодні набуває популярності окремий напрямок – використання скорингу в медицині для діагностування захворювань за симптомами і результатами клінічних методів дослідження. Скоринг (англ. score –

рахунок чи підрахунок балів) – система, в основу якої покладені статистичні методи, застосовується банками для оцінювання платоспроможності клієнтів. Скоринг дозволяє отримати математико-статистичну модель класифікацій спостережень на різні групи відповідно до характеристик цих спостережень [23].

Мета дослідження: встановлення чинників, що впливають на прогноз придатності за станом здоров'я до військової служби хворих на АГ військовослужбовців–учасників АТО/ООС, з урахуванням наявної коморбідної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на клінічних базах Української військово-медичної академії (УВМА) – в Національному військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь» Збройних Сил України та Головному військово-медичному клінічному центрі (Центральний клінічний госпіталь) Державної прикордонної служби України і є пасивним ретроспективним одномоментним (поперечним).

Методом випадкової вибірки було проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих 213-ти військовослужбовців–учасників АТО/ООС чоловічої статі, віком 27–59 років (середній вік – 45,0±6,8 року), які проходили лікування протягом 2018–2021 рр. на клінічних базах УВМА та мали діагноз АГ. Серед обстежених були 126 пацієнтів з АГ І стадії і 87 пацієнтів з АГ ІІ стадії. Хворі на АГ І і ІІ стадій були зіставні за віком ($p > 0,05$).

Верифікацію діагнозів внутрішніх хвороб здійснювали згідно з вимогами медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги. У включених у дослідження враховували наявні коморбідні захворювання. Обстеження включало широкий спектр клініко-лабораторних, інструментальних методів дослідження та консультації вузьких спеціалістів (кардіолог, ендокринолог, пульмонолог, гастроентеролог, невролог, оториноларинголог, судинний хірург та інші). Для комплексної кількісної оцінки коморбідності була використана кумулятивна шкала захворювань CIRS, що передбачає окрему сумарну оцінку стану кожної із систем органів за 5-бальною шкалою (шкалою Лікєрта) [8, 22].

Статистичний аналіз проведено з використанням стандартного статистичного пакета (ССП) STATISTICA 10.0 for Windows компанії StatSoft Inc. (США) і IBM SPSS Statistics (США). Для прогнозування КП до військової служби за станом здоров'я застосовували статистичний метод зі штучним інтелектом – нейронні мережі (класифікація) ССП STATISTICA 10.0 і нейронні мережі (багатошаровий перцептрон) IBM SPSS 23.0 (США).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Таблиця 1

Прогнозування професійного довголіття з використанням ССП STATISTICA 10.0

Для прогнозування професійного довголіття – зміни КП до військової служби за станом здоров'я – методом ШНМ (класифікація) використані наступні перемінні: порядкові (АГ, КП); кількісні (вік, сума балів за кумулятивною шкалою захворювань CIRS, загальна кількість діагнозів (ЗКД) і вага одного коморбідного діагнозу в сумарній оцінці стану кожної із систем органів, що дорівнює поділу суми балів за кумулятивною шкалою захворювань CIRS на ЗКД). Залежна перемінна (прогнозована) – КП.

При побудові ШНМ прогнозованим параметром є перемінна КП, а безперервним вхідним (предиктором) є всі інші перемінні. Прогнозована перемінна КП має 4 значення згідно з керівним документом з військово-лікарської експертизи [12]:

- придатність до військової служби;
- обмежена придатність до військової служби;
- непридатність до військової служби в мирний час;
- обмежена придатність у воєнний час;
- непридатність до військової служби з виключенням з військового обліку.

Тобто побудована ШНМ дозволяє на підставі цих даних прогнозувати значення КП, до якої належить пацієнт – придатність до військової служби, обмежена придатність до військової служби, обмежена придатність у воєнний час чи непридатність з виключенням з військового обліку.

Отже, у процесі навчання у ССП STATISTICA 10.0 здійснюється побудова 20-ти різних ШНМ, з яких автоматично обирається 5, застосування котрих дозволяє отримати найкращі показники якості класифікації. З 5-ти найкращих ШНМ обирається одна, що має найбільше значення частки правильних передбачень на тестовій вибірці (тест продуктивність). Була обрана ШНМ MLP 5-4-4 з показником тесту продуктивності 88,89%, що містить 5 нейронів вхідного шару, 4 нейрони прихованого шару і 4 нейрони вихідного шару (табл. 1).

Результати класифікації навчальної, контрольної і тестової вибірок, а також функції активації прихованого і вихідного шарів ШНМ свідчать про високу якість здійсненої класифікації за всіма показниками:

- продуктивність навчання 92,06%,
- контроль продуктивності 77,78%,
- тест продуктивності 88,89%.

Отримане дерево класифікації

Результати моделей (придатність)	Значення показника
Архітектура	MLP 5-4-4
Продуктивність навчання	92,06349%
Контроль продуктивності	77,77778%
Тест продуктивність	88,88889%
Алгоритм навчання	BFGS 41
Функція помилки	Сума квадратів
Функція активації прихованих нейронів	Гіперболічна
Функція активації вихідних нейронів	Гіперболічна

Ще одним важливим результатом побудови ШНМ є матриця помилок (табл. 2), яка дозволяє більш детально оцінити якість класифікації за допомогою правильно і неправильно класифікованих пацієнтів.

Дані табл. 2 свідчать про низький відсоток неправильних класифікувань за всіма КП (10,56%). Водночас найменший відсоток неправильних класифікувань спостерігався при КП-3 – обмежена придатність у воєнний час (0,78%) і КП-4 – непридатність із виключенням з військового обліку (14,29%). Значний відсоток неправильних класифікувань спостерігався за КП-2 – обмежена придатність (40%), а за КП-1 – придатність – взагалі всі класифікування були неправильні (100%). Це означає, що прогнозувати зміну КП у бік «обмежена придатність до військової служби» в обстежених військовослужбовців – учасників АТО/ООС недоцільно, а зміну за КП у бік «обмежена придатність у воєнний час» і «непридатність з виключенням з військового обліку» – навпаки доцільно.

У ССП STATISTICA 10.0, як і в IBM SPSS 23.0, немає автоматичного відбору ознак (перемінних) для включення в ШНМ, але є результати оцінки важливості кожного вхідного в ШНМ параметра. Чутливість вхідних параметрів (перемінних) мали наступне значення за зниженням:

- CIRS (1,62),
- вік (1,55),
- стадія АГ (1,54),
- ЗКД (1,21),
- CIRS/ЗКД (1,02).

Це означає, що найважливішим показником у прогнозуванні погіршення КП є CIRS, за яким в низхідному порядку ідуть вік, стадія АГ, ЗКД і CIRS/ЗКД. Оскільки всі вхідні параметри (перемінні) більше 1, їх недоцільно виключати зі ШНМ.

Таблиця 2

Матриця помилок

ШНП	КП (результати класифікації). Вибіркі: навчальна, тестова, контрольна					
	Результати тестування	КП-1	КП-2	КП-3	КП-4	КП-всі
MLP 5-4-4	Усі	5	25	129	21	180
	Вірно	0	15	128	18	161
	Невірно	5	10	1	3	19
	Вірно (%)	0	60	99,2248	85,71429	89,4444
	Невірно (%)	100	40	0,7753	14,28571	10,5556

Зведення для моделі

Вибірка	Показник	Результати
Навчальна	Помилка: перехресна ентропія	35,206
	Процент невірних передбачень	8,2%
	Правило зупинки, що використовується	1 послідовний крок (а/ів) без зменшення похибки*
	Час навчання	0:00:00,08
Тестова	Помилка: перехресна ентропія	16,122
	Процент невірних передбачень	13,0%

Примітка: * – обчислення помилок засновано на контрольній вибірці.

Таблиця 4

Класифікація результатів

Вибірка	Спостереження	Передбачені				
		КП-1	КП-2	КП-3	КП-4	% правильних
Навчальна	КП-1	0	2	0	0	0%
	КП-2	0	14	5	0	73,7%
	КП-3	0	2	96	1	97,0%
	КП-4	0	0	1	13	92,9%
	Загальний %	0%	13,4%	76,1%	10,4%	91,8%
Тестова	КП-1	0	3	0	0	0%
	КП-2	0	5	1	0	83,3%
	КП-3	0	1	28	1	93,3%
	КП-4	0	0	0	7	100%
	Загальний %	0%	19,6%	63,0%	17,4%	87,0%

Отже, враховуючи результати класифікації (див. табл. 2) – 89,44% правильних класифікувань, згенерована ШНМ MLP 5-4-4 має високу чутливість, специфічність і точність. Найвагомими прогностичними чинниками (предикторами), що впливають на зміну КП за станом здоров'я до військової служби хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС, є:

- сума балів за кумулятивною шкалою CIRS,
- вік,
- стадія АГ.

Прогнозування професійного довголіття за допомогою IBM SPSS 23.0

Для прогнозування професійного довголіття – зміни КП до військової служби за станом здоров'я – методом ШНМ (багатошаровий перцептрон) використані наступні перемінні: «залежна перемінна» – КП; «коваріанти» – кількісні ознаки, на підставі яких планується робити прогноз – стадія АГ, вік, сума балів за кумулятивною шкалою захворювань CIRS, ЗКД і вага одного коморбідного діагнозу в сумарній оцінці стану кожної із систем органів – CIRS/ЗКД.

Побудована IBM SPSS 23.0 ШНМ має 5 нейронів вхідного шару, 1 прихований шар з 4-х нейронів, 4 нейрони вихідного шару. У табл. 3 продемонстровано результати побудови ШНМ. Важливим елементом в ній є відсоток неправильних передбачень на навчальній (8,2%) і тестовій (13,0%) вибірках. Відповідно відсоток правильних передбачень на навчальній вибірці становила 91,8%, а на тестовій – 87%. Зазвичай

на навчальній вибірці відсоток правильних передбачень вищий, чим на тестовій. Це пов'язано з тим, що на даних пацієнтів, які входять до навчальної вибірки, ШНМ навчалась, а дані пацієнтів, які входять до тестової вибірки, використовували лише для оцінки якості класифікації.

Важливим елементом результатів побудови ШНМ є класифікація результатів. У табл. 4 більш детально наведені показники для оцінки якості класифікації із застосуванням отриманої ШНМ.

У генерованій ШНМ, розглядаючи результати класифікації на тестовій вибірці, можна відзначити, що 83,3% пацієнтам доцільно прогнозувати погіршення ступеня придатності до військової служби за станом здоров'я з «придатний до військової служби» до «обмежено придатний до військової служби», 93,3% – з «обмежено придатний до військової служби» до «обмежено придатний у воєнний час» і 100% пацієнтам – з «обмежено придатний у воєнний час» до «непридатний з виключенням з військового обліку» (див. табл. 4). Це також підтверджує показник площі під ROC-кривою AUC (від англ. ArealUnderCurve), який дорівнює залежно від КП 0,971–0,992, що відповідає відмінній якості моделі.

Заключним необхідним елементом результатів побудови ШНМ є діаграма важливості незалежних перемінних (рис. 1), на якій наведений упорядкований за зниженням важливості список вхідних ознак. Побудована нейронна мережа свідчить, що найбільшу важливість для класифікації пацієнтів має вік (100%), а найменшу – співвідношення CIRS/ЗКД (48%).

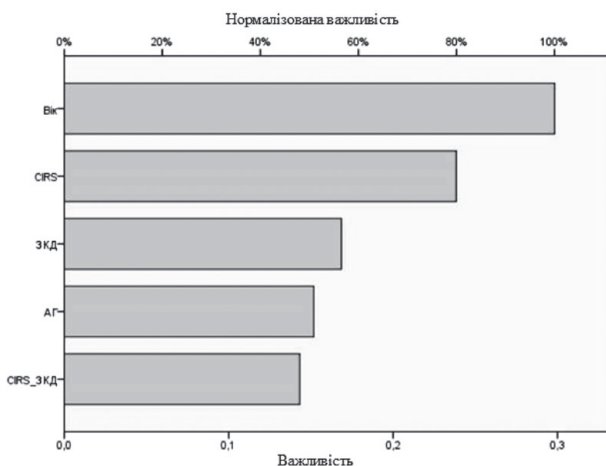


Рис. 1. Діаграма важливості незалежних перемінних

Отже, враховуючи результати класифікації (див. табл. 4) – 87,0% правильних класифікувань на тестовій і 91,8% – на навчальній вибірці та показник площі під ROC-кривою AUC, який дорівнює залежно від КП 0,971–0,992, згенерована ШНМ має високі чутливість, специфічність і точність. Найвагомішими прогностичними чинниками (предикторами), що впливають на зміну КП за станом здоров'я до військово-

вої служби хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС є:

- вік,
- сума балів за кумулятивною шкалою CIRS,
- ЗКД,
- стадія АГ.

На підставі отриманих статистичних даних при побудові та аналізі ШНМ – багатозварового перцептронну ми розробили «Алгоритм прогнозування КП до військової служби за станом здоров'я хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС з коморбідною патологією» (рис. 2).

ВИСНОВКИ

1. Згенеровані ССП STATISTICA 10.0 і IBM SPSS Statistics 23.0 ШНМ мають високі чутливість, специфічність і точність.

2. Найвагомішими прогностичними чинниками, що впливають на зміну КП до військової служби за станом здоров'я хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС з коморбідною патологією є:

- вік,
- сума балів за кумулятивною шкалою CIRS,
- стадія АГ (87,0–91,8% вірних класифікувань згенерованих ШНМ, показник площі під ROC-кривою AUC 0,971–0,992).

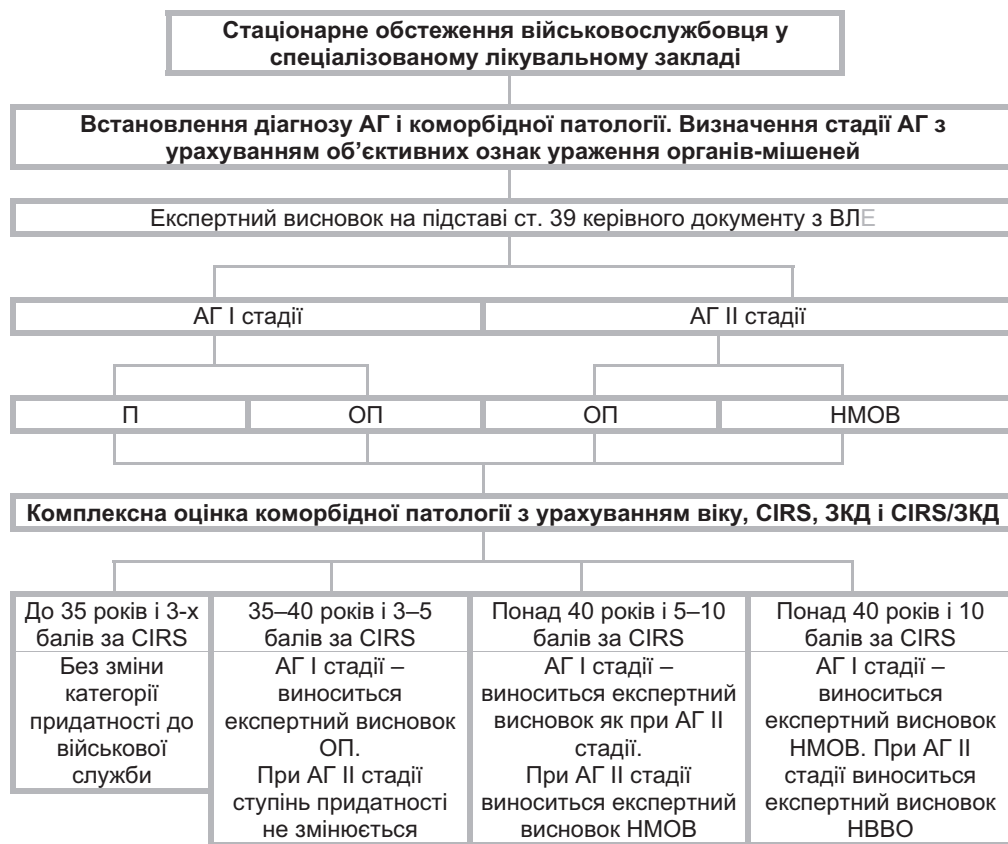


Рис. 2. Алгоритм прогнозування КП до військової служби за станом здоров'я хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС з коморбідною патологією

Відомості про авторів

Воронко Андрій Анатолійович – канд. мед. наук, доцент, кафедра військової загальної практики–сімейної медицини, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (067) 989-53-33. *E-mail: oknorov@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5579-6937

Селюк Ольга Вікторівна – старший викладач, кафедра загальної практики–сімейної медицини, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (044) 280-00-34, (097) 070-88-08. *E-mail: seliuk89@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9597-1165

Буженко Алла Іванівна – канд. мед. наук, лікар, сімейна клініка «Пульт», м. Вишневе, Київська область; тел.: (097) 703-66-72. *E-mail: allavmy@ukr.net*

Селюк Мар'яна Миколівна – канд. мед. наук, доцент, проф., кафедра військової терапії, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (067) 504-35-33. *E-mail: mkurgan59@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8908-4252

Козачок Микола Миколайович – канд. мед. наук, доцент, проф., кафедра військової терапії, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (067) 786-10-52
ORCID: 0000-0001-5401-9645

Буженко Іван Антонович – головний лікар, Кинашівська амбулаторія загальної практики–сімейної медицини Тульчинського центру первинної медико-санітарної допомоги, Вінницька область
ORCID: 0000-0002-5727-4067

Воронко Олексій Андрійович – лікар, клініка «Гармонія здоров'я», м. Київ; тел.: (063) 830-39-40. *E-mail: owsla@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7978-60004

Дмитрук Лілія Іванівна – канд. філол. наук, доцент, кафедра українознавства, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; тел.: (097) 249-57-22. *E-mail: dmitruklilia77@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3576-7124

Буженко Жанна Віталіївна – лікар, Кинашівська амбулаторія загальної практики–сімейної медицини Тульчинського центру первинної медико-санітарної допомоги
ORCID: 0000-0003-0720-9854

Information about the authors

Voronko Andrii A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Military General Practice – Family Medicine, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (067) 989-53-33. *E-mail: oknorov@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5579-6937

Seliuk Olha V. – Senior Lecturer, Department of Military General Practice – Family Medicine, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (044) 280-00-34, (097) 070-88-08. *E-mail: seliuk89@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9597-1165

Buzhenko Alla I. – MD, PhD, Family Clinic «Pulse», Kyiv; tel.: (097) 703-66-72. *E-mail: allavmy@ukr.net*

Seliuk Mariana M. – MD, PhD, Associate Professor, Professor, Department of Military Therapy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (067) 504-35-33. *E-mail: mkurgan59@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8908-4252

Kozachok Mykola M. – MD, PhD, Associate Professor, Professor, Department of Military Therapy, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; tel.: (067) 786-10-52.
ORCID: 0000-0001-5401-9645

Buzhenko Ivan A. – Chief Physician, Kinashiv Outpatient Clinic of General Practice – Family Medicine, Tulchyn Primary Health Care Center, Tulchyn district, Vinnytsia region.
ORCID: 0000-0002-5727-4067

Voronko Olexsii A. – MD, Physician, Clinic «Harmony of Health», Kyiv; tel.: (063) 830-39-40. *E-mail: owsla@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7978-60004

Dmytruk Liliia I. – Candidate of Philological Sciences, Associate Professor, Associate Professor, Department of Ukrainian Studies, Pirogov Vinnytsia National Medical University; tel.: (097) 249-57-22. *E-mail: dmitruklilia77@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3576-7124

Buzhenko Zhanna V. – MD, Physician, Kinashiv Outpatient Clinic of General Practice – Family Medicine, Tulchyn Primary Health Care Center, Tulchyn district, Vinnytsia region.
ORCID: 0000-0003-0720-9854

ПОСИЛАННЯ

1. Badyuk MI, Nikita OO, Semeniv IP, Rygan MM, Kosarchuk W. The structure of urgent conditions of servicemen of the Armed Forces of Ukraine in modern conditions. *Pathol.* 2018;15(2):142-7. doi: 10.14739/2310-1237.2018.2.141431.
2. Bibik TA, Guzhenko DV, Agrepshyn SV. Analysis of medical care for servicemen - participants in hostilities in the ambulatory care clinic of the National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital». *Modern Aspects Military Med.* 2020;27(1):3-12.
3. Buzhenko AI. Comorbidity in patients with arterial hypertension of men of mobilization age and military personnel: prevalence and course [dissertation]. Kyiv: Ukrainian Military Medical Academy of the Military Academy of Ukraine; 2017. 158 p.
4. Voronko AA. Comorbidity in patients with arterial hypertension of military personnel participating in the operation of the United Forces. *Probl Military Health Care.* 2019;(52):26-37.
5. Voronko A, Selyuk O. Features of comorbid pathology of internal organs in servicemen - participants in modern armed conflicts. In: Paper proceedings of the International scientific-practical conference dedicated to the anniversary of the victory achieved in the 44-day tritotic war the second Karabak war as a new generation warfare. 2021 Oct 21-22; Baku. Baku; 2021, p. 397-400.
6. Voronko AA, Selyuk OV, Tkalenko OM, Voronko OA. Comorbid diseases in military personnel - participants in modern armed conflicts. *Family Med.* 2021;97-98(5-6):42-7.
7. Voronko AA, Selyuk OV, Bogomolets OV. Comorbid internal diseases in military personnel exposed to extreme factors of military service. *Probl Radiation Med Radiobiol.* 2021;26:339-56.
8. Dyachuk DD, Moroz GZ, Gidzinska IM, Lasitsia TS. Multimorbidity as a clinical

- problem. J Ukr Cardiol. 2019;1:94-104.
9. Zahovsky VO, Livinsky VG, Kudrenko MV, Slabky GO. Functioning of the Medical Forces of the Armed Forces of Ukraine in the context of reforming the health care system in Ukraine. Health Nation. 2020;62(4):24-33.
10. Kuts TV, Moroz GZ. Prevalence of comorbid pathology in servicemen with coronary heart disease. Ukr J Military Med. 2020;1(4):29-34.
11. Osodlo GV, Bychkova SA, Zhelehovskiy OA, Bychkov OA. Peculiarities of the course of comorbid pathology in servicemen - participants of the OOS. Ukr J Military Med. 2021;2(4):104-12.
12. Ministry of Defense of Ukraine. On approval of the Regulation on military medical examination in the Armed Forces of Ukraine [Internet]. 2008. Order No. 402. 2008 July 14. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1109-08>.
13. Savitskiy VL, Todurov IM, Yakimets VM, Pechyborshch VP, Kupets VE, Pechyborshch OV, et al. The only medical space in today's realities. Ukraine. Health Nation. 2020;62(4):34-40. doi: 10.24144/2077-6594.4.0.2020.220381.
14. Selyuk OV. Peculiarities of comorbid pathology of internal organs in military personnel - participants in the anti-terrorist operation / operation of the United Forces. Ukr J Military Med. 2021;2(3):64-5.
15. Semenenko KM. Combination of comorbid pathology in non-psychotic mental disorders with attention disorder in combatants. Bull Vinnytsia Nat Med Univer. 2018;22(4):588-91.
16. Voronko AA, developer. AA Voronko, patent owner. The method of military medical examination of servicemen with arterial hypertension. Patent No. 28063 Ukraine. 2007 Nov 26. Ukraine.
17. Tkachuk IM, Moroz GZ, Buzhenko AI. Comprehensive assessment of the prevalence of comorbid pathology in servicemen participating in an anti-terrorist operation, patients with arterial hypertension, in outpatient polyclinic practice. Military Med Ukr. 2016;(2):54-60.
18. Tkachuk IM. Diseases of the circulatory system in servicemen of the Armed Forces of Ukraine: impact on fitness for military service. Bull Soc Hygiene Health Care Organization Ukr. 2017;(4):18-22.
19. Tkachuk IM, Moroz GZ, Buzhenko AI. Peculiarities of comorbid pathology in servicemen with arterial hypertension who participated in an anti-terrorist operation. Modern Aspects Military Med. 2017;(24):326-37.
20. Tkachuk IM. Medical and social substantiation of the optimization of the functional and organizational model of prevention of cardiovascular diseases among servicemen of the Armed Forces of Ukraine [author's abstract]. Kyiv: National Medical University named after O. O. Bogomolets; 2019. 42 p.
21. Tsybalyuk VI, Lurin IA, Zhakhovsky VO, Livinsky VG, Shvets AV. The role and place of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in providing medical assistance to servicemen during the ATO/OOS. Ukr J Military Med. 2020;1(3):5-18. doi: 10.46847/ujmm.2020.3(1)-005.
22. Kilby P, Osborn IV, Nothelle S. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) can be Used to Predict Hospital Outcomes in Older Adults. J Geriatr Med Gerontol. 2017;(3):30.
23. Lorencin I, An eli N, panjol J, Car Z. Using multi-layer perceptron with Laplacian edge detector for bladder cancer diagnosis. Artificial Intelligence Med. 2020;(2):e101746.
24. Rojas R. Neural Networks: A Systematic Introduction. Berlin: Springer-Verlag; 1996. 509 p.
25. Seliuk OV. Features of comorbidity of internal diseases in military personnel participating in the Anti-terrorist operation / Joint Forces Operation. Світ мед біол. 2021;78(4):150-4.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2022. – Дата першого рішення 10.11.2022. – Стаття подана до друку 23.12.2022

Ефективність комплексної терапії у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

О.В. Князева, В.А. Потабашній

Дніпровський державний медичний університет, м. Кривий Ріг

Мета дослідження: аналіз якості життя (ЯЖ) та функціонального стану після проведення комплексної терапії у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 60 чоловіків зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. Пацієнти були розподілені на дві групи по 30 осіб, зіставні за основними показниками. Досліджувані групи 1 отримували базисне лікування із включенням небівололу, валсартану, еплеренону, ацетилсаліцилової кислоти, розувастатину. Базисна терапія ХОЗЛ включала комбінацію умеклідініуму броміду (тривалої дії холінолітик) та вілантеролу (тривалої дії бета2-агоніст). Пацієнти групи 2 додатково отримували L-аргінін у формі інфузійного розчину 4,2% по 100 мл на інфузію протягом 10 днів з наступним пероральним прийомом у дозі 3 г на добу. Тривалість лікування становила 6 міс. ЯЖ вивчали за допомогою валідованого стандартизованого неспецифічного опитувальника «The 36-Item Short Form Health Survey» (SF-36), валідованого специфічного респіраторного опитувальника Госпітально Святого Георгія – St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Функціональний стан пацієнтів до та після лікування оцінювали за допомогою кардіореспіраторного тесту, який включав дистанцію 6ХТзХ за стандартною методикою в поєднанні з пульсоксиметрією (SpO₂), розрахунком рівня десатурації (Δ SpO₂), реєстрацію електрокардіограми й артеріального тиску до та після фізичного навантаження.

Результати. Пацієнти обох груп після проведеного лікування зазначили достовірне покращення показників ЯЖ за всіма доменами опитувальника SF-36, що включає 36 запитань із визначенням фізичного та психічного компонентів. У пацієнтів групи 2 показники фізичного функціонування, загального здоров'я та життєвої активності після лікування були достовірно кращими, ніж у пацієнтів групи 1.

Результати оцінювання ЯЖ за специфічним респіраторним опитувальником SGRQ також продемонстрували достовірне покращення у пацієнтів обох груп. В обох групах достовірно збільшилась дистанція 6ХТзХ, зменшилась частота серцевих скорочень у спокої та після навантаження, зменшився рівень десатурації. У групі 2 збільшення дистанції 6ХТзХ, зменшення рівня десатурації достовірно були кращими, ніж у групі 1.

Висновки. Раціональна комплексна терапія пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) включає небіволол, валсартан, еплеренон, ацетилсаліцилову кислоту, розувастатин та комбінацію вілантеролу й умеклідініуму броміду, сприяє покращенню якості життя пацієнтів та їх функціонального стану.

Включення L-аргініну в комплексне лікування пацієнтів із ХОЗЛ і супутньою ІХС підвищує ефективність терапії патології та покращує кардіогемодинаміку. Додавання в комплекс лікування L-аргініну сприяло додатковому покращенню складових фізичного та психічного компонентів якості життя, а також показників кардіореспіраторного тесту.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, якість життя, тест з 6-хвилинною ходьбою, коморбідність.

Efficacy of combination therapy in patients with stable coronary heart disease with comorbid chronic obstructive pulmonary disease

O.V. Knyazeva, V.A. Potabashnyi

The objective: to analyze the quality of life (QoL) and functional status after combination therapy in patients with stable coronary heart disease (CHD) and comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. The study included 60 men with stable CHD in combination with COPD. The patients were divided into two groups of 30 people, comparable according to the main indicators. Study group (1) received basic treatment with nebivolol, valsartan, eplerenone, acetylsalicylic acid, rosuvastatin for CHD and basic COPD treatment with combination of umeclidinium bromide (a long-acting cholinolytic) and vilanterol (a long-acting beta2-agonist). Patients from Group 2 in addition to the basic treatment received L-arginine in the form of an infusion of 4.2% 100 ml solution for 10 days, followed by oral administration at a dose of 3 g per day. The duration of treatment was 6 months.

Quality of life was evaluated by validated standardized non-specific questionnaire «The 36-Item Short Form Health Survey» (SF-36), a validated specific respiratory questionnaire of St. George's Hospital – St. George's Respiratory Questionnaire

(SGRQ). The functional state of patients before and after treatment was evaluated by cardiorespiratory test, which included the distance 6-minutes walk test (6MWT) according to the standard method in combination with pulse oximetry (SpO₂), calculation of desaturation level (Δ SpO₂), recording of electrocardiogram and blood pressure before and after exercise.

Results. After the treatment, patients in both groups noted a significant improvement in quality of life across all domains of the SF-36 questionnaire, which includes 36 questions with physical and mental components. Patients from group 2 demonstrated better results of treatment in all indicators of physical functioning, general health and vital activity than patients from group 1. The results of the quality of life evaluation according to the specific respiratory questionnaire SGRQ also showed a significant improvement in patients of both groups. In both groups, the distance of 6MWT significantly increased, the heart rate at rest and after exercise decreased, and the level of desaturation decreased. In group 2, the increase in the distance of 6MWT, the decrease of desaturation level was significantly better than in group 1.

Conclusions. Rational combination treatment of patients with stable coronary heart disease (CHD) with comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) includes nebivolol, valsartan, eplerenone, acetylsalicylic acid, rosuvastatin and a combination of vilanterol and umecidinium bromide, contributes to improving the quality of life of patients and their functional status.

Addition of L-arginine to the basic combination treatment of patients with CHD and COPD increases the efficacy of therapy and improves cardiohemodynamics. Addition of L-arginine to the treatment complex contributed to the additional improvement of the physical and mental patterns of quality of life and indicators of cardiorespiratory test.

Keywords: coronary heart disease, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, quality of life, 6-minute walk test, comorbidity.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з провідних причин формування хронічної серцевої недостатності (ХСН), основним критерієм фенотипування якої є фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) [1]. Хронічне обструктивне захворювання легень часто поєднується із ХСН та погіршує її клінічні прояви і прогноз пацієнтів [2–4].

Відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (ЄКТ) 2021 року виділено три основні мети терапії пацієнтів із ХСН:

- зниження смертності,
- попередження госпіталізацій у зв'язку з декомпенсацією ХСН,
- покращення клінічного стану, функціональних можливостей та якості життя (ЯЖ) пацієнтів.

Фенотип ХСН визначає підходи до фармакотерапії, основою якої на сьогодні є бета2-адреноблокатори (ББ), блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози 2-го типу [1]. Проте результати досліджень свідчать, що пацієнтам із поєднанням ХСН та ХОЗЛ рідше призначаються такі прогнозно-модифікуючі препарати, як ББ та інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (іАПФ) [4–6]. На сьогодні доведено, що високоселективні ББ не протипоказані пацієнтам із ХОЗЛ та повинні призначатися пацієнтам із ХСН [1, 7].

Однією із спільних ланок патогенезу ІХС та ХОЗЛ є ендотеліальна дисфункція, в розвитку якої важливу роль відіграє порушення балансу між синтезом та потребою в регуляторі функції ендотелію оксиду азоту (NO) [8, 9]. Існують данні, які демонструють позитивний вплив донатора оксиду азоту L-аргініну на перебіг стабільної ІХС, функціональний стан пацієнтів із ХСН [10–12].

Відомо, що функціональні порушення є основною проблемою для пацієнтів із ХСН, а для деяких з них покращення функціонального стану або ЯЖ може бути важливішим за довголіття [13]. Для оцінки ЯЖ пацієнтів із ХСН можна застосовувати хворобоспецифічні опитувальники, наприклад Minnesota Living With Heart Failure (MLWHF) або Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), а для пацієнтів з поєднаною патологією можуть бути використані

неспецифічні опитувальники, наприклад «The 36-Item Short Form Health Survey» (SF-36) [14].

Тест із 6-хвилинною ходьбою (6ХТзХ), за даними різних авторів, є простим і доступним методом оцінки функціонального стану пацієнтів з поєднанням серцево-судинних хвороб та ХОЗЛ [15–18].

Мета дослідження: оцінити вплив комплексної терапії у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ на якість життя та функціональний стан.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації. У дослідженні включено 60 чоловіків зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ. Середній вік пацієнтів становив 60,2 (6,2) року.

Критерії включення:

- стабільні форми ІХС – стенокардія напруги (ССН) II–III функціонального класу (ФК), еквіваленти стенокардії (задишка);
- перенесений інфаркт міокарда (ІМ) понад 6 міс;
- серцева недостатність I–IIA стадії (стадії В і С за уніфікованою міжнародною класифікацією ХСН 2021 р. [19]), II–III ФК за NYHA;
- чоловіки віком понад 40 років;
- ХОЗЛ, що спірометрично підтверджено до маніфестації ІХС;
- добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- стенокардія напруги IV ФК, гострий коронарний синдром, ІМ до 6-місячної давнини, постінфарктна аневризма серця, гостре порушення мозкового кровообігу або транзиторна ішемічна атака менше 6 міс тому;
- серцева недостатність IIB–III стадії (стадія D), IV ФК за NYHA;
- діагноз ХОЗЛ, не підтверджений спірометрією;
- бронхіальна астма;
- підозра на легенеvu артеріальну гіпертензію;
- хронічна хвороба нирок;
- анемія;
- відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Тривалість ІХС становила 5 (3;8) років, тривалість ХОЗЛ – 10 (5,5;15) років. У 10 (16,7 %) пацієнтів в анамнезі був інфаркт міокарда (ІМ). ССН ІІ ФК діагностована у 41 (68,3 %) пацієнта, ССН ІІІ ФК – у 17 (28,3 %) хворих, у 2 (3,4 %) осіб – безбольовий перебіг ІХС після ІМ.

Супутня артеріальна гіпертензія (АГ) виявлена у 33 (55,0%) пацієнтів, ХСН І стадії (стадія В) – у 46 (76,7 %), ІА стадії (стадія С) – у 14 (23,3 %) хворих. ХСН зі збереженою ФВЛШ діагностована в 49 (81,7 %) випадках, з помірно зниженою ФВЛШ – у 8 (13,3 %) випадках, з низькою ФВЛШ – у 3 (5,0 %) випадках.

За результатами комплексної оцінки ХОЗЛ до групи В включено 27 (45,0 %) пацієнтів, до групи С – 5 (8,3 %) хворих, до групи D – 28 (46,7 %) пацієнтів. Порушення бронхіальної прохідності ІІ ступеня GOLD виявлено у 30 (50,0 %) пацієнтів, ІІІ ступеня – у 19 (31,7 %), ІV ступеня – в 11 (18,3 %) хворих.

Пацієнтів було розподілено на дві групи по 30 осіб. Пацієнти групи 1 отримували базисне лікування із включенням небівололу, валсартану, еплеренону, ацетилсаліцилової кислоти, розувастатину. Пацієнти групи 2 додатково до базисної терапії отримували L-аргінін у формі інфузійного розчину 4,2 % по 100 мл на інфузію протягом 10 днів, а в подальшому – у формі питного розчину (3 г на добу). Базисна терапія ХОЗЛ включала комбінацію умеклідініуму броміду (тривалої дії холінолітик) та вілантеролу (тривалої дії бета2-агоніст). Тривалість лікування становила 6 міс.

Діагностику ІХС проводили згідно з Наказом МОЗ України № 2857 від 27.12.2021 року [20], з урахуванням рекомендацій ЄКТ 2019 року [21]. Під час діагностики ХОЗЛ керувались Адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень», затвердженою НАМН України у 2020 році [15], з урахуванням рекомендацій GOLD 2022 року [22]. Діагностику і стратифікацію ХСН проводили згідно з керівництвом з СН ЄКТ 2021 року [1] та рекомендацій ВАКУ 2020 року [7].

На початку дослідження та після лікування ЯЖ вивчали за допомогою валідованого стандартизованого неспецифічного опитувальника SF-36, який включає 36 запитань із визначенням фізичного (ФК) та психічного (ПК) компонентів. Аналіз проводили за 8 шкалами:

- фізичне функціонування (ФФ),
- рольове функціонування (РФ),
- інтенсивність тілесного болю (ТБ),
- загальний стан здоров'я (ЗЗ),
- психічне здоров'я (ПЗ),
- роль емоційного функціонування (РЕФ),
- соціальне функціонування (СФ),
- життєва активність (ЖА) [23].

Додатково використовували валідований специфічний респіраторний опитувальник Госпіталю Святого Георгія – St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), який дозволяє оцінити ЯЖ за 4 шкалами: «Симптоми», «Активність», «Вплив», «Сума» [24].

Функціональний стан пацієнтів до та після лікування оцінювали за допомогою кардіореспіраторного тесту, який включав дистанцію 6ХТзХ за стандартною методикою в поєднанні з пульсоксиметрією (SpO₂), розрахунком рівня десатурації (ΔSpO₂), реєстрацію

електрокардіограми й артеріального тиску до та після навантаження.

Статистичне оброблення результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Аналіз нормальності розподілу даних проводили за критеріями Колмогорова–Смірнова та Шапіро–Уїлка. Кількісні ознаки при нормальному розподілі представлені у вигляді середньої арифметичної та стандартного відхилення – М(SD), при розподілі, відмінному від нормального, – у вигляді медіани з міжквартильним діапазоном (Ме (25;75%)).

Для порівняння кількісних ознак двох непов'язаних вибірок використовували непараметричний критерій Манна–Уїтні, для пов'язаних вибірок – критерій Вілкоксона. Порівняння непов'язаних вибірок за якісними ознаками проводили за критерієм відповідності χ² (Хі-квадрат) Пірсона. За достовірні відмінності приймали величину p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних, представлених у табл. 1, свідчить, що групи обстежених пацієнтів були зіставні за основними характеристиками.

У табл. 2 представлено динаміку показників ЯЖ пацієнтів обох груп до та після лікування за опитувальником SF-36.

Таблиця 1

Основні характеристики обстежених пацієнтів при включенні в дослідження

Показник	Група 1, n=30	Група 2, n=30	p
Вік, роки	60,5 (5,2)	64,5 (5,6)	0,14
Тривалість ІХС, роки	6 (4;10)	4 (2;8)	0,30
Тривалість ХОЗЛ, роки	10 (7;15)	10 (4;15)	0,84
Індекс куріння, пачко-роки, М (SD)	34,4 (12,2)	28,2 (12,4)	0,12
Супутня АГ, n (%)	15 (50,0)	18 (60,0)	0,44
Постінфарктний кардіосклероз, n (%)	5 (16,7)	5 (16,7)	1,00
ХСН І стадії, n (%)	21 (70,0)	25 (83,3)	0,23
ХСН ІІ А стадії, n (%)	9 (30,0)	5 (16,7)	0,22
ХСНзбФВЛШ, n (%)	25 (83,3)	24 (80,0)	0,74
ХСНпзФВЛШ, n (%)	4 (13,3)	4 (13,3)	1,00
ХСНнФВЛШ, n (%)	1 (3,4)	2 (6,7)	0,56
Клінічна група ХОЗЛ			
В, n (%)	11 (36,7)	16 (53,3)	0,20
С, n (%)	2 (6,6)	3 (10,0)	0,64
D, n (%)	17 (56,7)	11 (36,7)	0,12
Ступінь GOLD			
ІІ, n (%)	13 (43,3)	17 (56,7)	0,30
ІІІ, n (%)	10 (33,3)	9 (30,0)	0,79
ІV, n (%)	7 (23,4)	4 (13,3)	0,32

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей між групами.

Зміни показників якості життя пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ до та після лікування

Показник ЯЖ, бали	Група 1, n=30			Група 2, n=30			P ₁₋₂
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p	
ФФ	42,5 (40;50)	55 (45; 65)	<0,01	50 (40;65)	65 (55;75)	<0,01	0,02
РФ	25 (0;50)	50 (25;75)	<0,01	50 (0;50)	75 (25;75)	<0,01	0,21
ТБ	46,5 (41;62)	62 (52;74)	<0,01	41 (41;62)	62 (52;84)	<0,01	0,49
ЗЗ	37,5 (30;45)	45 (35;50)	<0,01	37,5 (30;50)	50 (40;65)	<0,01	0,04
ЖА	40 (35;55)	50 (45;65)	<0,01	47,5 (35;60)	60 (50;70)	<0,01	0,04
СФ	50 (37,5;62,5)	62,5 (50;75)	<0,01	50 (50;62,5)	62,5 (50;87,5)	<0,01	0,18
РЕФ	66,6 (33,3;100)	66,7 (33,3;100)	0,01	83,4 (33,3;100)	100 (66,6;100)	<0,01	0,14
ПЗ	60 (56;64)	68 (64;72)	<0,01	64 (52;72)	76 (72;88)	<0,01	<0,01
ФК	34,1 (29,4;37,1)	37,5 (33,9;41,6)	<0,01	35,1 (31,9;40,3)	38,9 (36,2;45,4)	<0,01	0,04
ПК	39,2 (33,7;46,4)	41,9 (36,8;48,3)	<0,01	43,3 (37,5;49,5)	48,4 (41,1;52,5)	<0,01	0,13

Примітки: p – рівень статистичної значущості відмінностей між показниками за критерієм Вілкоксона; p₁₋₂ – рівень статистичної значущості відмінностей показників ЯЖ після лікування в групі 1 та 2 за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця 3

Зміни показників якості життя до та після лікування пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ за опитувальником SGRQ

Показник ЯЖ, бали	Група 1, n=30			Група 2, n=30		
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
Симптоми	85,3 (77,1; 95,0)	77,2 (67,2; 84,4)	<0,01	68,2 (56,6; 86,1)	59,8 (48,5; 76,3)	<0,01
Активність	47,7 (41,8; 66,2)	40,4 (37,4; 56,2)	<0,01	38,4 (29,8; 60,2)	33,9 (26,4; 50,1)	<0,01
Вплив	42,1 (35,8; 53,6)	33,7 (29,9; 45,6)	<0,01	34,2 (23,9; 42,8)	29,7 (20,5; 34,8)	<0,01
Сума	50,9 (44,4; 65,4)	41,9 (37,1; 54,3)	<0,01	42,9 (36,3; 49,7)	36,1 (30,3; 40,3)	<0,01

Примітка. p – рівень статистичної значущості відмінностей між показниками за критерієм Вілкоксона.

Усі пацієнти з поєднанням стабільної ІХС та ХОЗЛ мали знижені показники ЯЖ за доменами фізичного та психічного компонентів. Достовірної різниці в показниках ЯЖ між групами пацієнтів до лікування не виявлено (p>0,05).

Після проведеного лікування в обох групах отримано достовірне покращення показників ЯЖ за всіма домена-

ми, що свідчить про позитивні зміни в повсякденній фізичній активності пацієнтів та покращення їх емоційного стану. Додатково проведено порівняння показників ЯЖ після лікування між пацієнтами групи 1 та 2. Встановлено, що в групі 2 зміни ЯЖ за показниками ФФ, ЗЗ, ЖА та сумарного показника фізичного компонента були достовірні більшими, ніж у групі 1. Тобто додаткове засто-

Таблиця 4

Зміни показників кардіопульмонального тесту у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ до та після лікування

Показник	Група 1, n=30			Група 2, n=30			P ₁₋₂
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p	
Дистанція ходьби, м	300 (230; 342)	337,5 (266; 385)	<0,01	316 (230; 370)	387,5 (306; 418)	<0,01	0,046
ЧСС до тесту, уд. за 1 хв	81 (80; 88)	72 (72;76)	<0,01	80 (76; 84)	72 (68; 72)	<0,01	0,25
ЧСС після тесту, уд. за 1 хв	102 (96; 108)	94 (92; 100)	<0,01	103 (96; 106)	92 (88; 96)	<0,01	0,037
SpO ₂ до тесту, %	96 (94; 97)	95,5 (94; 96)	0,68	95 (94; 97)	95,5 (94; 97)	0,07	0,76
SpO ₂ після тесту, %	90 (88; 91)	92 (90; 93)	<0,01	90 (88; 92)	92 (91; 93)	<0,01	0,046
ΔSpO ₂ , %	-6 (-7; -5)	-4 (-5; -3)	<0,01	-5 (-6; -4)	-3 (-4; -2)	<0,01	0,037
Задишка до тесту, бали за шкалою Борга	3 (2; 3)	2,5 (2; 3)	0,045	3 (2; 3)	2 (2; 3)	<0,01	0,16
Задишка після тесту, бали за шкалою Борга	6 (6; 7)	5 (5; 6)	<0,01	6,1 (1,04)	5 (5; 6)	<0,01	0,25

Примітки: p – рівень статистичної значущості відмінностей між показниками за критерієм Вілкоксона; p₁₋₂ – рівень статистичної значущості відмінностей показників ЯЖ після лікування в групі 1 та 2 за критерієм Манна-Уїтні.

сування L-аргініну сприяло покращенню сприйняття фізичної активності та загального стану здоров'я пацієнтів.

Результати оцінки ЯЖ за специфічним респіраторним опитувальником SGRQ, представлені в табл. 3, демонструють достовірне покращення показників у пацієнтів обох груп. Тобто у пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ раціональне призначення комплексного лікування покращує ЯЖ, пов'язану також з респіраторною патологією.

Результати оцінювання функціонального стану пацієнтів до та після лікування представлені в табл. 4.

Згідно з представленими даними, у пацієнтів обох груп достовірно збільшилась дистанція ходьби, зменшилась ЧСС у спокої та після навантаження, вираженість задишки до та після тесту. Рівень сатурації крові киснем у спокої достовірно не змінився, але після тесту в обох групах достовірно збільшився. Рівень десатурації достовірно зменшився після лікування у пацієнтів обох груп. Проте при порівнянні результатів тесту після лікування у пацієнтів групи 1 та 2 виявлено, що в групі

2 збільшення дистанції ходьби, зменшення ЧСС після тесту, зниження рівня десатурації достовірно відрізнялися від групи 1. Це може бути свідченням додаткового позитивного впливу L-аргініну на функціональний стан пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ХОЗЛ.

ВИСНОВКИ

1. Раціональна комплексна терапія пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень, що включає в себе небіволол, валсартан, еплеренон, ацетилсалцилову кислоту, розувастатин та комбінацію вілантеролу і умеклідініуму броміду, сприяє покращенню якості життя пацієнтів та їх функціонального стану.

2. Включення в комплекс лікування L-аргініну сприяло додатковому покращенню складових фізичного (фізичне функціонування, загальне здоров'я) та психічного (життєва активність) компонентів якості життя, а також показників кардіореспіраторного тесту (дистанція ходьби, рівень десатурації).

Відомості про авторів

Князева Олена Володимирівна – асистент, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини, ФПО, Дніпровський державний медичний університет, м. Кривий Ріг; тел.: (067) 563-07-50. *E-mail: olenkkr76@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-4272-6745

Потабашній Валерій Аркадійович – д-р мед. наук, професор, завідувач, кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини, ФПО, Дніпровський державний медичний університет, м. Кривий Ріг. *E-mail: Valeriy2011@i.ua*
ORCID: 0000-0002-0786-8158

Information about authors

Kniazieva Olena V. – professor assistant, Department of Therapy, Cardiology and Family medicine of FPE, Dnipro State Medical University, Kryvyi Rih; tel.: (067) 563-07-50. *E-mail: olenkkr76@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-4272-6745

Potabashnii Valerii A. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Therapy, Cardiology and Family medicine Department of FPE, Dnipro State Medical University, Kryvyi Rih, *E-mail: Valeriy2011@i.ua*
ORCID: 0000-0002-0786-8158

ПОСИЛАННЯ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Canepa M, Temporelli PL, Rossi A, Rossi A, Gonzini L, Nicolosi GL, et al. Prevalence and prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-HF trial. *Cardiol.* 2017;136(2):128-37. doi: 10.1159/000448166.
- Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, et al. Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease on adverse prognosis in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction – A report from the JASPER registry. *J Cardiol.* 2019;73(6):459-65. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.01.005.
- Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, Fernandez-Vivancos C, Garcia Pinilla JM, Nyolczas N, et al. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;(20):100-10. doi: 10.1002/ehf.964.
- Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, Lainscak M, Böhm M, Tavazzi L et al. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail.* 2019;7(10):823-33. doi: 10.1016/j.jchf.2019.05.009.
- Potabashnii VA, Kniazieva OV, Markova OYa. Problems of diagnosis and treatment of chronic ischaemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease according to retrospective analysis. *Med. perspekt.* 2021;26(2):72-9. doi: 10.26641/2307-0404.2021.2.234517.
- Voronkov L, Berezin AE, Zharinov OY, Ivanov YuA, Koval OA, Korkushko VO, et al. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya pry khronichnii sertsevi nedostatnosti. Rekomendatsii Vseukrainskoi asotsiatsii kardiologiv Ukrainy. *Heart Failure. Clinical Practice.* 2020;2:45-53.
- Ashcheulova TV, Gerasimchuk NN, Kompaniets KN, Honchar OV. Endothelial function in patients with COPD and cardiovascular disease (review). *Inter Collegas.* 2021;8(3):144-51. doi: 10.35339/ic.8.3.
- Tudorache E, Fira-Mladinescu O, Traila D, Marc M, Rajnoveanu RM, Tofolean DE, et al. Endothelial dysfunction: The possible link between cardiovascular comorbidities and phenomenon of inflammaging from COPD. *Med.* 2022;101(33):e30078. doi: 10.1097/MD.00000000000030078.
- Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and endothelial function. *Biomed.* 2020;8(8):277. doi: 10.3390/biomedicines8080277.
- Doutreleau S, Mettauer B, Piquard F, Rouyer O, Schaefer A, Lonsdorfer J, et al. Chronic L-arginine supplementation enhances endurance exercise tolerance in heart failure patients. *Int J Sports Med.* 2006;27(7):567-72. doi: 10.1055/s-2005-865847.
- Mykhailovska NS, Stetsiuk IO, Kulinych TO, Lisova OO. Clinical effectiveness of L-arginin supplementation in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome. *Family Med.* 2019;2(82):59-65. doi: 10.30841/2307-5112.2.2019.175134.
- Anker SD, Schroeder S, Atar D, Bax JJ, Cecconi C, Cowie MR, et al. Traditional and new composite endpoints in heart failure clinical trials: facilitating comprehensive efficacy assessments and improving trial efficiency. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):482-489. doi:10.1002/ehf.516.
- Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725.

15. Feshchenko YI, Havrysyuk VK, Dzyublyk OY, Mostovoi YM, Pertseva TO, Polyanska MO, etc. Adapted clinical settings based on the evidence of «Chronic obstructive zakhvorivannia lehen». Kyiv: National Academy of Sciences of Ukraine; 2020. 70 p.
16. Burtniak TZ, Potabasniy VA, Fesenko VI. Arterial hypertension with comorbid chronic obstructive pulmonary disease: relationship between tolerance to physical exercise and structural and functional state of the heart. *Med Perspekt.* 2019;24(4):59-68. doi: 10.26641/2307-0404.2019.4.189260.
17. Lenasi H, Novak A, Jug B. An alternative prediction equation for evaluation of six-minute walk distance in stable coronary artery disease patients. *Front Physiol.* 2022;13:844847. doi: 10.3389/fphys.2022.844847.
18. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019;13:1-10. doi: 10.1177/17539447 19870084.
19. Bozkurt B, Andrew J.S. Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J of Heart Fail.* 2021;23:352-380. doi:10.1002/ehf.2115.
20. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverzhennia Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Stable ischemic heart disease». 2021. Order No. 2857. 2021 December 27. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v_2857282-21#Text.
21. Knuuti J, Wijns, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022 Report [Internet]. GOLD; 2022. 177 p. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>.
23. Yepanchintseva OA, Borkhalenko YuA, Zharinov OJ, Todurov BM. Evaluation of quality of life in patients with stable ischemic heart disease. *Ukr J Cardiol.* 2016;2:61-69.
24. Ferrer M, Villasante C, Alonso J, So-bradillo V, Gabrielz R, Vilagut G, et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J.* 2002;19(3):405-413. doi: 10.1183/09031936.02.00213202.

Стаття надійшла до редакції 23.09.2022. – Дата першого рішення 26.09.2022. – Стаття подана до друку 31.10.2022

Аналіз причин звернення та охоплення скринінгом раку грудної залози жінок з групи внутрішньопереміщених осіб: дані та перспективи

Н.І. Понзель, П.О. Колесник, Д.С. Петьовка, Ю.Ю. Брецько, О.О. Колесник, В.М. Лазарик
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Внаслідок російського вторгнення мільйони українців були змушені залишити свої домівки. На сьогодні в Україні фіксують загострення соціальних, гуманітарних та медичних питань. Багато внутрішньо переміщених осіб (ВПО) переїхали в західні області, зокрема в Закарпатську.

Тисячі пацієнтів втратили сімейних лікарів і залишилися без постійної медичної допомоги. Основні причини, через які зараз звертаються до лікарів, – лікування та первинна допомога наявних захворювань. Скринінг та раннє виявлення онкологічних захворювань не є пріоритетними та часто недооцінюються пацієнтами. Проте в країні рак грудної залози (РГЗ) залишається найбільш поширеним захворюванням серед жінок. У жінок віком 18–24 роки РГЗ посідає третє місце у структурі захворюваності (10,8%), а віком 30–74 років становить 27,6–20,6%.

Мета дослідження: статистичний аналіз причин звернення пацієнок з групи ВПО до лікаря та оцінювання частоти скерувань на скринінг РГЗ.

Матеріали та методи. З квітня до листопада було зареєстровано 2500 звернень ВПО у клініку «InterFamily» (м. Ужгород). Причини звернення, діагнози та медичні дії лікаря кодувалися за допомогою кодів з таблиці «ICPC-2» у програмі Excel, на основі якої проводилось це дослідження.

Під час проведення дослідження застосовували метод аналітично-описової статистики.

Результати. Із 657 випадків звернень жінок з групи ВПО виявлено, що жінок віком 18–39 років було 29,8%, віком 40–74 років – 65%, віком понад 75 років – 5,2%. Географія пацієнтів охоплювала майже всі регіони країни, постраждали від прямого вторгнення. Найбільше пацієнок було з Донецької, Луганської, а також Харківської, Запорізької та Київської областей. Серед причин звернень найчастіше фіксували захворювання органів дихання (23,8%), на серцево-судинні захворювання (22,0%), захворювання опорно-рухового апарату (9,5%), захворювання шкіри, органів травлення та ендокринні захворювання (6,7%, 6,9% і 6,1% відповідно).

Тільки 4,5% усіх жінок з групи ВПО віком 40–74 років, що зверталися у волонтерську клініку, пройшли скринінг РГЗ, а 0,5% жінок віком 40–74 років, які зверталися по медичну допомогу, не пов'язану із захворюваннями жіночих статевих органів чи профілактичною метою, отримали направлення від сімейного лікаря на проведення скринінгу РГЗ.

Висновки. Скринінг РГЗ пройшли тільки 4,5% жінок, що свідчить про низьку стурбованість лікарів та, ймовірно, недостатню обізнаність жінок щодо виявлення цього захворювання. Запропоновано проект дослідження рівня мотивації пацієнок ВПО і сімейних лікарів щодо скринінгу РГЗ.

Ключові слова: сімейна медицина, рак грудної залози, скринінг, внутрішньо переміщені особи.

Analysis of reasons for referral and coverage of breast cancer screening of women who are internally displaced persons: data and perspectives

N. O. Ponzel, P. O. Kolesnyk, D. S. Petovka, Yu. Yu. Bretsko, O. O. Kolesnyk, V. M. Lazaryk

Millions of Ukrainian citizens were forced to leave their homes after the Russian invasion in Ukraine. Today the activation of social, humanitarian and medical problems is determined in Ukraine. A lot of internally displaced persons (IDPs) moved to the western regions, in particular, in Transcarpathia

Thousands of patients lost their family doctors and lost the permanent medical care. The main reasons for the doctor's consultations are the treatment and primary care of the existing diseases. Screening and the early detection of cancer is not a priority and are ignored by the patients often.

However, breast cancer (BC) remains the most common disease among female population in the country. In women 18–24 years old BC is in the third place in the disease structure (10.8%), in persons 30–74 years old its rate is 27.6–20.6 %.

The objective: to perform the statistical analysis of the reasons for the referral to the doctor of the IDPs and to evaluate the frequency of the referrals for BC screening.

Materials and methods. 2500 visits of IDPs to the doctors were registered in the clinic "InterFamily" (Uzhhorod). The reasons for the visits, diagnosis, medical management were coded with cods from the table "ICPC-2" in Excel program on the basis of which the research was conducted.

Results. 657 women who are IDPs visited the doctor, 29.8% of them were 18–39 years old, 65% – 40–74 years old, 5.2% – over 75 years old. The patients were from all the regions of Ukraine that were affected by war direct invasion. The largest number of

patients were from Donetsk, Luhansk regions, as well from Kharkiv, Zaporizhzhia and Kyiv regions. The most often reasons for the doctor's visits were recorded respiratory diseases (23.8%), cardiovascular diseases (22.0%), diseases of the musculoskeletal system (9.5%), skin pathology, digestive organs and endocrine diseases (6.7%, 6.9% and 6.1%, respectively).

Only 4.5% of all women 40–74 years old who were IDPs visited the volunteer clinic for BC screening, 0.5% of women 40–74 years old who were consulted for medical care not connected with female reproductive organs, or who visited clinic for prevention care, were referral for BC screening by a family doctor.

Conclusions. BC screening had only 4.5% of women that indicate the low level of doctor's concern and, probably, insufficient knowledge of women for diagnosis of this disease. A research project to study the motivation for BC screening of patients who are IDPs and the family doctors is proposed.

Keywords: family medicine, breast cancer, screening, internally displaced persons.

З початку повномасштабного вторгнення Росії в Україну сотні тисяч людей були змушені покинути свої домівки та шукати прихисток у західних регіонах країни [1]. Крім гуманітарної та соціальної кризи в країні настала медична [2]. Тривалий стрес, зниження соціального, фінансового та ментального благополуччя спричинило погіршення здоров'я населення, збільшило кількість звернень по медичну допомогу та призвело до росту захворювань в термінальних стадіях [3, 4].

За даними інституту психології імені Г.С. Костюка, стан здоров'я за час війни погіршився або істотно погіршився у 58,8% досліджуваних українців [5]. Крім цього, в умовах війни, коли тисячі жінок втратили доступ до своїх сімейних лікарів та залишилися без постійного медичного нагляду, а основні причини з якими звертаються по медичну допомогу зараз – лікування та первинна допомога за наявних захворювань, проведення скринінгу та раннє виявлення онкологічних захворювань не є пріоритетним та часто недооцінюються пацієнтками [6, 7].

Попри це, в країні рак грудної залози (РГЗ) залишається найбільш поширеним захворюванням серед жінок. У жінок віком 18–24 роки РГЗ посідає третє місце у структурі захворюваності українок (10,8%), а з 30 до 74 років він стало лідирує (27,6–20,6%) [8, 9]. Важливим є раннє виявлення найчастіших захворювань, що мають підлягати скринінгу, зокрема, РГЗ, що відіграє важливу роль у зниженні захворюваності та смертності [10, 11].

З початку війни в Закарпатську область потік внутрішньо переміщених осіб (ВПО) був одним з найбільших [12]. З ініціативи волонтерської команди сімейних лікарів, студентів-медиків, викладачів кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги було організовано цілодобове первинне медичне обслуговування у режимі 24/7 на прикордонних пунктах, вокзалах та притулках для біженців в Ужгороді та Чопі. Незабаром ініціатива переросла в декілька локацій волонтерського медичного центру з допомоги переселенцям та повноцінну волонтерську міжнародну клініку сімейної медицини «InterFamily», де на сьогодні можна отримати повний спектр допомоги від сімейного лікаря, а також консультації вузьких спеціалістів – дерматолога, психолога, ендокринолога, невролога, кардіолога, ЛОРа, ревматолога, лікаря УЗД тощо. Лікарі клініки фіксують причини звернення, діагнози та медичні дії за допомогою кодів із таблиці «ICPC-2».

Мета дослідження: проведення статистичного аналізу найчастіших причин звернення пацієнток із групи ВПО, оцінювання частоти направлень на скринінг РГЗ жінок із групи ВПО.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З початку квітня до кінця листопада 2022 року було зареєстровано 2500 звернень ВПО у клініку «InterFamily». Причини звернення, діагнози та медичні дії лікаря кодувалися за допомогою кодів з таблиці «ICPC-2» у програмі Excel, на основі якої проводилось це дослідження [13].

Під час виконання дослідження було використано метод аналітично-описової статистики [14–16].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За період роботи волонтерської клініки (квітень–листопад 2022 р.) було зареєстровано 2500 звернень ВПО. Після проведення статистичного аналізу було виділено 657 випадків звернень жінок із групи ВПО по медичну допомогу.

За даними табл. 1, розподіл жінок за віком був наступним:

- 18–39 років – 29,8%,
- 40–74 років – 65%,
- понад 75 років – 5,2% жінок.

Таблиця 1

Вікова структура обстеженого населення, n=667

Вік жінок (роки)	Кількість (%)
18–39	30
40–74	65
75 і більше	5

На рис. 1 представлено географію проживання ВПО. Згідно з нашим аналізом, ВПО приїжджали майже з усіх областей, що постраждали від прямого вторгнення агресора. Найбільше було пацієнток із Донецької, Луганської та Харківської областей, менше в структурі звернень посідали Запорізька, Київська, Житомирська та інші області.

Серед причин звернення найчастішими були респіраторні захворювання (23,8% випадків), що можна пояснити умовами проживання пацієнток, серцево-судинні захворювання – 22,0% звернень, майже з однаковою частотою зустрічалися звернення із загальними скаргами та опорно-руховими захворюваннями (9,0% та 9,5% відповідно), трохи менше – хвороби шкіри, травної системи та ендокринні захворювання (6,7%, 6,9% та 6,1% відповідно). Звернення з приводу захворювань жіночих статевих органів становили 4,9%. Найменшу кількість звернень зафіксовано з приводу захворювань вуха (2,9%), очей (1,7%) та психічних захворювань (1,7%).

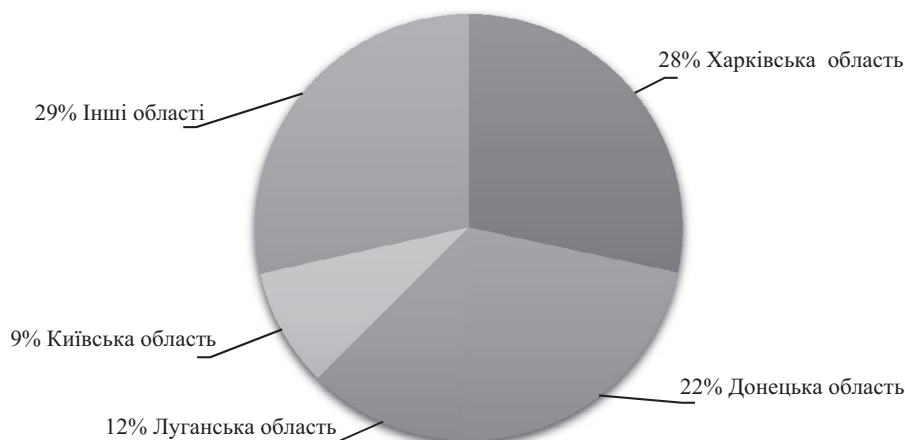


Рис. 1. Регіони, в яких проживали ВПО, що зверталися до клініки

Слід зазначити, що 9,8% пацієнток зверталися з приводу кількох захворювань одночасно, а у 6,3% пацієнток в процесі консультації з лікарем не співпадала причина звернення та код захворювання (рис. 2).

Було виявлено, що за період спостереження тільки 4,5% всіх жінок із групи ВПО віком 40–74 років, що зверталися у волонтерську клініку, пройшли скринінг РГЗ. Серед усіх жінок лише 26,3% звернулися саме з профілактичною метою до лікаря, інші 73,6% жінок звернулися по медичну допомогу з приводу інших захворювань жіночих статевих органів, направлення до проведення скринінгу РГЗ було ініційоване лікарем. Лише 0,5% жінок віком 40–74 років, що зверталися по медичну допомогу, не пов'язану із захворюваннями жіночих статевих органів чи профілактичною метою, отримали направлення на проведення скринінгу РГЗ від сімейного лікаря.

Відомо, що РГЗ залишається найбільш поширеним онкологічним захворюванням серед жінок в Україні та становить 22,2 на 100 тис. населення за даними 2021

року [7, 18]. Зважаючи на той факт, що пріоритетним для населення сьогодні є інша патологія, з якою вони зверталися до сімейного лікаря та вузьких спеціалістів, а також через недостатню ознайомленість жінок з приводу скринінгу РГЗ, нами було проведено аналіз направлень на мамографію жінок, які зверталися до сімейного лікаря, з метою виявлення настороженості сімейних лікарів щодо скринінгу даної патології.

Враховуючи тривале перебування ВПО з початку війни на території Закарпатської області, зокрема в Ужгороді, спостерігається прихильність значної їх частини до обслуговування у клініці «InterFamily», про що свідчать неодноразові повторні звернення до сімейних лікарів клініки. Слушно, що виникає питання, чи виконується одна з основних компетенцій сімейних лікарів (крім вирішення нагальних клінічних питань пацієнтів), а саме – скринінг найчастіших захворювань в амбулаторній практиці [18, 19]. Ми поставили собі завдання оцінити частоту скринінгу актуальної нозології – РГЗ.

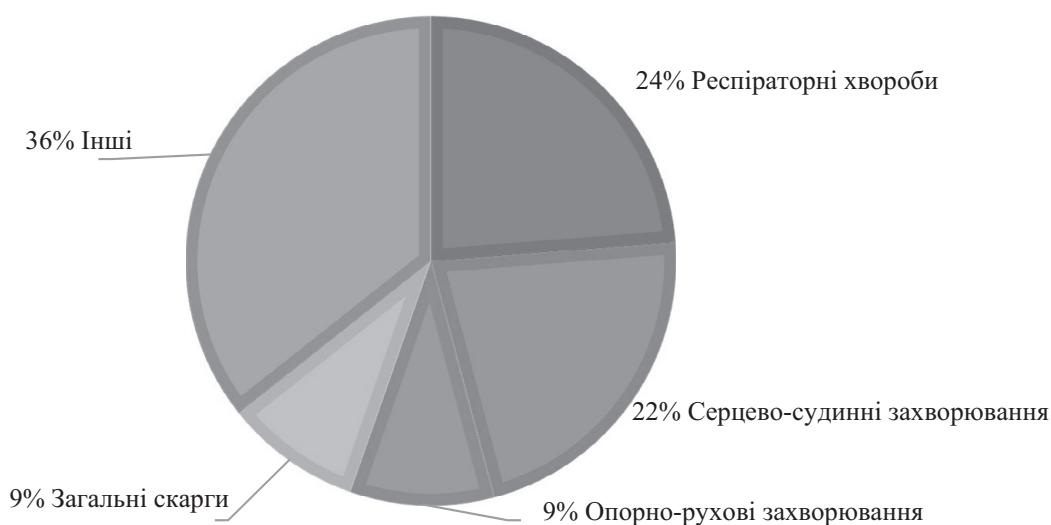


Рис. 2. Структура причин звернень по медичну допомогу

Аналізуючи статистичні дані, які ми отримали в результаті обробки внутрішньої бази даних волонтерської медичної клініки, слід відзначити, що пацієнтки з групи ВПО найчастіше зверталися з приводу патології з боку дихальної, серцево-судинної системи, опорно-рухової та травної систем і шкіри.

Охоплення скринінгом РГЗ жінок із групи ВПО виявилось дуже низьким, враховуючи, що вони перебували під спостереженням вже близько 10 міс. Це можна пояснити тим, що пацієнтки недостатньо ознайомлені з методами доказового скринінгу РГЗ, а лікарі більше уваги приділяють менеджменту нагальної для пацієнток патології та не були сфокусовані на проведенні скринінгу.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним для вирішення описаної проблеми є планування подальших досліджень у напрямку посилення мотивації і обізнаності пацієнток до скринінгу та пошук способів для спонукання сімейних лікарів до проведення скринінгу. Проведений нами аналіз став основою для проекту «U-screen» («Ukrainian screening», «Український скринінг») щодо оцінювання подальших досліджень у плані визначення мотивації

пацієнток із групи ВПО до проведення скринінгу найчастіших захворювань, зокрема РГЗ.

У рамках проекту буде визначитися рівень готовності жінок із групи ВПО до скринінгу РГЗ. Також заплановане оцінювання зміни рівня обізнаності та занепокоєності жінок із групи ВПО до проведення науково-обґрунтованого скринінгу РГЗ під впливом розробленого працівниками кафедри сімейної медицини і амбулаторної допомоги медичного факультету № 2 ДВНЗ «Ужгородський національний університет» веб-ресурсу «Радника доказового скринінгу» [20–22]. Заключним етапом дослідження буде визначення кількості проведених скринінгових обстежень жінками з групи ВПО внаслідок використання веб-ресурсу «Радника доказового скринінгу» [23–25].

ВИСНОВКИ

Скринінг раку грудної залози (РГЗ) пройшли тільки 4,5% жінок ВПО, що свідчить про низьку стурбованість лікарів та, ймовірно, недостатню обізнаність жінок щодо виявлення цього захворювання.

Авторами статті запропоновано проект дослідження рівня мотивації пацієнток ВПО і сімейних лікарів щодо скринінгу РГЗ.

Відомості про авторів

Понзель Наталія Іванівна – асистент, кафедра сімейної медицини та амбулаторної допомоги, медичний факультет № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород. *E-mail: natalia.ponzel@uzhnu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-9600-1811

Колесник Павло Олександрович – канд. мед. наук, завідувач, кафедра сімейної медицини та амбулаторної допомоги, медичний факультет № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород. *E-mail: dr.kolesnyk@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7625-7142

Петювка Даниела Сергіївна – студентка, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», волонтерка, клініка «InterFamily», м. Ужгород. *E-mail: mf.petovka.daniela@student.uzhnu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-6089-1648

Брецко Юрій Юрійович – студент, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», волонтер, клініка «InterFamily», м. Ужгород. *E-mail: mf.bretsko.yurii@student.uzhnu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-0059-3569

Колесник Олександра Олегівна – аспірантка, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород. *E-mail: oleksandra.kolesnyk@uzhnu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-1331-4151

Лазарик Владислав Миколайович – інтерн, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», волонтер, клініка «InterFamily», м. Ужгород. *E-mail: doctor.uzhgorod@gmail.com, E-mail: lazaryk29@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8216-919X

Information about authors

Ponzel Nataliia I. – MD, Assistant of Professor, Department of Family Medicine and Outpatient Care, Medical Faculty N 2, Uzhhorod National University, Uzhhorod. *E-mail: natalia.ponzel@uzhnu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-9600-1811

Kolesnyk Pavlo O. – MD, PhD, Head of the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Medical Faculty N 2, Uzhhorod National University, Uzhhorod. *E-mail: dr.kolesnyk@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7625-7142

Petovka Daniela S. – Student, Medical Faculty, Uzhhorod National University, volunteer, Clinic «InterFamily», Uzhhorod. *E-mail: mf.petovka.daniela@student.uzhnu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-6089-1648

Bretsko Yurii Yu. – Student, Medical Faculty, Uzhhorod National University, volunteer, Clinic «InterFamily», Uzhhorod. *E-mail: mf.bretsko.yurii@student.uzhnu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-0059-3569

Kolesnyk Oleksandra O. – MD, PhD-student, Uzhhorod National University, Uzhhorod. *E-mail: oleksandra.kolesnyk@uzhnu.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-1331-4151

Lazaryk Vladyslav M. – Clinical Resident, Uzhhorod National University, volunteer, Clinic «InterFamily», Uzhhorod. *E-mail: doctor.uzhgorod@gmail.com, E-mail: lazaryk29@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-8216-919X

ПОСИЛАННЯ

1. Libanova E, Poznyak O, Tsymbal O. Scale and consequences of forced migration of the population of Ukraine as a result of armed aggression of the Russian Federation. *Demography Soc Econom.* 2022;48(2):3757. doi: 10.15407/dse2022.02.037.
2. Cojocar E, Cojocar C, Cojocar E, Oancea CI. Health Risks During Ukrainian Humanitarian Crisis. *Risk Manag Healthc Policy.* 2022;15:1775-81. doi: 10.2147/RMHP.S375021.
3. Dzhus M, Golovach I. Impact of Ukrainian-Russian war on healthcare and humanitarian crisis. *Disaster Med Public Health Prep.* 2022;1-9. doi: 10.1017/dmp.2022.265.
4. Khanyk N, Hromovyy B, Levytska O, Agh T, Wettermark B, Kardas P. The impact of the war on maintenance of long-term therapies in Ukraine. *Front Pharmacol.* 2022;13:1024046. doi: 10.3389/fphar.2022.1024046.
5. Kokun O. All-Ukrainian experience "Your vitality in the minds of the war." Kiev: Institute of Psychology named after G.S. Kostyuk of the National Academy of Educational Sciences of Ukraine; 2022. 47 p.
6. Al-Ibraheem A, Abdulkadir AS, Mohamedkhair A, Mikhail-Lette M, Al-Qudah M, Paez D, et al. Cancer diagnosis in areas of conflict. *Front Oncol.* 2022;12:1087476. doi: 10.3389/fonc.2022.1087476.
7. Wren SM, Wild H. Armed Conflicts Destroy Civilian Health Systems: Cancer Screening in Ukraine the Newest Casualty of World Conflict. *World J Surg.* 2022;46(10):2487-2488. doi: 10.1007/s00268-022-06700-z.
8. Fedorenko ZP, Sumkina OV. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 23. Kiev; 2022. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm.
9. Pryszczynuk AY, Bazyka DA, Romanenko AY, Fedorenko ZP, Fuzik MM, Gudzenko NA, et al. Epidemiology of breast cancer in Ukraine with consideration of the factors of the Chernobyl accident. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2019.;24:150-168. English, Ukrainian. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-150-168.
10. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Screening in the first visit. Clinical setting, based on evidence. Kyiv: Shupyk NUH; 2018. 454 p.
11. Matyukha LF, Lishishchina OM, Babynets LS, Kolesnik PO. that in. Screening for PMSD. Clinical setting based on evidence. Brovari: ANF TOV Group; 2018. 496 p.
12. Ministry of Development of Communities and Territories of Ukraine. The Transcarpathian region received the largest number of migrants - over 380 thousand. error [Internet]. 2022. Available from: <https://www.minregion.gov.ua/press/news/zakarpatska-oblast-pryhystyla-chy-ne-najbilshu-kilkist-pereselencziv-ponad-380-tys-osib/>.
13. Medical on the right. Classification of medical aid ICPC-2-E: how to greet doctors in the first place [Internet]. Medical on the right. Available from: <https://medplatforma.com.ua/article/1218-mjn-arodna-klasifikatsiya-pervinnno-medichno-dopomogi-v-praktits-ukrainskih-lkarv>.
14. Stefan SV. Statistical methods of research: texts of lectures for students at the Institute of Journalism. 2011. 40 p. Available from: <http://journalib.univ.kiev.ua/navch/StatMetodyDoslid.pdf>.
15. Bakhrushin VC. Methods of data analysis: Navch. posib. Zaporozhye: KPU; 2011. 268 p.
16. Kolomiets RO. Statistical methods and processing of information [Internet]. 2020. Available at: <https://learn.ztu.edu.ua/pluginfile.php>.
17. Zupunski L, Yaumenenka A, Ryzhov A, Veyalkin I, Drozdovitch V, Masiuk S, et al. Breast cancer incidence in the regions of Belarus and Ukraine most contaminated by the Chernobyl accident: 1978 to 2016. *Int J Cancer.* 2021;148(8):1839-49. doi: 10.1002/ijc.33346.
18. Verkhovna Rada of Ukraine. About the first medical help in ambushes of family medicine [Internet]. 2017. Draft Law of Ukraine No. 6634; 2017 Hearts 22. Available at: <https://ips.ligazakon.net/document/JH54A00A?an=3>.
19. Sicsic J, Franc C. General practitioners' preferences towards incentive measures linked with cancer screening. *Sante Publique.* 2019;S2(HS2):33-41. doi: 10.3917/spub.197.0033.
20. Shushman IV, Kolesnik PO. Internet program "Radnik of Evidence-Based Prevention and Screening" as a tool for advancing the recognition and acceptance of patients to evidence-based screening. Pilot study project. Health benefits of clinical and experimental medicine. 2020;(2):202-5. doi: 10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11344.
21. Shushman IV, Kolesnik PO. Interactive training and an electronic web resource as a method for improving the knowledge of family doctors and seeking evidence-based recommendations for screening for cardiovascular diseases in clinical practice. *Family Medicine.* 2021;97-98(5-6):21-5.
22. Kolesnyk P, Frese T, Vinker S, Shushman I, Zharkova A, Messaadi N, Kolesnyk A, Bayen S. Steps towards implementing evidence-based screening in family medicine in Ukraine: SWOT-analysis of an approach of multidimensional empowerment. *BMC Fam Pract.* 2021;22(1):20. doi: 10.1186/s12875-021-01367-2.
23. Shushman IV, Kolesnik PO. Can the web resource increase patient awareness and commitment to evidence-based screening? Pilot study project. *Modern Scie Res.* 2019;13(2):52-7.
24. Shushman IV, Kolesnik PO. Can the web resource increase patient awareness and commitment to evidence-based screening? Pilot study project. *Modern Science Res.* 2019;13(2):52-7.
25. Shushman I, Kolesnyk A, Kolesnyk P, Kuodza G, Mykyta I, Bayen S, Frese T. Validation of a modified questionnaire to assess Ukrainian Family Physicians' readiness to implement the evidence-based screening recommendations into their clinical practice, using a mixed method study. *BMC Prim Care.* 2022;23(1):225. doi: 10.1186/s12875-022-01818-4.
26. Shoib S, Zharkova A, Pal A, Jain N, Saleem SM, Kolesnyk P. Refugees and Mental health crisis in Ukraine. *Asian J Psychiatr.* 2022;74:103169. doi: 10.1016/j.ajp.2022.103169.

Стаття надійшла до редакції 28.11.2022. – Дата першого рішення 05.12.2022. – Стаття подана до друку 27.12.2022

Клітинні та гуморальні порушення імунної системи при остеоартрозі на тлі коморбідності з екзокринною недостатністю підшлункової залози

I.M. Галабіцька, Л.С. Бабінець

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Мета дослідження: вивчення зміни імунологічних показників у хворих на первинний остеоартроз (ОА) за умов коморбідності із захворюваннями травного тракту (ТТ), що супроводжуються екзокринною недостатністю підшлункової залози (ЕкНПЗ).

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 304 пацієнти з первинним ОА у коморбідності із захворюваннями ТТ, що супроводжуються ЕкНПЗ поза загостренням. У групу порівняння включено 30 практично здорових осіб. Хворих на первинний ОА, співставних за віком, статтю та перебігом первинного ОА, було розподілено на 5 груп за типом коморбідної патології органів ТТ, що супроводжуються ЕкНПЗ: 1-а група (n=62) – пацієнти з первинним ОА без коморбідної патології органів ТТ, 2-а група (n=59) – пацієнти з первинним ОА у коморбідності з хронічним панкреатитом (ХП), 3-я група (n=60) – пацієнти з первинним ОА у коморбідності з хронічним некаменевим холециститом і функціональними захворюваннями жовчного міхура та жовчовидільної системи, 4-а група (n=61) – пацієнти з первинним ОА та хронічним гастродуоденітом, 5-а група (n=61) – пацієнти з первинним ОА та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2).

Результати. Аналіз імунологічних показників у пацієнтів з первинним ОА засвідчив статистично достовірні зміни досліджуваних показників у всіх групах порівняно з групою контролю ($p < 0,001$), що свідчить про імунологічні порушення у досліджуваних пацієнтів.

Виявлено статистично достовірне підвищення рівня Т-лімфоцитів у всіх досліджуваних групах порівняно з групою контролю ($p < 0,001$), що свідчить про активацію Т-клітинної ланки імунітету у пацієнтів з первинним ОА.

Зафіксовано наявність обтяжувального впливу супутніх гастроентерологічних захворювань при первинному ОА на формування імунодефіциту.

Висновки. Встановлено статистично достовірно вищий рівень аутоімунних порушень у пацієнтів з первинним остеоартрозом (ОА) за умов коморбідності з гастроентерологічними захворюваннями, що супроводжуються екзокринною недостатністю підшлункової залози. Доведено, що на поглиблення та прогресування аутоімунних порушень при первинному ОА впливає коморбідність патології органів травного тракту.

Ключові слова: первинний остеоартроз, клітинна і гуморальна ланки імунної системи, екзокринна недостатність підшлункової залози, коморбідні захворювання.

Cellular and humoral disorders of the immune system at osteoarthritis with comorbidity of exocrine pancreatic insufficiency

I.M. Halabitska, L.S. Babinets

The objective: to study the change in immunological parameters in patients with primary osteoarthritis (OA) under conditions of comorbidity with the digestive tract (DT) diseases, accompanied by exocrine pancreatic insufficiency (EPI).

Materials and methods. The study included 304 patients with primary OA in comorbidity with DT diseases, accompanied by EPI out of exacerbation. The comparison group included 30 almost healthy persons. The patients with primary OA were comparable by age, gender and course of primary OA and were divided into 5 groups by type of comorbid pathology of DT organs, accompanied by EPI: the 1st group (n=62) – patients with primary OA without comorbid pathology, the 2nd group (n=59) – patients with primary OA in comorbidity with chronic pancreatitis (CP), the 3rd group (n=60) – patients with primary OA in comorbidity with chronic non-calculous cholecystitis and functional diseases of gallbladder and biliary system, the 4th group (n=61) – patients with primary OA and chronic gastroduodenitis, the 5th group (n=61) – patients with primary OA and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Results. The analysis of immunological parameters in patients with primary OA indicated on the statistically significant changes in the studied indicators in all groups compared to the control group ($p < 0.001$), which specifies immunological disorders in the patients.

A statistically significant increase in the level of T-lymphocytes in all studied groups was revealed compared to the control group ($p < 0.001$), which indicates the activation of the T-cell link in immunity in patients with primary OA.

The presence of negative effects of comorbid gastroenterological diseases in primary OA on the formation of immunodeficiency was determined.

Conclusions. A statistically higher level of autoimmune disorders in patients with primary osteoarthritis (OA) has been established under conditions of comorbidity with gastroenterological diseases, accompanied by exocrine pancreatic insufficiency. It is proved that the deepening and progression of autoimmune disorders in primary OA is affected by the comorbidity of the digestive tract pathology.

Keywords: primary osteoarthritis, cellular and humoral units of the immune system, exocrine pancreatic insufficiency, comorbid diseases.

Імунодефіцит є типовим базовим патогенетичним синдромом у формуванні практично усіх хронічних захворювань, особливо тих, що перебігають на тлі і внаслідок порушення метаболізму і структури сполучної тканини, до яких належить остеоартроз (ОА).

ОА – хронічне прогресуюче дегенеративне захворювання суглобів, що характеризується деградацією суглобового хряща з наступними змінами в субхондральній кістці та розвитком крайових остеофітів, що призводить до втрати хряща і супутнього ураження інших компонентів суглоба [1–7].

Значну роль у розвитку ОА відіграють імунологічні порушення. Руйнування протеогліканів хряща супроводжується розвитком імунних реакцій клітинного та гуморального типу [8–11]. Сенсibiлізація продуктами розпаду Т- та В-лімфоцитів проявляється підвищеним виробленням лімфокінів та утворенням імунних комплексів, а також, можливо, утворенням аутоантитіл до хрящової тканини, тканини синовіальної оболонки. Це призводить до прогресивного фіброзу синовіальної оболонки, патологічної зміни синовіальної рідини, порушення живлення хряща. Секреція неповноцінної синовіальної рідини підтримує прогресування дегенеративних змін у суглобовому хрящі [12–17].

Важливу роль у розвитку катаболічних процесів у хрящі при ОА відіграють «прозапальні» цитокіни, особливо інтерлейкін І (ІЛ-І) і туморнекротизуючий фактор-α (ТНФ-α), які активізують ферменти протеолітичного пошкодженні хрящової тканини. ОА розвивається за умови перевищення катаболізму хрящової тканини над її синтезом. Вважають, що колагенолітичні ферменти (металопротеїназа-1, 8, 13) сприяють деструкції хряща [18–23].

Порушення структури та функції сполучної тканини відбувається в організмі системно, зокрема і в паренхімі печінки та підшлункової залози (ПЗ), що зі свого боку призводить до недостатності травлення, одним з важливих факторів якого є екзокринна недостатність ПЗ (ЕкНПЗ). ЕкНПЗ виникає на тлі різних захворювань травного тракту (ТТ), які часто перебігають у поєднанні з ОА. Часто виявляють коморбідність первинного ОА і ЕкНПЗ. Це поєднання ускладнює вибір лікувальної тактики таких пацієнтів, адже має взаємообтяжувальний вплив на прогресування перебігу обох коморбідних патологій [23–26].

Мета дослідження – аналіз зміни імунологічних показників у пацієнтів з первинним ОА за умов коморбідності із захворюваннями ТТ, що супроводжуються екзокринною недостатністю ПЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 304 пацієнти з первинним ОА у коморбідності із захворюваннями ТТ, що супроводжуються ЕкНПЗ поза загостренням. До групи порівняння увійшли 30 практично здорових осіб, які не мали клінікоanamnestичних та інструментальних ознак захворювань ТТ і суглобів.

Критерії виключення з дослідження:

- онкологічні захворювання,
- гострі та загострення хронічних патологій життєво важливих органів,

- цукровий діабет (ЦД) 1-го типу,
- активні виразки шлунка та 12-палої кишки,
- вірусний гепатит та цироз печінки,
- хвороба Крона,
- неспецифічний виразковий коліт,
- муковісцидоз.

Матеріали клінічного дослідження розглянуто на засіданні комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Робота проведена відповідно до Кодексу етики Гельсінської декларації. Усі пацієнти підписали інформативну згоду про участь у дослідженні.

Діагноз ОА встановлювали на підставі діагностичних критеріїв Міжнародної асоціації дослідження ОА (Osteoarthritis Research Society International – OARSI, 2019), Американської асоціації ревматологів (ACR, 2020) та Європейської асоціації ревматологів (European League Against Rheumatism, EULAR, 2022) [10–12]. Дослідження суглобів включало огляд, пальпацію, об'єктивну оцінку болю у спокої та при рухах за ВАШ та індексом WOMAC. Рентгенологічне обстеження виконували за допомогою рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіак-02 та РУМ-20-2П2. Рентгенологічні стадії ОА оцінювали за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrens.

Верифікацію діагнозу ХП проводили відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (за загальноприйнятою в Україні класифікацією, запропонованою Науково-дослідним Інститутом НАМН України, яка відповідає Марсельсько-Кембриджській класифікації, згідно із «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на хронічний панкреатит», затвердженом Наказом МОЗ України від 10.09.2014 № 638).

Діагнози хронічного некаменевого холециститу, функціональних захворювань жовчного міхура та жовчовидільної системи, хронічного гастродуоденіту верифікували за Наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» із змінами, внесеними згідно з Наказами МОЗ № 943 від 31.10.2013 р., № 613 від 03.09.2014 р.

Діагноз ЦД2 верифікували за Наказом МОЗ України від № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів із стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу».

Клітинну ланку імунітету досліджували за допомогою проточної цитофлуориметрії. Рівень імуноглобулінів у сироватці крові визначали імуноферментним методом.

Усіх пацієнтів з первинним ОА, співставних за віком, статтю та перебігом первинного ОА, було розподілено на 5 груп за типом коморбідної патології органів ТТ, що супроводжуються ЕкНПЗ:

- 1-а група (n=62) – пацієнти з первинним ОА без коморбідної патології органів ТТ,
- 2-а група (n=59) – пацієнти з первинним ОА у коморбідності з хронічним панкреатитом (ХП),
- 3-я група (n=60) – пацієнти з первинним ОА у коморбідності з хронічним некаменевим холе-

циститом і функціональними захворюваннями жовчного міхура та жовчовидільної системи,

- 4-а група (n=61) – пацієнти з первинним ОА та хронічним гастродуоденітом,
- 5-а група (n=61) – пацієнти з первинним ОА та ЦД 2-го типу (ЦД2).

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли за допомогою критерію Shapiro–Wilk. Для опису даних використовували середнє арифметичне значення і стандартну похибку ($M \pm m$). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) менше 0,05. Наявність і вірогідність розходжень між вибірковими середніми величинами незалежних вибірок оцінювали за допомогою One-way ANOVA з подальшим post-hoc Tukey HSD (Honestly Significant Difference) тестом. Застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2016» (Microsoft) та комп'ютерних програм для статистичного аналізу та оброблення даних «STATISTICA® 8.0» (StatSoft Inc., США) та IBM® SPSS® Statistics Version 16.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу імунологічних показників у пацієнтів з первинним ОА було виявлено статистично достовірні зміни досліджуваних показників у всіх групах порівняно з групою контролю ($p < 0,001$), що свідчить про імунологічні порушення у досліджуваних пацієнтів (табл. 1, 2).

Виявлено статистично достовірне підвищення рівня Т-лімфоцитів у всіх досліджуваних групах порівняно з групою контролю ($p < 0,001$), що свідчить про активацію Т-клітинної ланки імунітету у пацієнтів з первинним ОА. Статистично достовірно найнижчий рівень Т-лімфоцитів порівняно з іншими досліджуваними групами було виявлено у 1-й групі пацієнтів з первинним ОА без супутньої патології органів ТТ, що супроводжуються ЕкНПЗ ($p < 0,05$). Це свідчить про обтяжувальний вплив гастроентерологічних захворювань на перебіг імунопатологічних реакцій при первинному ОА, проте рівень Т-лімфоцитів був на 29,54% вищим порівняно з групою контролю. У 5-й групі рівень Т-лімфоцитів був на 38,60% вищим порівняно з таким у групі контролю, у 4-й групі – на 31,61%, у 3-й групі – на 33,86%, у 2-й групі – на 36,13% відповідно.

Під час проведення post hoc аналізу було виявлено наступний рейтинг коморбідної гастроентерологічної патології, що супроводжується ЕкНПЗ при первинному ОА за рівнем Т-лімфоцитів, починаючи з найвищого: ЦД2 > ХП > хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчовидільної системи > хронічний гастродуоденіт ($p < 0,05$).

Також було виявлено статистично достовірне підвищення рівня Т-хелперів у всіх досліджуваних групах проти групи контролю ($p < 0,001$), що свідчить про аутоактивацію Т-хелперної ланки імунної відповіді у пацієнтів з первинним ОА. У 1-й групі пацієнтів з первинним ОА без коморбідної патології органів ТТ, що супроводжується ЕкНПЗ, було виявлено статистично

достовірно найнижчий рівень Т-хелперів порівняно з іншими групами з коморбідністю ОА та захворювань ТТ, що супроводжуються ЕкНПЗ ($p < 0,05$). Це свідчить про обтяжувальний вплив супутньої гастроентерологічної патології при первинному ОА на рівень аутоактивації Т-хелперів, проте рівень даного показника був на 61,59% вищим порівняно з таким у групі контролю.

У 5-й групі рівень Т-хелперів був на 72,41% вищим порівняно з таким у групі контролю, у 4-й групі – на 62,88%, у 3-й групі – на 66,12%, у 2-й групі – на 69,32% відповідно ($p < 0,05$). При проведенні post hoc аналізу було виявлено наступний рейтинг гастроентерологічної патології, що супроводжується ЕкНПЗ, при первинному ОА за рівнем аутоактивації Т-хелперів, починаючи з найвищого: ЦД2 > ХП > хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчовидільної системи > хронічний гастродуоденіт ($p < 0,05$).

Аналізуючи рівень Т-кілерів, було виявлено зниження рівня цього показника в усіх досліджуваних групах ($p < 0,001$), що свідчить про патологічну реакцію імунної системи у пацієнтів з первинним ОА. Також було зафіксовано статистично достовірно найвищий рівень Т-кілерів порівняно з іншими досліджуваними групами у пацієнтів 1-ї групи з коморбідністю первинного ОА та захворювань ТТ, що супроводжуються ЕкНПЗ ($p < 0,05$). Це свідчить про обтяжувальний вплив супутньої гастроентерологічної патології при первинному ОА на поглиблення патологічних реакцій імунної системи, проте рівень Т-кілерів був на 10,73% нижчим порівняно з групою контролю. У 5-й групі рівень Т-кілерів був нижчим на 23,29%, у 4-й групі – на 14,51%, у 3-й групі – на 18,69%, у 2-й групі – на 21,00% відповідно.

Проведений post hoc аналіз виявив наступний рейтинг коморбідної гастроентерологічної патології, що супроводжується ЕкНПЗ, при первинному ОА за рівнем Т-кілерів, починаючи з найнижчого: ЦД2 > ХП > хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчовидільної системи > хронічний гастродуоденіт ($p < 0,05$).

Виявлено статистично достовірно вищий рівень імунореактивного індексу (ІРІ) у пацієнтів усіх досліджуваних груп проти групи контролю ($p < 0,001$). Це свідчить про надмірну активність Т-хелперів і ослаблення функції Т-кілерів, що призводить до розвитку аутоімунних реакцій. У 1-й групі пацієнтів із первинним ОА без супутньої гастроентерологічної патології було виявлено статистично достовірно найнижчий рівень ІРІ порівняно з групами з коморбідністю первинного ОА та захворювань, що супроводжуються ЕкНПЗ ($p < 0,05$). Це довело наявність обтяжувального впливу коморбідних гастроентерологічних захворювань при первинному ОА на прогресування імунопатологічних реакцій, проте рівень ІРІ був вищим на 72,95% порівняно з групою контролю. У 5-й групі рівень ІРІ був на 118,85% вищим порівняно з групою контролю, у 4-й групі – на 83,61%, у 3-й групі – на 90,16%, у 2-й групі – на 106,56% відповідно.

Результати post hoc аналізу засвідчили наступний рейтинг гастроентерологічної патології, що супроводжується ЕкНПЗ, при первинному ОА за рівнем ІРІ, починаючи з найвищого: ЦД2 > ХП > хронічний некаменевий

Показники імунограми клітинної ланки у пацієнтів з первинним ОА та захворюваннями ТТ, що супроводжуються ЕкНПЗ

Показник	Контрольна група, n=30	1-а група, n=62	2-а група, n=59	3-я група, n=60	4-а група, n=61	5-а група, n=62
Загальні Т-лімфоцити (CD45 ⁺ CD3 ⁺), %	59,42±1,97	76,97±0,52* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	80,89±0,64* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	79,54±0,71* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	78,20±0,77* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	82,35±0,91* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
Т-хелпери (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺ CD8 ⁻), %	32,73±1,21	52,89±0,74* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	55,42±0,57* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	54,37±0,55* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	53,31±0,58* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	56,43±0,45* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
Т-кілери (CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁺), %	28,25±1,21	25,22±0,25* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	22,32±0,29* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	22,97±0,32* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	24,15±0,31* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	21,67±0,32* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
IPI (CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺)	1,22±0,11	2,11±0,05* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₂₃ <0,05	2,52±0,07* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	2,32±0,04* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	2,24±0,06* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	2,67±0,05* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
NK-клітини (CD45 ⁺ CD19 ⁻ CD3 ⁻ CD56 ⁺), %	10,11±0,53	7,12±0,15* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	5,89±0,19* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	6,25±0,17* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	6,69±0,21* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	5,43±0,22* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05

Примітки: * p<0,05 – статистично достовірна відмінність щодо групи контролю; p_{1,2}, p_{1,3}, p_{1,4}, p_{1,5} – статистично достовірна відмінність 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп щодо 1-ї групи; p_{2,3}, p_{2,4}, p_{2,5} – статистично достовірна відмінність 3-ї, 4-ї і 5-ї груп щодо 2-ї групи; p_{3,4}, p_{3,5} – статистично достовірна відмінність 4-ї і 5-ї груп щодо 3-ї групи; p_{4,5} – статистично достовірна відмінність 4-ї групи щодо 5-ї групи.

холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчовидільної системи > хронічний гастродуоденіт (p<0,05).

Під час проведення аналізу рівня НК-клітин було виявлено статистично достовірне зниження цього показника в усіх досліджуваних групах порівняно з таким у групі контролю (p<0,001). Це свідчить про патологічну реакцію імунної системи у пацієнтів з первинним ОА. У 1-й групі пацієнтів з первинним ОА без супутньої гастроентерологічної патології, що супроводжується ЕкНПЗ, було виявлено статистично достовірно найвищий рівень НК-клітин порівняно з іншими досліджуваними групами пацієнтів з первинним ОА у коморбідності із захворюваннями ТТ (p<0,05).

Отже, зафіксовано наявність обтяжувального впливу супутніх гастроентерологічних захворювань при первинному ОА на формування імунодефіциту, адже рівень НК-клітин був на 29,59% нижчим проти групи контролю. У 5-й групі рівень НК-клітин був нижчим на 46,29% щодо такої групи контролю, у 4-й групі – на 33,83%, у 3-й групі – на 38,18%, у 2-й групі – на 41,74% відповідно. При проведенні post hoc аналізу було виявлено наступний рейтинг гастроентерологічної патології, що супроводжується ЕкНПЗ, при первинному ОА за рівнем НК-клітин, починаючи з найнижчого: ЦД2 > ХП > хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчовидільної системи > хронічний гастродуоденіт (p<0,05).

Результати аналізу рівня В-лімфоцитів виявили статистично достовірно вищий рівень даного показника у пацієнтів з первинним ОА порівняно з такою групою контролю (p<0,001), що свідчить про активацію

гуморальної ланки імунітету у пацієнтів із первинним ОА (див. табл. 2). У 1-й групі пацієнтів з ізольованим первинним ОА було виявлено статистично достовірно найнижчий рівень В-лімфоцитів порівняно з іншими досліджуваними групами з коморбідністю первинного ОА та захворювань ТТ, що супроводжуються ЕкНПЗ (p<0,05).

Виявлено наявність обтяжувального впливу супутньої гастроентерологічної патології на аутоактивацію гуморальної ланки імунної системи при первинному ОА. Встановлено, що рівень В-лімфоцитів був на 29,26% вищим порівняно з таким у групі контролю. У 5-й групі рівень В-лімфоцитів був на 55,20% вищим порівняно з групою контролю, у 4-й групі – на 46,64%, у 3-й групі – на 39,30%, у 2-й групі – на 52,23% відповідно. Post hoc аналіз довів наступний рейтинг впливовості супутньої гастроентерологічної патології, що супроводжується ЕкНПЗ, при первинному ОА за рівнем В-лімфоцитів, починаючи з найвищого: ЦД2 > ХП > хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчовидільної системи > хронічний гастродуоденіт (p<0,05).

Під час аналізу рівнів імуноглобулінів було виявлено статистично достовірне підвищення рівнів імуноглобулінів G, A і M в усіх досліджуваних групах порівняно з такими групами контролю (p<0,001). Це встановило наявність активації гуморальної імунної відповіді у пацієнтів з первинним ОА. Статистично достовірно найнижчі рівні імуноглобулінів було виявлено у 1-й групі пацієнтів з ізольованим первинним ОА без коморбідності порівняно з досліджуваними групами пацієнтів з первинним ОА і коморбідними гастроентерологічними захворюваннями (p<0,05).

Показники імунограми гуморальної ланки у пацієнтів з первинним ОА та захворюваннями ТТ, що супроводжуються ЕкНПЗ

Показник	Контрольна група, n=30	1-а група, n=62	2-а група, n=59	3-я група, n=60	4-а група, n=61	5-а група, n=62
В-лімфоцити (CD45 ⁺ CD19 ⁺ CD3 ⁻ CD56 ⁻),%	11,45±1,15	14,80±0,20* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	17,43±0,19* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	15,95±0,21* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	16,79±0,17* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	17,77±0,27* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
IgG, г/л	9,67±0,24	14,95±0,15* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	16,37±0,18* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	15,93±0,21* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	15,40±0,27* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	16,78±0,19* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
IgA, г/л	1,97±0,11	3,01±0,12* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	3,94±0,11* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	3,60±0,17* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	3,29±0,12* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	4,23±0,15* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
IgM, г/л	0,91±0,19	1,47±0,16* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	2,12±0,09* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,95±0,06* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	1,76±0,09* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	2,27±0,07* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05

Примітки: * p<0,05 – статистично достовірна відмінність щодо групи контролю; p_{1,2}, p_{1,3}, p_{1,4}, p_{1,5} – статистично достовірна відмінність 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп щодо 1-ї групи; p_{2,3}, p_{2,4}, p_{2,5} – статистично достовірна відмінність 3-ї, 4-ї і 5-ї груп щодо 2-ї групи; p_{3,4}, p_{3,5} – статистично достовірна відмінність 4-ї і 5-ї груп щодо 3-ї групи; p_{4,5} – статистично достовірна відмінність 4-ї групи щодо 5-ї групи.

Це свідчить про обтяжувальний вплив захворювань ТТ на прогресування активації гуморальної імунної відповіді, водночас вміст IgG був на 54,60% вищим порівняно з такою ж контрольною групою, рівень IgA – на 52,79%, рівень IgM – на 61,54% відповідно. У 5-й групі рівень IgG був на 73,53% вищим, рівень IgA – на 114,73%, рівень IgM – на 149,45% у порівнянні з такою ж контрольною групою, у 4-й групі – на 59,26%, на 67,01%, на 93,41% відповідно, у 3-й групі – на 64,74%, на 82,74% та на 114,29% відповідно, у 2-й групі – на 69,29%, на 100,00% та на 132,97% відповідно порівняно з контрольною групою.

Post hoc аналіз виявив наступний рейтинг впливу супутньої патології органів ТТ, що супроводжується ЕкНПЗ, при первинному ОА за рівнями імуноглобулінів, починаючи з найвищого: ЦД2 > ХП > хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчовидільної системи > хронічний гастродуоденіт (p<0,05).

ВИСНОВКИ

Під час комплексного оцінювання змін імунологічних параметрів у пацієнтів з первинним остеоартрозом (ОА) було виявлено патологічну реакцію імунної системи по типу низькоінтенсивного аутоімунного процесу навіть у період ремісії.

Також було встановлено статистично достовірно вищий рівень аутоімунних порушень у пацієнтів з первинним ОА за умов коморбідності з гастроентерологічними захворюваннями, що супроводжуються екзокринною недостатністю підшлункової залози, з таким рейтингом впливовості коморбідної патології: ЦД2 > ХП > хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчовидільної системи > хронічний гастродуоденіт (p<0,05).

Це свідчить про обтяжувальний вплив коморбідності патології органів травного тракту на поглиблення та прогресування аутоімунних порушень при первинному ОА.

Відомості про авторів

Галабіцька Ірина Михайлівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (097) 798-28-93. E-mail: iryngagal@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9028-7230

Бабінець Лілія Степанівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-0560-1943

Information about the authors

Halabitska Iryna M. – PhD, MD, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil; tel.: (097) 798-28-93. E-mail: iryngagal@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9028-7230

Babinets Liliya S. – PhD, MD, DSc, Head, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil; tel.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com,

ORCID: 0000-0002-0560-1943

ПОСИЛАННЯ

- Gleason B, Chisari E, Parvizi J. Osteoarthritis Can Also Start in the Gut: The Gut-Joint Axis. *Indian J Orthop.* 2022;56(7):1150-5. doi: 10.1007/s43465-021-00473-8.
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;393(10182):1745-59. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
- Tan TC, Chong TKY, Low AHL, Leung YY. Microbiome and osteoarthritis: New insights from animal and human studies. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(8):984-1003. doi: 10.1111/1756-185X.14123.
- Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghun H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):580-92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136.
- Kwon DG, Kim MK, Jeon YS, Nam YC, Park JS, Ryu DJ. State of the Art: The Immunomodulatory Role of MSCs for Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1618. doi: 10.3390/ijms23031618.
- Cai X, Yuan S, Zeng Y, Wang C, Yu N, Ding C. New Trends in Pharmacological Treatments for Osteoarthritis. *Front Pharmacol.* 2021;12:645842. doi: 10.3389/fphar.2021.645842.
- Babinets LS, Halabitska IM. Characteristics of joint pain in patients with primary osteoarthritis and comorbid conditions with exocrine pancreatic insufficiency. *Lek Obz.* 2021;70(2):62-64.
- Babinets LS, Halabitska IM, Kotsaba YY, Borovyk IO, Migenko BO, Ryabokon SS, et al. The effect of the proteolysis' system activity for the trophological status of patients with osteoarthritis and excretory insufficiency of pancreas. *Wiad Lek.* 2018;71(2 pt 1):273-6.
- Halabitska IM, Babinets LS. Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Fam Med Prim Care Rev.* 2021;23(4):422-8.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, Bijlsma JWJ, Boyesen P, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1484-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210815.
- Cisternas MG, Murphy L, Sacks JJ, Solomon DH, Pasta DJ, Helmick CG. Alternative Methods for Defining Osteoarthritis and the Impact on Estimating Prevalence in a US Population-Based Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(5):574-80. doi: 10.1002/acr.22721.
- GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1603-58. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
- Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1207-13. doi: 10.1002/art.24021.
- Murphy LB, Helmick CG, Schwartz TA, Renner JB, Tudor G, Koch GG, et al. One in four people may develop symptomatic hip osteoarthritis in his or her lifetime. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(11):1372-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.005.
- Qin J, Barbour KE, Murphy LB, Nelson AE, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime Risk of Symptomatic Hand Osteoarthritis: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1204-12. doi: 10.1002/art.40097.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):465-74. doi: 10.1002/acr.21596.
- Dobson F, Hinman RS, Hall M, Marshall CJ, Sayer T, Anderson C, et al. Reliability and measurement error of the Osteoarthritis Research Society International (OARSIS) recommended performance-based tests of physical function in people with hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(11):1792-6. doi: 10.1016/j.joca.2017.06.006.
- Juhl C, Lund H, Roos EM, Zhang W, Christensen R. A hierarchy of patient-reported outcomes for meta-analysis of knee osteoarthritis trials: empirical evidence from a survey of high impact journals. *Arthritis.* 2012;2012:136245. doi: 10.1155/2012/136245.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008 May 10;336(7652):1049-51. doi: 10.1136/bmj.39493.646875.AE. Erratum in: *BMJ.* 2008;336(7658):doi:10.1136/bmj.a402.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is «quality of evidence» and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336(7651):995-8. doi: 10.1136/bmj.39490.551019.BE.
- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* 2016;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016.
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2022. – Дата першого рішення 15.11.2022. – Стаття подана до друку 14.12.2022

Мікробіом та порушення кишкової проникності як екстраартикулярні чинники розвитку та прогресування ревматоїдного артриту

В.В. Чернявський, М.І. Постемська, Д.О. Решотко

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

Ревматоїдний артрит (РА) – аутоімунне захворювання, що характеризується хронічним запаленням суглобів та спричиняє пошкодження хрящів та суглобів. У розвитку та прогресуванні РА беруть участь не тільки генетичні фактори, а й чинники навколишнього середовища. Зокрема, дієта має вагомий вплив на розвиток та перебіг захворювання. Тому у науковому просторі питання впливу зміни мікробіому кишки у хворих на РА є актуальним та дискусійним. Наукові дані за останні десятиріччя свідчать про те, що так званий дисбактеріоз впливає на хронічну запальну відповідь при РА та може бути скоригований.

Наступним питанням розвитку та прогресування РА є цілісність кишкового бар'єра. Зміни кишкового бар'єра, згідно з останніми науковими відкриттями, є одними з ключових у патогенезі РА. Завдяки вивченню пошкодження кишкового бар'єра було відкрито протеїн I-FABP, що є перспективним маркером змін кишкової проникності у пацієнтів із РА.

На сьогодні зібрана велика кількість даних та ведуться дослідження нових підходів корекції перерахованих вище ланок патогенезу РА, які у поєднанні із стандартною терапією потенційно можуть зменшити інтенсивність симптомів та забезпечити тривалу ремісію. Було вивчено, що зміна дієти, додавання пробіотиків, продуктів бактеріального метаболізму, зокрема, бутирату, справляють позитивний вплив на активність захворювання. А додавання ларазотиду (препарату, що впливає на цілісність щільних з'єднань) може використовуватись у лікуванні хворих на РА. У статті показана перспективність модифікації мікробіому та кишкової проникності в лікуванні хворих на РА. Через лімітовану кількість даних, цей напрямок потребує подальшого дослідження.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, кишкова проникність, мікробіом, зонлін, I-FABP, ларазотид, пробіотики.

Microbiome and leaky gut syndrome as extra-articular factors for rheumatoid arthritis

V.V. Chernyavskiy, M.I. Postemska, D.O. Reshotko

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation of the joints and causes damage to cartilage and joints. Not only genetic factors but also environmental factors are involved in the development and progression of this disease. In particular, diet has a significant impact on the development and course of the disease. Therefore, the question of the impact of changes in the intestinal microbiome in patients with RA is relevant and debatable. Scientific evidence in recent decades suggests that dysbacteriosis affects the chronic inflammatory response in RA and can be modified.

The next issue in the development and progression of RA is the integrity of the intestinal barrier. According to the latest scientific findings, changes in the intestinal barrier are one of the key factors in the pathogenesis of RA. The study of intestinal barrier damage has found the protein I-FABP, which is a promising marker of change in intestinal permeability in patients with RA.

Today, a large amount of data has been collected and new approaches to modification of the above aspects of RA pathogenesis are being investigated. In combination with standard therapy, they can potentially reduce the intensity of symptoms and ensure long-term remission. Changes in diet, addition of probiotics, products of bacterial metabolism (for example, butyrate), have a positive effect on disease activity. The addition of larazotide, a drug that affects the integrity of dense joints, can be used in the treatment of patients with RA.

This article shows the prospects of modification of the microbiome and intestinal permeability in the treatment of patients with RA. Due to the limited amount of data, this area needs further research.

Keywords: rheumatoid arthritis, leaky gut syndrome, microbiome, zonulin, I-FABP, larazotide, probiotics.

Ревматоїдний артрит (РА) – це аутоімунне захворювання, яке уражає від 0,5% до 1% загальної популяції. Ця хвороба характеризується хронічним запаленням суглобів, що спричиняє пошкодження хрящів та кісток [1]. За останніми даними, розвиток РА пов'язаний з понад 100 локусами генів [2, 3]. Крім генетичних факторів, у розвитку захворювання також беруть участь фактори навколишнього середовища. Так, наприклад, дієта може впливати на розвиток, прогресування та перебіг захворювання [4, 5]. Одна з гі-

потез патогенезу РА полягає у тому, що захворювання починається на ділянках слизової оболонки кишки як наслідок взаємодії між імунною системою та локальною мікробіотою, що потім переходить до залучення синовіальної оболонки та суглобів в цілому.

Зміни у складі мікробіому кишки, а також легень та ротової порожнини в осіб із доклінічним та встановленим РА є актуальним та дискусійним питанням у науковому просторі. Накопичені дані свідчать про те, що дисбактеріоз впливає на хронічну запальну відповідь та

може бути пов'язаний з розвитком та прогресуванням захворювання. Але досі залишається незрозумілим, дисбактеріоз є причиною чи наслідком запалення.

Наступним актуальним питанням патогенезу РА є роль цілісності кишкового бар'єра. У здорової людини неушкоджений кишковий бар'єр забезпечує всмоктування поживних речовин та запобігає потраплянню харчових алергенів, антигенів та токсинів із просвіту кишки в епітелій [6]. Цей бар'єр підтримується ентоцитами, щільними з'єднаннями та багатьма іншими компонентами, такими, як муцини, антимікробні молекули, імуноглобуліни, цитокіни. Дані пацієнтів з РА та доклінічні моделі артриту виявили кореляцію між кишковою мікробіотою, втратою цілісності кишкового бар'єра та розвитком захворювання [7].

В огляді наведені останні дані про вплив зміни мікробіоти та цілісності кишкового бар'єра на розвиток захворювання, появу кишково-суглобової вісі та нові можливості її модифікації.

Дисбактеріоз при РА

Твердження про те, що геном людини є достатнім для нашого еволюційного успіху, вже багато років ставлять під сумнів. Насправді, у людини завжди були та є супутники – бактерії. Трильйони бактеріальних організмів утворюють екологічні ніші майже на всіх поверхнях організму.

Мікробіом – це термін, який використовується для опису сукупності бактерій та їх генів, які населяють шкіру людини, ротову порожнину, дихальні шляхи, травний і сечостатеви́й тракт. На сьогодні відкрито майже повний склад різноманітних мікробних спільнот в організмі людини [8, 9]. Найбільше бактеріальне навантаження лежить на кишці, де понад 3 млн бактеріальних генів переважають геном людини в 100 разів. Двома переважаючими мікробними типами кишки людини є *Firmicutes* та *Bacteroidetes*. Також присутні, але менш поширені, типи *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* та *Verrucimicrobia* [10].

Незважаючи на появу загальногеномних досліджень (GWAS) та інтенсивні дослідження як основного комплексу гістосумісності (МНС), так і генетичного поліморфізму не-МНС, причини більшості ревматичних захворювань залишаються невідомими. Численні генетичні дослідження сформували наше розуміння схильності до виникнення РА [11], однак причинно-наслідкових доказів бракує, про що свідчить відносно низький рівень конкордатності у монозиготних близнюків. Отже, увага зміщена на роль факторів середовища та взаємодії генів із середовищем у патогенезі ревматичних захворювань. Серед можливих негенетичних тригерів мікробіом був ідентифікований як можливий провокуючий фактор.

Вивчення мікробіому пацієнтів із РА проводиться у трьох основних нішах: легень, ротова порожнина та кишка.

Зміни мікробіоти легень та ротової порожнини при РА

Наявні дані щодо зміни мікробіоти легень при РА обмежені лише декількома дослідженнями [12]. Проте епідеміологічні дані продемонстрували зв'язок між РА та захворюванням нижніх дихальних шляхів, такими,

як бронхоектатична хвороба та хронічне обструктивне захворювання легень [13, 14]. Вважається, що легені цих пацієнтів схильні до мікробної колонізації та стають місцем для цитрулінування пептидів [14, 15]. Це припускає можливість участі бактерій у синтезі аутоантител та в перебігу РА.

У декількох дослідженнях мікробіому в ротовій порожнині було задокументовано наявність зв'язку між захворюванням пародонту та РА [16]. Ця асоціація була підтверджена здатністю *Porphyromonas gingivalis* індукувати цитрулінування білка [16]. Ця посттрансляційна модифікація генерує набір аутоантигенів, які призводять до вироблення анти-ЦЦП. Хоча існування цього взаємозв'язку підтверджено, існують суперечливі результати щодо масштабу його впливу. Зокрема, дослідження ESPOIR 2020 року засвідчило, що ретельна гігієна порожнини рота може істотно знизити навантаження пародонтальними патогенами, але активність захворювання на РА не знижувалась [17].

Найбільшу увагу поточних досліджень привертає роль кишкової мікробіоти в патогенезі РА у зв'язку з вивченим ще у 90-х роках ХХ ст. зв'язком мікробіоти та спондилоартриту.

Зміни мікробіоти кишки при РА

Кишка є найбільшим імунним органом в організмі і включає в себе складну інтегровану сукупність вроджених і набутих імунних клітин. Ці клітини співіснують зі спеціалізованими епітеліальними клітинами в складній системі, яка підтримує гомеостаз між мікробіотою і хазяїном. Дані досліджень, проведених на різних мишачих моделях РА, підтверджують наявність специфічного дисбактеріозу кишки, який потенційно може призвести до артриту, а також переконливо продемонстровано виникнення дисбактеріозу кишки у пацієнтів з РА та їхніх родичів [18–22]. На рис. 1 продемонстровано узагальнення сучасного погляду на патогенез ревматоїдного артриту.

Проведено низку клінічних досліджень та досліджень на мишах, що продемонстрували вплив мікробіоти кишки на ланки патогенезу РА.

Миші з колаген-індукованим артритом – типова модель експериментального артриту. За допомогою цієї моделі було виявлено зменшення кількості *Bacteroidetes* (представників переважаючої мікробіоти здорової людини) та збільшення кількості *Firmicutes* та *Proteobacteria* в кишковій мікробіоті [24, 25]. У результаті цього створюється прозапальне середовище, а також зменшується кількість регуляторних Т-клітин.

Подальші дослідження в цьому напрямку розглядали можливість впливу на виявлені порушення у складі мікробіому. Результати дослідження 2019 року засвідчили, що глікопротеїн нематої *Acanthocheilonema viteae*, який містить фосфорилхолін, здатний нормалізувати дисбактеріоз у миші з колаген-індукованим артритом [26]. Цей глікопротеїн зменшує запалення слизової оболонки, нормалізує кишкову проникність, пригнічує відповідь на ІЛ-17 у лімфатичних вузлах, що призводить до зменшення тяжкості запалення суглобів. Зі свого боку у К/ВхN мишей з артритом з повною відсутністю кишкових бактерій тяжкість за-

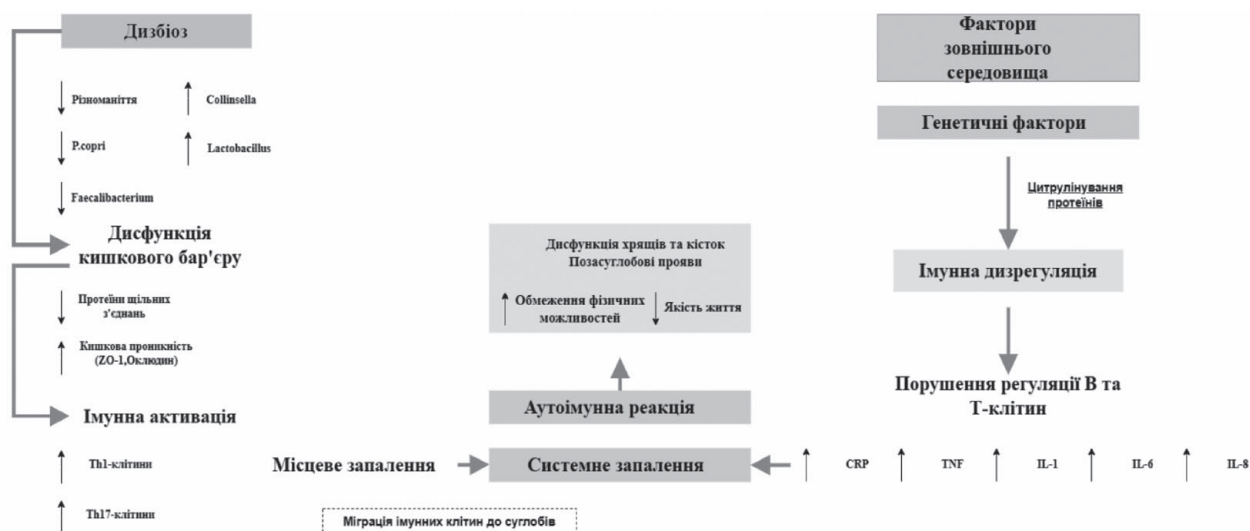


Рис. 1. Патофізіологія ревматоїдного артриту та запропоновані механізми, за допомогою яких кишкова мікробіота може впливати на його патогенез [23]

хворювання зменшувалась [27]. Наслідком цього було зниження утворення аутоантитіл та зменшення синтезу ІЛ-17 – ключового прозапального цитокіну у патогенезі РА. Отже, обидві моделі продемонстрували, що кишковий мікробіом може бути модифікований у протизапальному напрямку.

Інше дослідження на мишах з дефіцитом ІЛ-1 рецептора антагоніста підтвердило зв'язок аберантної мікробіоти із синтезом прозапальних цитокінів [28]. Кишкова мікробіота, представлена надлишком *Helicobacter spp.* та низьким рівнем *Ruminococcus* та *Prevotella spp.*, підвищує кількість Т-хелперів 17 у власній пластинці слизової оболонки кишки. Як відомо, Т-хелпери цього типу беруть участь у різноманітних аспектах патогенезу РА:

- наростання панусу,
- остеокластогенез,
- синовіальні новоутворення,
- ангиогенез.

Тому питання походження Т-хелперів 17-го типу в контексті кишково-суглобової вісі потребує подальшого дослідження.

Клінічні дослідження також продемонстрували ймовірний взаємозв'язок кишкового мікробіому і РА.

У когортному дослідженні фекального мікробіому родичів та пацієнтів із РА було виявлено, що в останніх був модифікований кишковий мікробіом, який характеризувався надлишком *Prevotella spp.* [20]. Також було виявлено збільшення *Prevotella copri* в зразках випорожнень пацієнтів з РА, що корелювало зі зниженням кількості *Bacteroides spp* [12].

В іншому дослідженні 2016 року у пацієнтів із РА виявили зниження мікробіомного різноманіття. У складі переважали *Collinsella* та *Eggerthella* [19]. Надлишок *Collinsella* також сильно корелював із концентрацією метаболітів α-аміноадипінової кислоти й аспарагіну та з синтезом ІЛ-17А, що посилював запальну відповідь у пацієнтів із РА.

Хоча дуже складно визначити, чи є кишковий дисбактеріоз причинно пов'язаним з розвитком РА або є наслідком системного запалення у пацієнтів, усі дослідження демонструють, що дисбактеріоз присутній на всіх стадіях РА. Цікаво, що жодне з досліджень не довело, що синтез антитіл відбувається безпосередньо в кишці. Проте деякі дослідження продемонстрували велику кількість імуноглобулінів (IgA та IgM) при РА, які зазвичай продукуються на ділянках слизової оболонки кишки [29].

Важливо відрізнити зміни мікробіоти, які пов'язані з ранніми стадіями захворювання (доклінічні або дуже ранні захворювання), від змін, які відбуваються при встановленому РА, коли системні запальні процеси та фармакологічні методи лікування можуть впливати на склад мікробної флори.

Вплив стандартної терапії ревматоїдного артриту на мікробіоту кишки

Клінічні дослідження свідчать про високу ефективність сучасних методів лікування РА та демонструють, що якомога раніше розпочата терапія зумовлює ранню ремісію [30]. Згідно з рекомендаціями Американського коледжу ревматології та Європейської ліги проти ревматизму, хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМАРП) є першою лінією лікування РА. Дійсно, можна досягти адекватної супресії симптомів за допомогою ХМАРП, але повне одужання від РА досі неможливе [31]. Тому доцільно розглянути можливу наявність інших чинників, які запобігають одужанню. Одним із цих факторів, ймовірно, є дисфункція шлунково-кишкового бар'єра. Зростаюча кількість досліджень акцентує увагу на зв'язок кишки та суглобів. Також ведуться дискусії про вплив ХМАРП на кишковий мікробіом, який бере участь в полегшенні симптомів РА.

Вплив стандартної терапії на кишковий мікробіом

Препарат	Фармакологічна група	Дослідження	Вплив на мікробіоту кишки
Гідроксихлорохін	Антималярійні препарати	Клінічні дослідження	Збільшення різноманіття кишкової мікробіоти [19]
Метотрексат	Антиметаболіт	Клінічні дослідження	Частково відновлений еубіоз у пацієнтів із РА [18]
Сульфасалазин	Протизапальний препарат	Клінічні дослідження	Зменшення кількості <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides</i> Збільшення <i>Bacillus spp.</i> [33]
Адалімумаб	Інгібітор TNF-альфа	Клінічні дослідження	Частково відновлений еубіоз у пацієнтів із хворобою Крона [34]

Звичайні синтетичні ХМАРП (метотрексат і гідроксихлорохін) асоціюються зі збільшенням різноманіття мікробіоти кишки [18, 19]. Наприклад, метотрексат на гуманізованих мишачих моделях продемонстрував інгібування росту та розмноження деяких бактерій людини із дозозалежною активністю [32]. Проте точний вплив метотрексату має бути з'ясований у майбутніх дослідженнях. Інший ХМАРП (сульфасалазин) має особливий компонент у своєму складі – антибіотик (сульфонамід), впливає на склад мікробіоти кишки людини.

Відомо, що терапія сульфасалазином зумовлює зниження вмісту *Escherichia coli*, *Bacteroides* та інших аеробних бактерій у мікробіоті фекалій пацієнтів із РА, а також викликає збільшення кількості *Bacillus spp.* [33]. Також було виявлено, що препарати біологічної терапії, такі як блокатори TNF-альфа, сприяють зміні складу мікробіоти кишки. Відбувається зниження умовно-патогенних бактерій *Ruminococcus* і *Clostridium spp.* та збільшення *Firmicutes* і *Bacteroides spp.*, які переважають у мікробіоті кишки здорових дорослих людей [34].

Дані останніх досліджень наведено у табл. 1.

Поточні дослідження підтверджують наявність змін у складі мікробіому кишки у пацієнтів з РА, які приймають ХМАРП. Було показано, що існує індивідуальна відповідь на терапію метотрексатом залежно від індивідуальної мікробіоти кишки, що підкреслює можливість бактерій впливати на хід розвитку РА [32]. А це зі свого боку відкриває новий шлях до тривалої та стійкої ремісії.

Слід зауважити, що окрім кількісних та якісних змін кишкової мікробіоти, у патогенезі РА відбувається порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишки.

Зміни кишкової проникності у хворих на РА

Слизова оболонка тонкої кишки піддається впливу багатьох зовнішніх антигенів, наприклад антигени їжі, мікроби, що живуть у просвіті кишки тощо [35]. У здорової людини епітеліальний бар'єр кишки підтримує біологічний гомеостаз, що дозволяє обмежити інфільтрацію екзогенних антигенів та втрату ендогенної рідини. Епітеліальний бар'єр кишки сформований за допомогою щільних з'єднань [36], протеїни яких пов'язані з епітеліальними клітинами, що обмежує параклітинну проникність. Головні протеїни щільних з'єднань включають оклюдин, клаудини та ін. Їхні внутрішньоклітинні домени пов'язані з так званими протеїнами *zonula occludens* (ZO). Ці протеїни зв'язують комплекси з міозином 1С – важливим компонентом

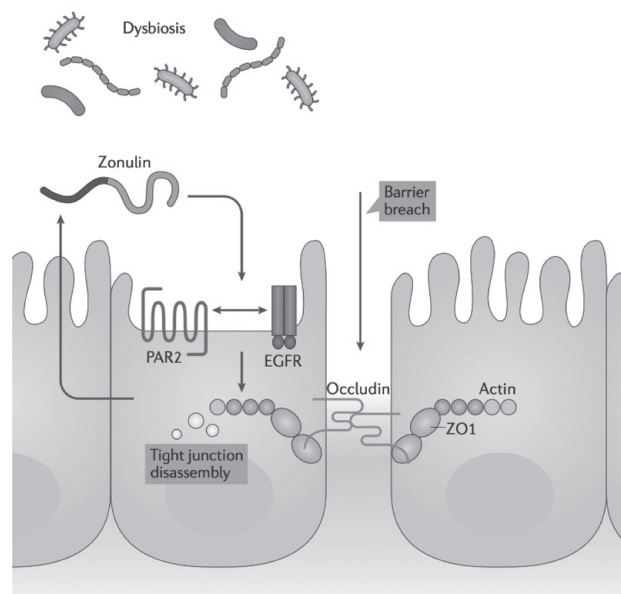


Рис. 2. Зміни кишкової проникності при ревматоїдному артриті [42]

актинового цитоскелету. Таким чином регулюється скоротливість актинових волокон, що впливає на структуру та проникність кишкового бар'єра.

Збільшення синтезу *зонуліну*, основного регулятора цілісності щільних з'єднань в епітелії кишки, призводить до порушення кишкового бар'єра (рис. 2). Підвищується кишкова проникність, відбувається транслокація бактерій, що спричинює аутоімунні реакції та розвиток імуноопосередкованих захворювань [37].

Секреція зонуліну, яка залежить від білка-адаптера MYD88 [38], знижує функцію кишкового бар'єра, викликаючи розпадання зв'язків білків ZO1 та оклюдину в комплексі щільного з'єднання [39, 40]. Тригери вивільнення зонуліну з епітеліальних клітин кишки описані переважно для глютену (білка, що викликає целиацію) і для дисбіотичної мікробіоти [41].

Пептиди із сімейства зонулінів можуть бути хорошими кандидатами для зв'язку дисбактеріозу кишки з кишковим запаленням та зниженою бар'єрною функцією у пацієнтів із РА. Цікаво, що два дослідження, які вивчали вплив безглютенової веганської дієти, що знижує концентрацію зонуліну порівняно зі звичайною веганською дієтою, виявили значне покращення маркерів запалення у тих, хто отримував безглютенову дієту. Дійсно, попередні звіти засвідчили, що гліадин,

що входить до складу глютену, індукує вивільнення зонуліну, який підвищує проникність кишки. Результати цих досліджень вказують на те, що зниження синтезу зонуліну може позитивно впливати на перебіг хвороби [43, 44].

Іншим білком, на який слід звернути увагу, є I-FABP на поверхні ентероцитів, що зв'язує жирні кислоти. Він експресується виключно в кишці та вивільняється позаклітинно після ушкодження тканин. Дослідження 2017 року виявило валідність I-FABP як раннього біомаркера ушкодження кишки [45]. Зв'язок між рівнем цього протеїну та ушкодженням кишкового бар'єра при РА не вивчався, але попередні гіпотези свідчать, що I-FABP є перспективним маркером пошкодження та зміни проникності тонкої та товстої кишки на ранніх етапах розвитку РА.

На сьогодні ведуться дослідження нових підходів корекції зазначених вище ланок патогенезу РА, які у поєднанні зі стандартною терапією, потенційно можуть зменшити інтенсивність симптомів та забезпечити тривалу ремісію.

Корекція змін мікробіоти та кишкового бар'єра

Як зазначалось вище, хворобомодифікуючі антиревматичні препарати, ймовірно, впливають на різноманіття мікробіоти кишки. Але більш точні механізми ще остаточно не визначені. Так, наприклад, було виявлено, що сульфасалазин перетворюється ферментом азуроредуктазою, кодованим мікробами у дистальних відділах кишки в активну 5-аміносаліцилову кислоту [46]. Але точний механізм впливу на кишкову проникність, синтез цитокінів, активацію імунних клітин на моделях артриту недостатньо вивчений та має лімітований об'єм даних. Інгібітори TNF-альфа переважно вивчали на моделях неспецифічного виразкового коліту. Незважаючи на деякі спільні ознаки, що вказують на існування загальногосподарського, спостерігаються різні зміни в мікробіоті різних імуноопосередкованих запальних захворювань [47]. Тому ці препарати потребують подальших досліджень на моделях РА.

Незважаючи на недостатнє вивчення впливу сучасних антиревматичних препаратів на кишкову бактеріальну флору, можна зробити припущення, що модуляція кишкової мікробіоти може бути використана з терапевтичною метою у пацієнтів із РА.

Серед дієтичних заходів, вивчених на сьогодні при РА, було показано, що лише середземноморська дієта та вегетаріанська дієта сприяють зниженню активності захворювання [48, 49]. Дійсно, ці дієти вміщують велику кількість клітковини, яка міститься в собі коротколанцюгові жирні кислоти, такі, як *бутират*.

Бутират продукується завдяки бактеріальному метаболізму, має прямий вплив на імунні клітини, модулює кишкову проникність, підвищує кількість коменсальних бактерій, які обмежують взаємодію патогенних бактерій з кишкою [50]. Ймовірно, дієта з великою кількістю клітковини справляє захисний ефект на кишку та зменшує системне запалення при РА.

На основі цієї гіпотези було проведено невелике дослідження з використанням харчової добавки з високим вмістом клітковини у 36 пацієнтів протягом 28 днів [51]. Зразки крові показали збільшення регуляторних Т-клітин – ключових імунних клітин з протизапальною функцією, зменшення маркерів ерозії. Також відмічали покращення самопочуття пацієнтів. У середземноморській дієті містяться поліфеноли, що посилюють експресію білків щільного з'єднання. На протизапальному зазначеним вище дієтам, стандартний західний варіант містить велику кількість жирних кислот та алкоголь, які негативно регулюють бар'єрну функцію [48].

Іншою популярною гіпотезою є модулюючий ефект на артрит природного флавоноїду *ресвератролу* [52, 53]. Ресвератрол продемонстрував протизапальну дію та ознаки ефективності щодо зменшення симптомів РА на мишах і людях. Результати дослідження 2019 року свідчать про те, що ресвератрол може впливати на кишкову мікробіоту [54].

Наступним напрямком в лікуванні пацієнтів з РА є використання *ларазотиду*, що є інгібітором зонуліну [55]. Результати деяких досліджень свідчать, що зонулін опосередковує роз'єднання білків щільного з'єднання, а блокада зонуліну запобігає виникненню артриту на моделях мишей [56, 57]. Ларазотид – потенційно нова молекула для лікування пацієнтів з РА, яку вже використовують у клінічних дослідженнях для хворих на целиацію [41]. У сукупності терапевтичні підходи щодо відновлення цілісності кишкового бар'єра в поєднанні зі стандартною терапією можуть дати переваги пацієнтам із РА.

Суперечливим залишається питання використання пробіотиків у лікуванні РА. Велика кількість даних свідчить про те, що пробіотики можуть полегшити активність захворювання та запалення у пацієнтів із РА при їх застосуванні зі стандартною терапією [57, 58]. На рис. 3 узагальнено експериментальні дані щодо використання пробіотиків при РА відповідно до таксономічного розподілу.

Вибір найбільш релевантного штаму для введення в схему лікування пацієнтів із РА має велике значення. На сьогодні пробіотичні добавки з *Lactobacillus casei* є найсильнішим кандидатом для використання в якості допоміжної терапії для пацієнтів із РА [59, 60]. Дослідження Zamanі та колеґ виявило статистично значуще покращення DAS 28 (показник активності захворювання на 28 суглобах) та зниження маркерів інсулінорезистентності, концентрації СРБ після 8 тиж застосування пробіотиків *L. casei*, *Lactobacillus acidophilus* та *Bifidobacterium bifidum* [61]. Проте систематичні огляди та метааналізи демонструють вагоме покращення лише проміжних точок (зниження рівня СРБ у сироватці крові, зниження рівня ІЛ-12 та TNF- α) [58].

Крім того, дані з моделей колаген-індукованого артриту довели, що *P. histicola* є потенційно новим підходом до терапії РА, оскільки може пригнічувати запальний артрит у мишей за рахунок збільшення експресії антимікробних пептидів і молекул із щільним з'єднанням [62]. Однак роль *Prevotella spp.* вважається суперечли-



вою. *P. copri* домінує в мікробіоті хворих на РА та індукує активацію запалення [63, 64]. Також було доведено, що кількість бактерій роду *Prevotella* пов'язана з незалежною дієтою, яка захищає від запалення.

Використання пробіотиків у лікуванні РА продемонструвало деяку ефективність, але потребує подальших більш детальних досліджень для оцінки клінічної ефективності.

ВИСНОВКИ

1. Кишково-суглобова взаємодія та утворення нової вісі є важливим аспектом у патогенезі ревматоїдного артриту (РА) та відкриває нові терапевтичні можливості. Виходячи з даних, отриманих на експериментальних моделях артриту, та клінічних досліджень, можна зробити висновок, що дисбактеріоз може впливати на розвиток та прогресування артриту.
2. Відновлення мікробного гомеостазу потенційно може бути досягнуто за допомогою змін у харчуванні,

таких, як дієта, багата клітковиною, що впливає на бактеріальний склад. Тому зміни в дієті є корисними для пацієнтів із РА та можуть послабити інтенсивність симптомів.

3. Використання інгібіторів зонуліну продемонструвало, що регулювання порушень кишкового бар'єра може бути напрямком лікування та засобом полегшення стану пацієнтів із РА. Водночас I-FABP є потенційним маркером зміни кишкової проникності у цих пацієнтів.

4. Застосування пробіотиків є потенційно ефективним підходом у лікуванні РА, проте через лімітовану кількість даних залишається суперечливим та потребує подальших якісних досліджень.

Конфлікт інтересів. Авторам невідомі будь-які приналежності, членство чи фінансові вкладення, які можуть сприйматися як такі, що впливають на об'єктивність цього огляду.

Відомості про авторів

- Чернявський Володимир Володимирович** – д-р мед. наук, проф., кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: Vvch1979@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5831-8810
- Постемська Марія Ігорівна** – ст. лаборант, кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (066) 924-96-76. *E-mail: m.postemska@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9357-481X
- Решотко Дмитро Олексійович** – канд. мед. наук, лікар-кардіолог вищої категорії, лікар-ревматолог вищої категорії, Consilium Medical, м. Київ. *E-mail: ordinator2010@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4492-3336

Information about the authors

- Chernyavskiy Volodymyr V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine №1, Bohomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: Vvch1979@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5831-8810
- Postemska Mariia I.** - senior laboratory assistant, Department of Internal Medicine №1, Bohomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (066) 924-96-76. *E-mail: m.postemska@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9357-481X
- Reshotko Dmytro O.** – MD, PhD, cardiologist of the highest category, rheumatologist of the highest category, Consilium Medical, Kyiv. *E-mail: ordinator2010@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4492-3336

ПОСИЛАННЯ

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-38.
2. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(1):3-18. doi: 10.1016/j.berh.2017.08.003.
3. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
4. Diamanti AP, Manuela Rosado M, Lagana B, D'Amelio R. Microbiota and chronic inflammatory arthritis: an interwoven link. *J Transl Med*. 2016;14(1):233. doi: 10.1186/s12967-016-0989-3.
5. Taneja V. Arthritis susceptibility and the gut microbiome. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4244-9. doi: 10.1016/j.febslet.2014.05.034.
6. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:598. doi: 10.3389/fimmu.2017.00598.
7. Teng F, Klinger CN, Felix KM, Bradley CP, Wu E, Tran NL, et al. Gut Microbiota Drive Autoimmune Arthritis by Promoting Differentiation and Migration of Peyer's Patch T Follicular Helper Cells. *Immunity*. 2016;44(4):875-88. doi: 10.1016/j.immuni.2016.03.013.
8. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.
9. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234.
10. Koren O, Knights D, Gonzalez A, Waldron L, Segata N, Knight R, et al. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002863. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002863.
11. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205-13. doi: 10.1002/art.1780301102.
12. Scher JU, Joshua V, Artacho A, Abdollahi-Roodsaz S, Öckinger J, Kullberg S, et al. The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Microbiome*. 2016;4(1):60. doi: 10.1186/s40168-016-0206-x.
13. Quirke AM, Perry E, Cartwright A, Kelly C, De Souza A, Eggleton P, et al. Bronchiectasis is a Model for Chronic Bacterial Infection Inducing Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2335-42. doi: 10.1002/art.39226.
14. Bergot AS, Giri R, Thomas R. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(6):101497. doi: 10.1016/j.berh.2020.101497.
15. Clarke A, Perry E, Kelly C, De Souza A, Heesom K, Gold LI, et al. Heightened autoantibody immune response to citrullinated calreticulin in bronchiectasis: Implications for rheumatoid arthritis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017;89:199-206. doi: 10.1016/j.biocel.2017.06.013.
16. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(10):606-20. doi: 10.1038/nrrheum.2017.132.
17. Mariette X, Perrodeau E, Verner C, Struillou X, Picard N, Schaeveberke T, et al. Role of good oral hygiene on clinical evolution of rheumatoid arthritis: a randomized study nested in the ES-POIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):988-96. doi: 10.1093/rheumatology/kez368.
18. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21(8):895-905. doi: 10.1038/nm.3914.
19. Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med*. 2016;8(1):43. doi: 10.1186/s13073-016-0299-7.
20. Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, Gilbert B, Raemy E, Lamachia C, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):590-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214514.
21. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017;2017:4835189. doi: 10.1155/2017/4835189.
22. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202.
23. Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19844632. doi: 10.1177/1759720X19844632.
24. Rogier R, Evans-Marin H, van der Kraan MJPM, Walgreen B, Helsen MM, et al. Alteration of the intestinal microbiome characterizes preclinical inflammatory arthritis in mice and its modulation attenuates established arthritis. *Sci Rep*. 2017;(7):15613. doi: 10.1038/s41598-017-15802-x.
25. Jubair WK, Hendrickson JD, Severson EL, Schulz HM, Adhikari S, Ir D, et al. Modulation of Inflammatory Arthritis in Mice by Gut Microbiota Through Mucosal Inflammation and Autoantibody Generation. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(8):1220-33. doi: 10.1002/art.40490.
26. Eason RJ, Bell KS, Marshall FA, Rodgers DT, Pineda MA, Steiger CN, et al. The helminth product, ES-62 modulates dendritic cell responses by inducing the selective autophagolysosomal degradation of TLR-transducers, as exemplified by PKC δ . *Sci Rep*. 2016;6:37276. doi: 10.1038/srep37276.
27. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*. 2010;32(6):815-27. doi: 10.1016/j.immuni.2010.06.001.
28. Rogier R, Ederveen THA, Boekhorst J, Wopereis H, Scher JU, Manasson J, et al. Aberrant intestinal microbiota due to IL-1 receptor antagonist deficiency promotes IL-17- and TLR4-dependent arthritis. *Microbiome*. 2017;5(1):63. doi: 10.1186/s40168-017-0278-2.
29. van Delft MAM, van der Woude D, Toes REM, Trouw LA. Secretory form of rheumatoid arthritis-associated autoantibodies in serum are mainly of the IgM isotype, suggesting a continuous reactivation of autoantibody responses at mucosal surfaces. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):146-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213724.
30. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr AKI EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016;68:1-25.
31. Schett G, Tanaka Y, Isaacs JD. Why remission is not enough: underlying disease mechanisms in RA that prevent cure. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(3):135-44. doi: 10.1038/s41584-020-00543-5.
32. Nayak R, Alexander M, Stapleton-Grey K, Ubeda C, Scher J, Turnbaugh P. Perturbation of the Human Gut Microbiome by Methotrexate Contributes to the Resolution of Inflammation and Autoimmune Disease [Internet]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/perturbation-of-the-human-gut-microbiome-by-methotrexate-contributes-to-the-resolution-of-inflammation-and-autoimmune-disease/>.
33. Kanerud L, Scheynius A, Nord CE, Häfström I. Effect of sulphasalazine on gastrointestinal microflora and on mucosal heat shock protein expression in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994;33(11):1039-48. doi: 10.1093/rheumatology/33.11.1039.
34. Busquets D, Mas-de-Xaxars T, López-Siles M, Martínez-Medina M, Bahí A, Sàbat M, et al. Anti-tumour Necrosis Factor Treatment with Adalimumab Induces Changes in the Microbiota of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):899-906. doi: 10.1093/ecco-jcc/jiv119.
35. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(3):141-53. doi: 10.1038/nri3608.
36. Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(2):a002584. doi: 10.1101/cshperspect.a002584.
37. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000;113(24):4435-40. doi: 10.1242/jcs.113.24.4435.
38. Thomas KE, Sapone A, Fasano A, Vogel SN. Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in Celiac disease. *J Immunol*. 2006;176(4):2512-21. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2512.
39. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*. 2003;52(2):218-23. doi: 10.1136/gut.52.2.218.
40. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384.
41. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia CM, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(4):408-19. doi: 10.1080/00365520500235334.
42. Zaiss MM, Joyce Wu HJ, Mauro D, Schett G, Ciccia F. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(4):224-37. doi: 10.1038/s41584-021-00585-3.
43. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Alessandro R, Luchetti MM, Milling S, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1123-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210000.
44. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological

- door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91(1):151-75. doi: 10.1152/physrev.00003.2008.
45. Voth M, Duchene M, Auner B, Lustenberger T, Relja B, Marzi I. I-FABP is a Novel Marker for the Detection of Intestinal Injury in Severely Injured Trauma Patients. *World J Surg.* 2017;41(12):3120-7. doi: 10.1007/s00268-017-4124-2.
46. Krook A. Effect of metronidazole and sulfasalazine on the normal human faecal flora. *Scand J Gastroenterol.* 1981;16(5):587-92. doi: 10.3109/00365528109182016.
47. Salem F, Kindt N, Marchesi JR, Netter P, Lopez A, Kokten T, et al. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(8):1008-32. doi: 10.1177/2050640619867555.
48. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):208-14. doi: 10.1136/ard.62.3.208.
49. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1991;338(8772):899-902. doi: 10.1016/0140-6736(91)91770-u.
50. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569-73. doi: 10.1126/science.1241165.
51. Häger J, Bang H, Hagen M, Frech M, Träger P, Sokolova MV, et al. The Role of Dietary Fiber in Rheumatoid Arthritis Patients: A Feasibility Study. *Nutrients.* 2019;11(10):2392. doi: 10.3390/nu11102392.
52. Zhang J, Song X, Cao W, Lu J, Wang X, Wang G, et al. Autophagy and mitochondrial dysfunction in adjuvant-arthritis rats treatment with resveratrol. *Sci Rep.* 2016;6:32928. doi: 10.1038/srep32928.
53. Khojah HM, Ahmed S, Abdel-Rahman MS, Elhakeim EH. Resveratrol as an effective adjuvant therapy in the management of rheumatoid arthritis: a clinical study. *Clin Rheumatol.* 2018 Aug;37(8):2035-2042. doi: 10.1007/s10067-018-4080-8.
54. Alrafas HR, Busbee PB, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Resveratrol modulates the gut microbiota to prevent murine colitis development through the induction of Tregs and suppression of Th17 cells. *J Leukoc Biol.* 2019;106(2):467-80. doi: 10.1002/JLB.3A1218-476RR.
55. Tajik N, Frech M, Schulz O, Schälter F, Lucas S, Azizov V, Dürholz K, et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun.* 2020;11(1):1-14. doi: 10.1038/s41467-020-15831-7.
56. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology.* 2002;123(5):1607-15. doi: 10.1053/gast.2002.36578.
57. Cannarella LAT, Mari NL, Alcántara CC, Iryioda TMV, Costa NT, Oliveira SR, et al. Mixture of probiotics reduces inflammatory biomarkers and improves the oxidative/nitrosative profile in people with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2021;89:111282. doi: 10.1016/j.nut.2021.111282.
58. Aqaeinezhad Rudbane SM, Rahmdel S, Abdollahzadeh SM, Zare M, Bazrafshan A, Mazloomi SM. The efficacy of probiotic supplementation in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Inflammopharmacology.* 2018;26(1):67-76. doi: 10.1007/s10787-017-0436-y.
59. Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, et al. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(5):519-27. doi: 10.1111/1756-185X.12333.
60. Amdekar S, Singh V, Kumar A, Sharma P, Singh R. *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus* regulate inflammatory pathway and improve antioxidant status in collagen-induced arthritic rats. *J Interferon Cytokine Res.* 2013;33(1):1-8. doi: 10.1089/jir.2012.0034.
61. Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, Emadi-Baygi M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(9):869-79. doi: 10.1111/1756-185X.12888.
62. Marietta EV, Murray JA, Luckey DH, Jeraldo PR, Lamba A, Patel R, et al. Suppression of Inflammatory Arthritis by Human Gut-Derived *Prevotella histicola* in Humanized Mice. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2878-88. doi: 10.1002/art.39785.
63. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2646-61. doi: 10.1002/art.39783.
64. Reyes-Castillo Z, Valdés-Miramontes E, Llamas-Covarrubias M, Muñoz-Valle JF. Troublesome friends within us: the role of gut microbiota on rheumatoid arthritis etiopathogenesis and its clinical and therapeutic relevance. *Clin Exp Med.* 2021;21(1):1-13. doi: 10.1007/s10238-020-00647-y.
65. Ferro M, Charnecka S, Dourado E, Guerreiro CS, Fonseca JE. Probiotic Supplementation for Rheumatoid Arthritis: A Promising Adjuvant Therapy in the Gut Microbiome Era. *Front Pharmacol.* 2021;12:711788. doi: 10.3389/fphar.2021.711788.

Стаття надійшла до редакції 15.11.2022. – Дата першого рішення 22.11.2022. – Стаття подана до друку 19.12.2022

Ефективність кишкового лаважу для корекції запальних, про- та антиоксидантних процесів при веденні терапевтичного загострення хронічного панкреатиту

Б.О. Мігенько, Л.С. Бабінець

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Хронічний панкреатит (ХП) – запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ) з періодами загострення та ремісії. Часті тривалі загострення приводять до руйнування тканини ПЗ та зниження її функціональних властивостей. ХП проявляється сплеском запалення, сильним болем, який знижує якість життя, розвитком екзокринної та ендокринної недостатності і розвитком полінутриєнтної трофологічної недостатності (ПТН), що потребує адекватної корекції.

Мета дослідження: вивчення динаміки запальних, про- та антиоксидантних параметрів під впливом використання методу лаважу кишечника при терапевтичному загостренні ХП, що виник після перенесеного гострого панкреатиту (ГП).

Матеріали та методи. У дослідження включено 60 хворих на ХП після перенесеного в анамнезі ГП. Пацієнтів було розподілено на дві групи. До I групи увійшли 38 пацієнтів, які отримували загальноприйнятий комплекс лікування ХП (ЗЛ). У II групу включено 22 хворих, у комплекс лікування яких було додатково до ЗЛ включали курс модифікованого лаважу кишечника. Ефективність і тривалість процедур визначали за лабораторними, антропометричними та інструментальними параметрами ХП і ПТН при ХП після перенесеного ГП.

Процеси про- і антиоксидантних порушень досліджували з визначенням вмісту малонового альдегіду, супероксиддисмутази, каталази, SH-груп.

Результати. Запропонована методика кишкового лаважу продемонструвала, що її застосування дає можливість збільшити час лаважу кишечника за рахунок «пульсуючої» подачі рідини, забезпечує щадний вплив промивання на слизову оболонку кишки, запобігає додатковій травматизації кишечника за необхідності уведення лікарських засобів. Використання подвійного контуру дозволяє вводити лікарські засоби одразу після лаважу без виймання зонду, запобігаючи таким чином змішуванню і можливим побічним ефектам при потребі одночасного застосування декількох лікарських засобів.

Висновки. Під час дослідження доведено вищий рівень ефективності запропонованого лікувального комплексу із виключенням курсу кишкового лаважу порівняно з протокольним комплексом для ведення пацієнтів із терапевтичним загостренням хронічного панкреатиту (ХП) після перенесеного в анамнезі гострого панкреатиту (ГП).

Проведений аналіз рівня С-реактивного протеїну засвідчив, що цей параметр може слугувати маркером глибини інтоксикації і гостроти запалення. Застосування курсу процедур кишкового лаважу у загальноприйнятому лікуванні пацієнтів з ХП після перенесеного ГП зумовило зменшення больового синдрому, покращання антропометричних параметрів, показників копрограми і нормалізації про- та антиоксидантних змін.

Ключові слова: хронічний панкреатит, про- та антиоксидантні чинники, кишковий лаваж, С-реактивний протеїн, перенесений гострий панкреатит.

Effectiveness of intestinal lavage for the inflammatory, pro- and antioxidant processes correction in the treatment of chronic pancreatitis therapeutic exacerbation

B.O. Mihenko, L.S. Babinets

Chronic pancreatitis (CP) is an inflammatory disease of the pancreas with periods of exacerbation and remission. Frequent long-term exacerbations lead to the destruction of the soft tissue and a decrease in its functional properties. CP is manifested by an activation of inflammation, severe pain that reduces the quality of life, the development of exocrine and endocrine insufficiency and the development of polynutrient trophologic insufficiency (PTI), which requires adequate correction.

The objective: to study the dynamics of inflammatory, pro- and antioxidant parameters under the influence of the use of the intestinal lavage method in patients with the therapeutic exacerbation of CP that occurred after acute pancreatitis (AP).

Materials and methods. The study included 60 patients with CP after a history of AP. Patients were divided into two groups. I group included 38 patients who received a generally accepted complex of CP treatment. II group included 22 patients, whose treatment complex included a course of modified intestinal lavage in addition to the drug therapy. The effectiveness and duration of the procedures were determined by laboratory, anthropometric and instrumental parameters of CP and PTI in the patients with CP after AP history.

The processes of pro- and antioxidant disorders were studied with the determination of the content of malonaldehyde, superoxide dismutase, catalase, and SH-groups.

Results. The proposed method of intestinal lavage demonstrated that its use makes possible to increase the time of intestinal lavage due to the “pulsating” supply of liquid, provides a gentle effect of washing on the intestinal mucous membrane, and prevents additional traumatization of the intestine in case of the need to administer drugs.

The use of a double circuit allows to administer drugs immediately after lavage without the probe removal, and in such way to prevent the mixing and possible side effects when using several drugs at the same time.

Conclusions. The study demonstrated that the higher level of effectiveness of the proposed treatment complex with the inclusion of a course of intestinal lavage compared to the protocol complex for the management of patients with a therapeutic exacerbation of chronic pancreatitis (CP) after a history of acute pancreatitis (AP) was proved.

The analysis of the level of C-reactive protein proved that this parameter can be a marker of the depth of intoxication and the severity of inflammation. The use of a course of intestinal lavage procedures in the generally accepted treatment of patients with CP after the history of AP led to a decrease in pain syndrome, improvement of anthropometric parameters, coprogram indicators and normalization of pro- and antioxidant changes.

Keywords: chronic pancreatitis, pro- and antioxidant factors, intestinal lavage, C-reactive protein, acute pancreatitis.

Загострення хронічного панкреатиту (ХП), за даними багатьох науковців і практиків, проявляється сплеском запалення і супроводжується посиленням оксидативного стресу і ослабленням антиоксидантного захисту. Також такі загострення, особливо при безперервно рецидивуючому перебігу ХП, призводять до формування і прогресування функціональної екзокринної та ендокринної недостатності підшлункової залози (ПЗ). На тлі функціональної неспроможності ПЗ досить часто виникає полінутрієнна трофологічна недостатність (ПТН) [1, 2, 15, 20].

Поліфакторний механізм ураження тонкої та товстої кишки при ХП вимагає прицільної уваги лікаря щодо усунення чинників, які є основною причиною порушення всмоктування та наростання ознак ПТН, викликають абдомінальний дискомфорт і часто є причиною болю у таких пацієнтів [3, 11, 12, 13, 14].

Мета дослідження: аналіз динаміки запальних, про- та антиоксидантних параметрів під впливом використання методу лаважу кишечника при терапевтичному загостренні ХП, що виник після перенесеного гострого панкреатиту (ГП).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено ефективність застосування модифікованого лаважу кишечника для покращення ентерального травлення у хворих на ХП з ознаками ПТН після перенесеного ГП.

Обстежено 60 хворих на ХП після перенесеного в анамнезі ГП, яких було розподілено на групи.

До I групи увійшли 38 пацієнтів, які отримували загальноприйнятій комплекс лікування ХП (ЗЛ), що включав замісну ферментативну терапію препаратами чистого панкреатину в адекватній дозі (25–40 тис. під час кожного прийому їжі) з додатковим приєднанням курсу ентеральних антибактеріальних засобів, за потреби – інгібіторів протонної помпи, прокінетиків, про- та пребіотиків, спазмолітиків, сорбентів, засобів проти метеоризму.

Така «паатогенетично обгрунтована» підпрагмазія при ХП призводить до низького комплаєнсу і неможливості отримати тривалу ремісію з нормалізацією функціональної спроможності ПЗ [6–8, 10]. Тому досягнення якнайшвидшого покращення самопочуття, зняття ентеральної інтоксикації шляхом підсилення ефективності ЗЛ зі свого боку покращує якість життя пацієнтів і відновлює їхню прихильність до тривалої замісної терапії ферментами та іншими препаратами [4, 5, 9, 16, 17].

До II групи включено 22 хворих, у комплекс лікування яких додатково до ЗЛ включали курс модифіковано-

го лаважу кишечника 1–5 процедур залежно від тяжкості клінічної симптоматики, а ефективність і тривалість визначали за лабораторними, антропометричними та інструментальними параметрами ХП і ПТН при ХП після перенесеного ГП. Для оцінювання трофологічного статусу (ТС) при ХП використовували визначення наступних антропометричних показників:

- індекс маси тіла,
- вимірювання шкірно-жирової складки над трицепсом (ШЖСТ),
- соматичний пул білка оцінювали за окружністю м'язів плеча (ОМП) [1, 2].

Лабораторними маркерами покращення ТС та перебігу ХП були рівень загального білка, холестерину, глюкози в плазмі крові, оцінка копрограми у балах (за один бал приймали одну патологічну ознаку). Процеси про- та антиоксидантних порушень досліджували з визначенням вмісту малонового альдегіду (МА), супероксиддисмутази (СОД), каталази, SH-груп.

Активність СОД визначали біохімічним методом з нітротетразолієм синім, який конкурує за супероксидні аніони, що утворюються внаслідок аеробної взаємодії відновленої форми НАДН₂ і феназинметасульфату. Кількість ферменту, який здатний пригнічувати відновлення нітротетразолію синього на 50,0%, приймають за 1 ум.од.

Визначення каталази у плазмі крові побудовано на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс.

Методика визначення SH-груп за реакцією з п-меркурбензоатом натрію дає можливість оцінити антиоксидантний захист організму, оскільки SH-групи вступають в реакції з вільними радикалами безпосередньо або ферментативним шляхом за участю глутатіонпероксидази і гідроперексидів ліпідів.

МА визначали у реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою з подальшою спектрофотометрією з контролем (буферний розчин) при довжині хвилі 532–535 нм.

Дослідження СРІ проводили імуноферментним методом із використанням набору реагентів фірми «DRG-Diagnostics» на імуноферментному фотоколориметрі «HUMAREADER» фірми «Human».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Методика кишкового лаважу – це промивання всього травного тракту (ТТ) у природному напрямку спеціальним сольовим розчином з метою детоксикації організму, корекції параметрів гомеостазу, функціональних

порушень органів травлення і систем мікробіоценозу кишечника. Пацієнти п'ють розчин (у певних випадках їм вводять розчин через назогастральний або назоудо-нальний зонд), який потім виділяється природним шляхом. Ця медична технологія призначена для підвищення ефективності і скорочення термінів лікування і реабілітації хворих з екзо- і/або ендотоксикозом [18, 19, 21].

Відомо багато фармакологічних засобів, які використовують при лаважі ТТ, а саме: водні розчини високомолекулярного поліетиленгліколю та електролітів. Також для проведення кишкового лаважу застосовують препарати, до складу яких входить поліетиленгліколь. Він утримує воду і створює об'єм у порожнині кишечника, діє як осмотично активний засіб [22–25].

Призначення модифікованого лаважу кишечника проводили у фазі терапевтичного загострення і нестійкої ремісії в умовах денного стаціонару та в амбулаторних умовах. Після курсу лікування із застосуванням модифікованого кишкового лаважу у пацієнтів ІІ групи спостерігалось більш швидке покращення клінічного перебігу захворювання (зниження симптомів здуття живота з больовим синдромом, зменшення частоти проносів і покращення показників копрограми), більш виражена позитивна динаміка при оцінюванні досліджуваних антропометричних показників і ПТН після застосування курсу модифікованого лаважу, який призначали диференційовано до клінічного стану і ТС.

Внаслідок цього ІМТ збільшився в середньому на 5,39% ($p < 0,05$), ШЖСТ мала тенденцію до незначного збільшення – 1,2% ($p > 0,05$), також відзначено покращення лабораторних досліджуваних показників щодо пацієнтів І групи.

Аналіз отриманих даних довів вищу ефективність у лікуванні хворих на ХП ЗЛ із включенням курсу кишкового лаважу. Зафіксовано зменшення числа хворих з наявним больовим синдромом із 38 випадків до 18 у І групі (47,0%). У ІІ групі елімінація проявів болю після лікування відбувалася з 22 до 6 випадків (27,0%). У групі ЗЛ зменшення випадків диспепсичних проявів відбувалося на 65,0%, у групі із ЗЛ з додатковим застосуванням кишкового лаважу – на 79,2%. За результатами аналізу динаміки копрограми встановлено зниження сумарної бальності копрограми з $4,5 \pm 0,5$ до $2,7 \pm 0,3$ у І групі.

Під час аналізу про- та антиоксидантних параметрів було встановлено достовірне зменшення вмісту МА після лікування в обох групах:

- у групі ЗЛ рівень МА достовірно знизився на 1,40 мкмоль/л ($p < 0,01$);
- у 2-й групі із застосуванням кишкового лаважу спостерігали достовірне зниження МА на 2,22 мкмоль/л ($p < 0,001$), що вказувало на більш значне пригнічення прооксидантних механізмів під впливом запропонованого комплексу порівняно із ЗЛ.

Також констатували достовірне зростання активності СОД під впливом лікування, а саме: на 14,4 ум.од. у групі ЗЛ, а у ІІ групі з кишковим лаважем рівень СОД зростав на 30,5 ум.од. Рівень показника SH-груп підвищувався після лікування в обох групах: у ІІ групі рівень підвищення SH-груп був достовірно більш значущим і становив 9,92 ммоль/л (19,09%) ($p < 0,05$), в той

час як у І групі – лише на 6,20% ($p > 0,05$). У групі пацієнтів із ЗЛ і кишковим лаважем відсоток зниження рівня церулоплазміну становив 43,32% ($p < 0,001$), що достовірно нижче таких значень у групі ЗЛ (на 16,22%; $p > 0,05$).

Аналіз вмісту СРП констатував, що цей параметр може слугувати маркером глибини інтоксикації і гостроти запалення, а також визначальним для призначення кількості процедур кишкового лаважу:

- при СРП 3,0–7,0 г/мл – виконували одну процедуру лаважу;
- при СРП 7,0–14,0 мг/л – 3 процедури,
- при СРП 30,0–50,0 мг/л – 5 процедур.

Пацієнтів із вищим рівнем СРП у дослідження не включали, спрямовуючи на стаціонарне лікування.

Під час дослідження доведено вищий рівень ефективності запропонованого лікувального комплексу із включенням курсу кишкового лаважу порівняно з протокольним комплексом для ведення пацієнтів із терапевтичним загостренням ХП після перенесеного в анамнезі ГП.

Позитивні ефекти щодо корекції перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи захисту довели виражений детоксикаційний ефект запропонованого методу лікування шляхом усунення прямої токсичної дії чинників окисного стресу та активізації захисних антиоксидантних чинників, а також через позитивний вплив цих патогенетичних чинників на антропометричні і копрологічні прояви ПТН.

ВИСНОВКИ

1. Впроваджена в амбулаторну практику технологія кишкового лаважу має наступні переваги:

- дає можливість збільшити час лаважу кишечника за рахунок «пульсуючої» подачі рідини,
- забезпечує щадний вплив промивання на слизову оболонку кишки,
- запобігає додатковій травматизації кишечника за необхідності такого введення лікарських засобів.

Використання подвійного контуру дозволяє вводити лікарські засоби одразу після лаважу без виймання зонду, запобігаючи таким чином змішуванню і можливим побічними ефектами за потреби одночасного застосування декількох лікарських засобів.

2. Аналіз вмісту С-реактивного протеїну довів, що цей показник може слугувати маркером глибини інтоксикації і гостроти запалення, а також визначальний для призначення кількості процедур кишкового лаважу.

3. Впровадження використання кишкового лаважу до протокового амбулаторного лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом після перенесеного гострого панкреатиту сприяло більш ефективному зменшенню больового синдрому, покращанню антропометричних параметрів, показників копрограми і нормалізації про- та антиоксидантних змін.

Перспектива подальших досліджень: плануємо дослідити і впровадити методики реабілітації пацієнтів після терапевтичного загострення хронічного панкреатиту після перенесеного гострого панкреатиту в анамнезі.

Відомості про авторів

Мігенько Богдан Орестович – канд. мед. наук, доцент, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (067) 810-57-20. *E-mail: migenkob@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2192-7238

Бабінець Лілія Степанівна – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (067) 352-07-43. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0560-1943

Information about the authors

Migenko Bogdan O. – MD, PhD, Associate Professor, Department Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil; tel.: (067) 810-57-20. *E-mail: migenkob@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2192-7238

Babinets Lilya S. – MD, PhD, Professor, Head of the Department Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil; tel.: (067) 352-07-43. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0560-1943

ПОСИЛАННЯ

- Babinets LS. The role of intestinal microbiocenosis in the formation of poly-nutrient and trophological deficiencies in patients with chronic pancreatitis. *Visn nauk literal.* 2006;1;12-4.
- Gubergits NB. Pancreatic pain: how to help the patient. *Kyiv: Express;* 2004. 176 p.
- Kondratenko PG, editor. Guide to clinical surgery. Donetsk; 2005. 752 p.
- Babinets LS, Kysai KY, Kotsaba YY, Halabitska IM, Melnyk NA, Semenova IV, et al. Improvement of the complex medical treatment for the patients with chronic biliary pancreatitis. *Wiad Lek.* 2017;70(2):213-6.
- Babinets LS, Kastnerova M, Kornatovska Z, Andrijuk L, Kotsaba JY, Kyt-say C, et al. The correlations between trophology status and the main disease characteristics of patients with biliary. *Genesis chronic pancreatitis. Acta Salus Vitae.* 2017;5(1):9-17.
- Babinets LS, Melnyk NA, Shevchenko NO, Sasyk GM, Zemlyak OS, Kopach OY, et al. Optimization of the complex therapy of chronic pancreatitis with metabolic syndrome. *Wiad Lek.* 2018;71(2 pt 1):337-40.
- Bellin MD, Whitcomb DC, Abberbock J, Sherman S, Sandhu BS, Gardner TB, et al. Patient and Disease Characteristics Associated With the Presence of Diabetes Mellitus in Adults With Chronic Pancreatitis in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1457-65. doi: 10.1038/ajg.2017.181.
- Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, Poley JW, van Goor H, Wilder-Smith OH. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *PLoS One.* 2012;7(8):e42096. doi: 10.1371/journal.pone.0042096.
- Dominguez-Munoz JE, editor. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. Oxford: Blackwell Publ. Co.; 2005. 535 p.
- Gubergits NB, Babinets LS, Halabitska IM. Effectiveness of the vitamin drug Doctov it for correction of clinical symptomatology and restoration of life quality in complex therapy of chronic erosive H. pylori-associated. *Herald Pancreatic Club.* 2019;44 (3):62-9.
- Lieb JG 2nd, Forsmark CE. Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(7):706-19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03931.x.
- Pezzilli R. Pain in chronic pancreatitis: from the bench to the bedside. *JOP.* 2012;13(2):245-6.
- Vardanyan M, Riolo HL. Pathogenesis of chronic pancreatitis-induced pain. *Discov Med.* 2010;9(47):304-10.
- Apte M, Pirola R, Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(10):2711-22. doi: 10.1089/ars.2011.4079.
- Whitcomb DC. Primer on Precision Medicine for Complex Chronic Disorders. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(7):e00067. doi: 10.14309/ctg.000000000000067.
- Bala M, Kashuk J, Moore EE, Kluger Y, Biffi W, Gomes CA, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg.* 2017;12:38. doi: 10.1186/s13017-017-0150-5.
- Jameson LJ, Fauci A, Kasper D. Harrison's Principles of Internal Medicine: 20 Edition. United States: McGraw-Hill Education; 2018. 4048 p.
- Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1096-101. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
- Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019;43(3):659-95. doi: 10.1007/s00268-018-4844-y.
- Pavitt MJ, Swanton LL, Hind M, Apps M, Polkey MI, Green M, et al. Choking on a foreign body: a physiological study of the effectiveness of abdominal thrust manoeuvres to increase thoracic pressure. *Thorax.* 2017;72(6):576-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209540.
- Nolan JP, Maconochie I, Jasmeed S, Olasveengen TM, Greif R, Wyckoff MH, et al. Executive Summary: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2020;142:S2-27. doi: 10.1161/CIR.0000000000000890.
- Web resource Center for Evidence-based Medicine at the University of Oxford [Internet]. Oxford. Available from: <https://www.cebm.net/>.
- Australian National Health and Medical Research Council. We are Health and Aged Care Helping keep Australians healthy and safe [Internet]. Australia: ANHMRC. Available from: <https://www.health.gov.au/>.
- Web resource American College of Physicians (ACP) [Internet]. Philadelphia: ACP. Available from: <https://www.acponline.org/>.
- Pogromov AP, Pogromov VA, vineyards. Pogromov AP, Pogromov VA, patient holders. Means for intestinal lavage. Wine patent RU 2473330; 2013 Jan 27.

Стаття надійшла до редакції 14.11.2022. – Дата першого рішення 21.11.2022. – Стаття подана до друку 16.12.2022

Ефективність комплексної корекції ендотоксикозу при хронічному панкреатиті у ході відновного лікування

З.І. Сабат, Л.С. Бабінець

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

У літературі описані клінічні прояви та особливості синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) при тяжких і критичних станах. СЕІ – один із визначальних типових клініко-патогенетичних синдромів формування і тяжкості хронічного панкреатиту (ХП).

Мета дослідження: аналіз параметрів СЕІ при ХП поза загостренням та їхній вплив на якість життя пацієнтів та динаміку під впливом запропонованих програм лікування із включенням препаратів гінкго білоба і біорегуляційної терапії.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 100 пацієнтів з діагнозом ХП, які проходили лікування в амбулаторних умовах. Вік пацієнтів коливався у межах від 25 до 73 років, середній вік становив $51,0 \pm 1,1$ року. СЕІ визначали на основі концентрації середньомолекулярних пептидів з максимумом поглинання при довжині хвилі 254 нм та 280 нм і циркулюючих імунних комплексів. Якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою опитувальника SF-36.

Пацієнти були розподілені на три групи. Обстежувані 1-ї групи ($n=34$) отримували загальноприйняте лікування (ЗПЛ) згідно з клінічним діагнозом і запропонованим МОЗ України протоколом (наказ № 638 від 10.09.2014 р.), 2-ї групи ($n=33$) – ЗПЛ, підсилене курсом препарату гінкго білоба (мемоплант), 3-ї групи ($n=33$) – ЗПЛ із курсом мемопланту та біорегуляційної терапії (БРТ).

Результати. В обстежених пацієнтів з ХП виявлено зниження усіх показників якості життя за SF-36, найбільше зменшились рольове ($33,7 \pm 3,4$) та емоційне ($37,0 \pm 3,9$) функціонування, середнє значення фізичного здоров'я становило – $51,1 \pm 7,2$, психологічного – $45,1 \pm 3,9$. Зафіксовано зростання показників СЕІ, які достовірно корелювали з показниками якості життя. З додаванням до ЗПЛ препарату гінкго білоба відзначали більш значну динаміку регресії СЕІ за рівнями досліджуваних показників, однак їх нормалізацію до контрольного рівня спостерігали лише у 3-й групі пацієнтів, які отримували додатково курс БРТ ($p < 0,001$).

Висновки. У дослідженні встановлено негативний вплив СЕІ на параметрами якості життя за SF-36 пацієнтів з ХП, що обґрунтовує необхідність його корекції.

Більш виражений СЕІ за рівнями досліджуваних показників виявлено серед осіб з надмірною та зниженою масою тіла ($p < 0,05$), що свідчить про тяжкий перебіг запального процесу. За динамікою індикаторних показників СЕІ у пацієнтів з ХП можна стверджувати про вищу ефективність терапії при додаванні до загальноприйнятого лікування препарату гінкго білоба та курсу біорегуляційної терапії.

Ключові слова: хронічний панкреатит, синдром ендогенної інтоксикації, якість життя, біорегуляційна терапія, гінкго білоба.

Efficiency of complex correction of endotoxycosis in chronic pancreatitis during renewal treatment

Z.I. Sabat, L.S. Babinets

Clinical manifestations and features of endogenous intoxication syndrome (EIS) in severe and critical conditions are described in the literature. EIS is one of the defining typical clinical and pathogenetic syndromes of the formation and severity of chronic pancreatitis (CP).

The objective: to analyze the EIS parameters by CP in patients outside of exacerbation and their impact on the quality of patient's life and the dynamics under the influence of the proposed treatment programs with the inclusion of ginkgo biloba drugs and bioregulatory therapy.

Materials and methods. 100 patients with diagnosis of CP who had outpatient treatment took part in the study. The age of the patients ranged from 25 to 73 years old, the average age was 51.0 ± 1.1 years. EIS was determined based on the concentration of medium molecular weight peptides with maximum absorption at the wavelength 254 nm and 280 nm and circulating immune complexes. Patients' quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire.

The patients were divided into three 3 groups. The persons in the 1st group ($n=34$) received generally accepted treatment (GAT) in accordance with the clinical diagnosis and the protocol proposed by the Ministry of Health of Ukraine (Order No. 638 of 09/10/2014), the patients in the 2nd group ($n=33$) received GAT together with a course of ginkgo biloba (memoplant), the individuals in the 3rd group ($n=33$) received the GAT with a course of memoplant and bioregulatory therapy (BRT).

Results. In the examined patients with CP a decrease in all indicators of the quality of life according to the SF-36 was found, the parameters of the role (33.7 ± 3.4) and emotional (37.0 ± 3.9) functioning scales decreased mostly, the average value of physical health was 51.1 ± 7.2 , psychological one – 45.1 ± 3.9 . An increase in EIS indicators was determined, which were reliably correlated with indicators of quality of life. In the patients who received GAT and ginkgo biloba the more significant dynamics

of EIS regression were established at the levels of the studied indicators, however, their normalization to the control level was observed only in the 3rd group of patients who received an additional course of BRT ($p < 0.001$).

Conclusions. The results of the study determined a negative impact of EIS on parameters of quality of life according to the SF-36 in patients with CP, which justifies the necessity for the correction.

A more severe EIS according to the levels of the studied indicators was found among people with excessive and reduced body weight ($p < 0.05$), which indicates a more severe course of the inflammatory process. According to the dynamics of EIS the indicators in patients with CP it is possible to claim a higher efficiency of therapy with additional prescription to the generally accepted treatment of ginkgo biloba and a course of bioregulatory therapy.

Keywords: *chronic pancreatitis, endogenous intoxication syndrome, quality of life, bioregulatory therapy, ginkgo biloba.*

У пацієнтів з хронічною патологією різного генезу внаслідок порушення нормального ходу метаболічних процесів у крові та інших біологічних рідинах організму накопичується значна кількість патологічних продуктів обміну, 75–80 % з яких входить до пулу так званих середньомолекулярних пептидів (СП) [1]. Внаслідок цього формується клініко-лабораторний синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ). Низка авторів вважають, що підвищення рівня СП – це одна із найчутливіших ознак СЕІ, що обумовлює підтримку неспецифічної метаболічної інтоксикації з типовою для подальшого патологічного стану клінічною симптоматикою:

- загальною слабкістю,
- нездужанням,
- підвищеною втомлюваністю,
- зниженням працездатності,
- порушенням сну та апетиту,
- тривалою астенозацією [2–5].

СЕІ є одним із визначальних типових клініко-патогенетичних синдромів формування і тяжкості хронічного панкреатиту (ХП) [1, 5]. Перспективний принцип профілактики та корекції СЕІ – застосування методів, здатних не лише зменшувати клінічну симптоматику, а й нормалізувати вегетативний статус, регулювати гормональний і метаболічний баланс, що притаманно біорегуляційній терапії [6–9], вегетотропним препаратами на основі гінкго білоба, які, окрім інших позитивних ефектів, володіють протизапальною дією, що також обґрунтовує доцільність їхнього використання [10–15].

Мета дослідження: оцінювання параметрів синдрому ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті поза загостренням та їхнього впливу на якість життя пацієнтів, а також динаміки під впливом запропонованих програм лікування із включенням препаратів гінкго білоба і біорегуляційної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 100 амбулаторних пацієнтів з діагнозом ХП, які проходили відновне лікування після виписки з терапевтичного відділення №2 КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2». Якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою опитувальника SF-36. СЕІ визначали за допомогою СП із максимумом поглинання при довжині хвилі 254 нм (СП-254) та 280 нм (СП-280) і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). СП вивчали за методикою М.І. Габрієляна та співавторів спектрофотометрично. Вміст ЦІК оцінювали за методикою К.А. Максимовича та В.В. Желтвай.

Пацієнтів було розподілено на три групи:

1-а група (n=34) – призначали загальноприйняте лікування (ЗПЛ) згідно з клінічним діагнозом і запро-

понованим МОЗ України протоколом (наказ № 638 від 10.09.2014 р.);

2 група (n=33) – ЗПЛ, підсилене курсом вегетотропного засобу із вмістом гінкго білоба (мемопланту),

3 група (n=33) – ЗПЛ із курсом мемопланту та біорегуляційної терапії (БРТ) за запропонованою схемою: момордика композитум (по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово 2 рази на тиждень № 10), траумель С (по 1 ампулі 2,2 мл внутрішньом'язово через день № 10) та ньорексан (по 1 таблетці тричі на добу, курсом 1 міс).

Обчислювали середні арифметичні величини (М) із стандартною похибкою середнього (m). Перевірку гіпотез про достовірність різниці двох середніх (p) виконували за допомогою t-критерію Стьюдента для показників з нормальним розподілом даних. Непараметричні тести застосовували для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від нормального»: U-критерій Манна-Уїтні – для порівняння двох незалежних вибірок, W-критерій Вілкоксона – для оцінки динамічних змін всередині груп. Результати вважали достовірними при рівні їх статистичної значимості $p < 0,05$.

Проводили також кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта Пірсона (r) при нормальному розподілі даних та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R) – при розподілі, відмінному від нормального.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнтів коливався у межах від 25 до 73 років (середній вік – $51,0 \pm 1,1$ року. Частка жінок становила 56 %, середній вік – $53,5 \pm 1,6$ року, чоловіків відповідно – 44 % (n=44), середній вік – $48,0 \pm 1,3$ року. Серед обстежених превалювали пацієнти з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) – 51 особа, з надмірною масою тіла були 32 пацієнти, зі зниженою – 17. Жінки переважали серед пацієнтів з нормальною та надмірною масою тіла, їхня частка становила 53 % (n=27) та 66 % (n=21) відповідно. Серед пацієнтів зі зниженою масою більшість становили чоловіки – 53 % (n=9).

У підгрупі пацієнтів з нормальним ІМТ вік пацієнтів був від 25 до 71 року (середній вік – $51,05 \pm 1,65$ року), у підгрупі з підвищеним ІМТ (35–73) та $53,93 \pm 1,91$ року відповідно, в осіб зі зниженим ІМТ (34–55) та $45,7 \pm 1,6$ року відповідно. Це статистично значуще відрізнялось від значень пацієнтів з нормальною ($p < 0,05$) та підвищеною масою тіла ($p < 0,01$).

Серед обстежених пацієнтів з ХП встановлено зниження усіх показників якості життя за SF-36 щодо таких показників у групі здорових осіб, співставних за віком і статтю (рис. 1). Зафіксовано найбільше зменшення рольового ($33,7 \pm 3,4$) та емоційного ($37,0 \pm 3,9$) функціонування. Середні значення фізичного здоров'я за чотирима

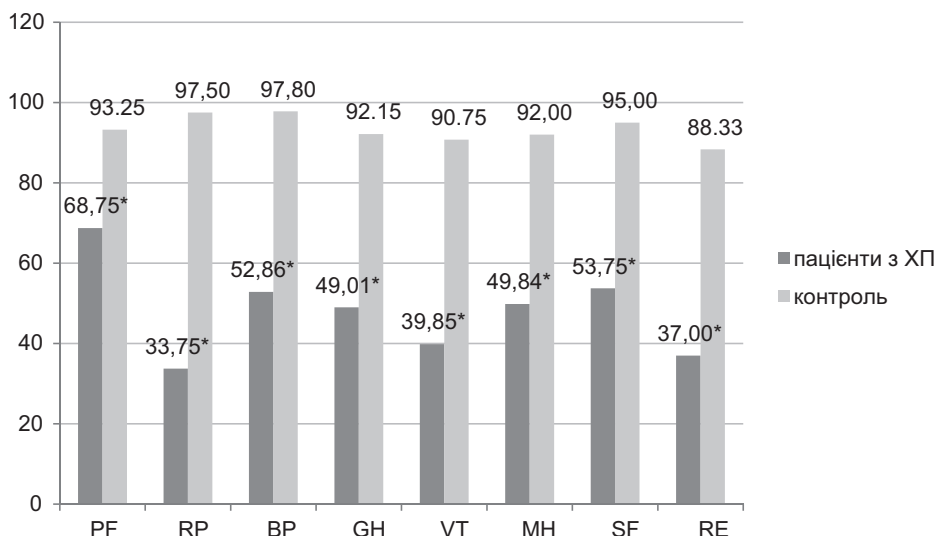


Рис. 1. Якість життя пацієнтів з ХП

Примітка. * – Достовірна відмінність щодо групи контролю, $p < 0,01$.

шкалами (фізичне функціонування – PF, рольове функціонування – RP, біль – BP, загальний стан здоров'я – GH) становило $51,1 \pm 7,2$, психологічного (життєва активність – VT, психічне здоров'я – MH, соціальне – SF та емоційне – RE функціонування) – $45,1 \pm 3,9$.

Отже, серед пацієнтів з ХП поза загостренням виявлено тенденцію до більш вираженого впливу на психологічну компоненту якості життя за SF-36.

У пацієнтів з ХП поза загострення було встановлено більш високий рівень показників СЕІ щодо таких у групі контролю: СП-254 – на 41,9 %, СП-280 – на 54,3 %, ЦІК – на 67,1 % відповідно. Констатували більш виражений СЕІ серед обстежених з підвищеною та зниженою масою тіла, що свідчить про тяжкий перебіг запального процесу, показники були достовірно вищими щодо таких групи пацієнтів із нормальним ІМТ (табл. 1). Параметри ендотоксикозу в групі зі зниженою масою статично значуще не відрізнялись від таких у пацієнтів з надмірною масою тіла.

Кореляційний аналіз між показниками СЕІ та значень шкал якості життя встановив достовірні зв'язки СП-254 та СП-280 з усіма параметрами якості життя за SF-36, однак найбільш значущі – із значеннями шкал психологічного компоненту здоров'я, зокрема із життєвою активністю (VT) ($r = -0,566$; $p < 0,01$ і $r = -0,519$; $p < 0,01$ відповідно) та психічним здоров'ям

(MH) ($r = -0,580$; $p < 0,01$ і $r = -0,529$; $p < 0,01$ відповідно). Між значенням ЦІК встановлено достовірні зворотні кореляційні зв'язки з усіма параметрами психологічного компоненту здоров'я за SF-36, особливо з життєвою активністю ($r = -0,450$; $p < 0,01$), а також із значеннями шкал фізичного компоненту – з болем ($r = -0,226$; $p < 0,05$) і загальним станом здоров'я ($r = -0,226$; $p < 0,05$).

Отже, ендотоксикоз при ХП суттєво впливає як на фізичний, так і на психологічний компоненти якості життя пацієнтів за SF-36.

Після проведеної стандартизованої терапії у пацієнтів спостерігали незначне, але достовірне ($p < 0,001$) зменшення вираженості СЕІ за досліджуваними показниками: СП-254, СП-280 та ЦІК (табл. 2). Додавання до ЗПЛ мемопланту призвело до більш значної динаміки регресії СЕІ, однак нормалізацію показників до контрольного рівня спостерігали лише у 3-й групі пацієнтів, які, окрім ЗПЛ, отримували курс мемопланту та БРТ (рис. 3).

У літературі описані клінічні прояви та особливості СЕІ при різних критичних і тяжких станах: септицемії, опіках, уремії, множинній травмі, ускладненій хірургічній патології, а також гострому панкреатиті. Поодинокі дослідження присвячені дослідженню СЕІ при ХП в коморбідності з іншими захворюваннями, а саме: цукровим діабетом 2-го типу, хронічним необ-

Таблиця 1

Показники СЕІ серед пацієнтів з ХП в залежності від ІМТ

Показник СЕІ	Група контролю, n=20	Досліджувана група			
		Пацієнти з ХП, n=100	ІМТ в нормі, n=51	ІМТ підвищений, n=32	ІМТ знижений, n=17
СП-254, ум. од.	327,9 \pm 1,7	465,4 \pm 4,2*	429,1 \pm 3,1*	504,2 \pm 3,1**	501,5 \pm 5,2**
СП-280, ум. од.	134,1 \pm 1,0	206,9 \pm 2,6*	187,2 \pm 2,0*	228,0 \pm 3,5**	226,5 \pm 4,6**
ЦІК	63,5 \pm 1,18	106,1 \pm 1,4*	100,5 \pm 1,9*	110,8 \pm 2,2**	114,3 \pm 3,3**

Примітки: * – достовірна відмінність показників щодо групи контролю ($p < 0,05$);

** – достовірна відмінність показників щодо групи пацієнтів з нормальним ІМТ ($p < 0,05$).

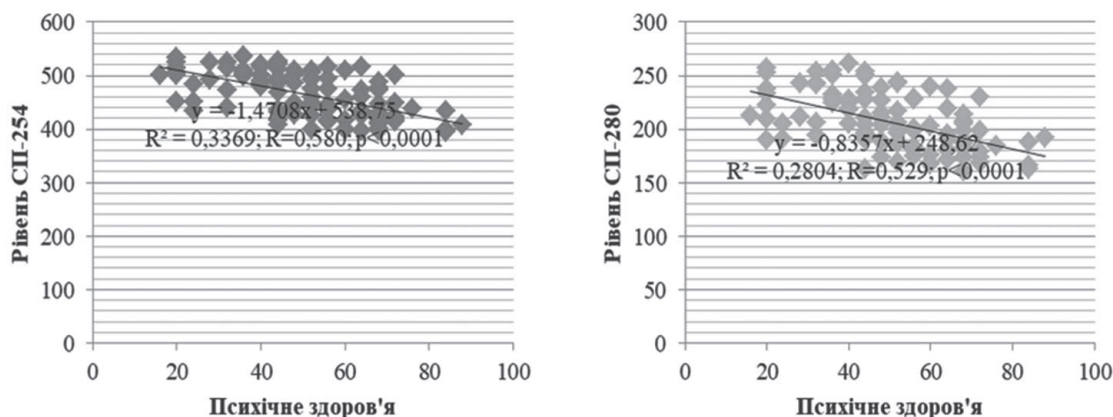


Рис. 2. Взаємозалежність рівня СР-254 та СР-280 з психічним здоров'ям за SF-36

Таблиця 2

Вплив досліджуваних програм лікування на параметри СЕІ пацієнтів із ХП

Показник	Контрольна група, n=20	Етап	Група пацієнтів		
			ЗПЛ, n=34	ЗПЛ + мемоплант, n=33	ЗПЛ + мемоплант + БРТ, n=33
ЦІК	63,5±1,19	I	106,5±2,33**	106,6±2,82**	105,24±2,37**
		II	87±2,19***□□ (p _{1,2} <0,05)	80,03±1,99***□□ (p _{2,3} <0,001)	63,97±0,87□□ (p _{1,3} <0,001)
СР-254	327,9±1,05	I	464,5±8,04**	467,97±6,57**	463,91±7,55**
		II	416,15±8,81***□□ (p _{1,2} <0,01)	378,79±5,71***□□ (p _{2,3} <0,001)	334,09±2,55□□ (p _{1,3} <0,001)
СР-280	134,1±1,05	I	206,94±5,03**	207,94±4,00**	206,03±4,76**
		II	189,70±3,76***□□ (p _{1,2} <0,01)	166,45±3,52***□□ (p _{2,3} <0,001)	136,52±1,35□□ (p _{1,3} <0,001)

Примітки: 1) I – показник до початку лікування; 2) II – показник після завершення лікування; 3) достовірна відмінність щодо групи контролю: * – p<0,05, ** – p<0,01; 4) різниця показників достовірна при порівнянні з такими до лікування: □□ – p<0,001.

структивним бронхітом, вірусними гепатитами, остеоартрозом [16–20]. Зокрема, у пацієнтів ХП, поєднаним з хронічним вірусним гепатитом В, які отримували стандартизоване лікування, максимально виражене підвищення рівня СР відзначалось в період загострення, однак у фазі ремісії захворювання їх рівень залишався вищим за норму в середньому у 3,5 раза через 1 міс після виписки зі стаціонару, у 2,75 раза – через 3 міс, у 2,79 раза – через 6 міс [19].

У цьому дослідженні також спостерігали підвищення маркерних показників СЕІ при ХП поза загостренням у період відновного лікування, що свідчить про недостатню ефективність загальноприйнятих підходів до лікування таких пацієнтів. Останніми роками з'явилась тенденція до універсалізації СЕІ, його виявляють при захворюваннях, за яких він не загрожує життю пацієнта, але значно погіршує прогноз та якість життя: неускладненому інфаркті міокарда та ішемічній хворобі серця, метаболічному синдромі, захворюваннях суглобів, хронічному пієлонефриті, тяжких дерматозах тощо.

Були запропоновані оригінальні програми корекції СЕІ при ХП у період відновного лікування, а також доведено їхню ефективність, про що свідчать наведені вище результати дослідження.

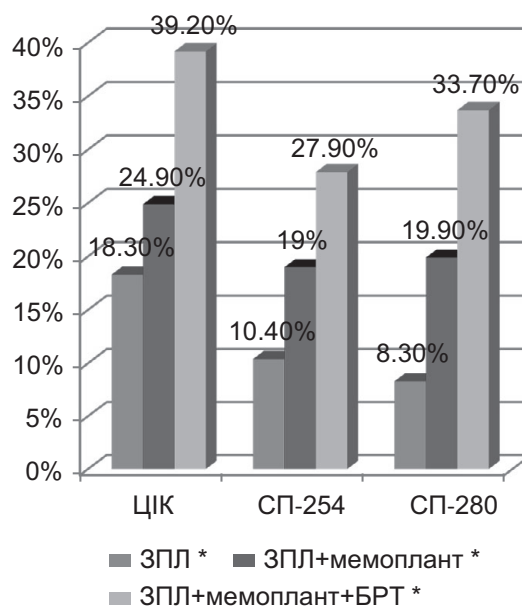


Рис. 3. Динаміка параметрів СЕІ під впливом досліджуваних лікувальних програм

ВИСНОВКИ

1. Для пацієнтів з ХП поза загостренням характерна наявність СЕІ, що супроводжується вищим рівнем досліджуваних параметрів щодо таких групи контролю (СП-254 – на 41,9 %, СП-280 – на 54,3 %, ЦІК – на 41,9 %), що негативно позначається на усіх параметрах якості життя пацієнтів за SF-36 (середнє значення фізичного здоров'я за SF-36 – 51,1±7,2, психологічного – 45,1±3,9).

2. Більш виражений СЕІ за рівнями досліджуваних показників виявлено серед осіб з надмірною та зниженою масою тіла (p<0,05), що свідчить про тяжчий перебіг запального процесу.

3. За динамікою досліджуваних СЕІ у пацієнтів з ХП було доведено вищу ефективність терапії при доданні до загальноприйнятого лікування препарату гінкго білоби (p<0,05 щодо ЦІК та p<0,01 щодо СП) та курсу лікування засобами біорегуляційної терапії (момордика композитум тощо) за запропонованою схемою (p<0,001).

Перспективи подальших досліджень. Оцінити вплив запропонованих програм лікування на вегетативний статус пацієнтів із ХП.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Сабат Зоряна Іванівна – аспірантка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (096) 439-91-89. *E-mail: adel-blanshet@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4744-8040

Бабінець Лілія Степанівна – проф., завідувачка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (067) 352-07-43. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-0560-1943

Information about the authors

Sabat Zoriana I. – MD, PhD-student, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Ternopil; tel.: (096) 439-91-89. *E-mail: adel-blanshet@ukr.net*
ORCID: 0000-0003-4744-8040

Babinets Lilia S. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Ternopil; tel.: (067) 352-07-43. *E-mail: lilyababinets@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-0560-1943

ПОСИЛАННЯ

- Babinets LS, Sabat ZI, Shaigen OR, Zemlyak OS. Syndrome of endogenous intoxication in chronic pancreatitis and comorbid conditions. *Med Ukraine Plus.* 2017;3(32):27-9.
- Johnson CD. Quality of life in chronic pancreatitis. *Clin Pancreatol Practising Gastroenterol Surg.* 2021;265-72. doi:10.1002/9781119570097.ch35.
- Kotsaba YY, Babinets LS. Analysis of quality of life in patients with chronic pancreatitis. Poland: Baltija Publishing; 2021, p. 63-7. doi: 10.30525/978-99 34-26-075-9-16.
- Phillips AE, Bick BL, Faghih M, Vikesh K, Singh SS, et al. Olesen on behalf of the pancreatic quantitative sensory testing (P-QST) consortium. Pain sensitivity and psychiatric comorbidities in chronic pancreatitis patients with and without pain: past experience matters. *Gastro Hep Advances.* 2022;1:796-802. doi: 10.1016/j.gastha.2022.04.013.
- Sabat ZI, Babinets LS, Levchuk LD. Assessment of the impact of endotoxemia in chronic pancreatitis on the psycho-emotional state and autonomic status of patients. *Pharmacol.* 2021;3(3):60-6.
- Dimpfel W. Effects of Neurexan on Stress-Induced Changes of Spectral EEG Power: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Exploratory Trial in Human Volunteers. *World J Neurosci.* 2019;9(3):100-12. doi: 10.4236/wjns.2019.93007.
- Herrmann L, Vicheva P, Kasties V, Danyeli LV, Szyzik GR, Denzel D, et al. fMRI Revealed Reduced Amygdala Activation after Nx4 in Mildly to Moderately Stressed Healthy Volunteers in a Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):3802. doi: 10.1038/s41598-020-60392-w.
- Pilipovich AA. The efficacy of Traumeel S in terms of evidence-based medicine. *Consilium Med.* 2017;19(2):157-62.
- Shevchenko NO, Babinets LS. Efficacy of anti-inflammatory and metabolic bio-regulation in complex therapy of chronic pancreatitis with the inflammatory changes of gastroduodenal zone organs. *Herald Pancreatic Club.* 2020;49(4):59-63. doi: 10.33149/vkp.2020.04.06.
- Achete de Souza G, de Marqui SV, Matias JN, Guiguer EL, Barbalho SM. Effects of Ginkgo biloba on Diseases Related to Oxidative Stress. *Planta Med.* 2020;86(6):376-86. doi: 10.1055/a-1109-3405.
- Barbalho SM, Direito R, Laurindo LF, Marton LT, Guiguer EL, Goulart RA, et al. Ginkgo biloba in the Aging Process: A Narrative Review. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(3):525. doi: 10.3390/antiox11030525.
- Dasgupta A. Antiinflammatory herbal supplements. *Translational inflammation.* United States: Academic Press; 2019, p. 69-91. doi: 10.1016/B978-0-12-813832-8.00004-2.
- Eisvand F, Razavi BM, Hosseinzadeh H. The effects of Ginkgo biloba on metabolic syndrome: A review. *Phytother Res.* 2020;34(8):1798-811. doi: 10.1002/ptr.6646.
- Ji H, Zhou X, Wei W, Wu W, Yao S. Ginkgol Biloba extract as an adjunctive treatment for ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Med (Baltimore).* 2020;99(2):e18568. doi: 10.1097/MD.00000000000018568.
- Tao Z, Jin W, Ao M, Zhai S, Xu H, Yu L. Evaluation of the anti-inflammatory properties of the active constituents in Ginkgo biloba for the treatment of pulmonary diseases. *Food Funct.* 2019;10(4):2209-20. doi: 10.1039/c8fo02506a.
- Babinets LS, Kryskiv OI, Shaihen OR, Khomin GO. Efficiency of bioregulatory approach to the comprehensive correction of endogenous intoxication in chronic lesions of the pancreaticobiliary system. *Gastroenterol.* 2020;54(2):84-87. doi:10.22141/2308-2097.54.2.2020.206225.
- Babak OYA, Zhelezniakova NM. Multivalency of mechanisms of endogenous intoxication syndrome in patients with comorbid chronic obstructive lung disease and chronic pancreatitis. *Probl Environmental Med Gen Clin Immunol.* 2012;(5):284-92.
- Redkva OV, Babinets LS, Halabitska IM. Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Wiad Lek.* 2021;74(10 cz 2):2557-9.
- Tieroshyn VO, Kryvulia IH. Characteristics of the syndrome of endogenous "metabolic" intoxication in patients with chronic viral hepatitis B combined with chronic pancreatitis. *Probl Environmental Med Gen Clin Immunol.* 2012;(6):652-8.
- Babinets LS, Halabitska IM. Patients with primary osteoarthritis under the influence of endotoxemia syndrome. In: Conference papers of the 8th Int Scie Conference Science progress in European countries: new concepts and modern solutions; 2019 Jul 12; Stuttgart. Stuttgart: ORT Publishing; 2019, p. 320-22.

Стаття надійшла до редакції 11.11.2022. – Дата першого рішення 17.11.2022. – Стаття подана до друку 22.12.2022

Дієвість диференційованої гепатотрофної терапії у комплексному веденні пацієнтів із коморбідністю хронічного панкреатиту і хронічного вірусного гепатиту С

Г.О. Хомин, Л.С. Бабінець

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Важливою проблемою поєднаного перебігу хронічного панкреатиту (ХП) і хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) є вивчення наслідків ХВГС, навіть пролікованого етіологічно, зокрема для стану підшлункової залози і печінки при ХП. Часто з цією метою застосовують гепатотрофну терапію, яка має бути диференційованою залежно від потреб пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС.

Мета дослідження: аналіз функціонального і структурного стану підшлункової залози і печінки хворих на ХП на тлі пролікованого ХВГС під впливом запропонованого комплексного лікування з додатковим включенням гепатотрофних препаратів.

Матеріали та методи. Обстежено 80 пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ХВГС. За методиками лікування хворих поділили на три групи. До 1-ї групи увійшли 20 пацієнтів із ХП і ХВГС, які отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) протягом 3 міс. До 2-ї групи включено 25 пацієнтів із ХП і ХВГС, які отримували ЗПК з додатковим включенням гепатотрофного засобу протягом 3 міс. До 3-ї групи увійшли 35 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням $SAGE \geq 2,0$, які приймали ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу протягом 3 міс з додаванням метадоксину протягом 3 міс.

Результати. Було констатовано більш значущий рівень ефективності лікувального комплексу з додатковим включенням гепатотрофного засобу при приєднанні метадоксину. Виявлено, що вміст фекальної α -еластази підвищувався відповідно на 19,6%, 37,5% і 66,9%, вміст глюкози знижувався на 13,4%, 11,0% і 28,4%, вміст глікованого гемоглобіну – на 12,3%, 22,1% і 25,8%, індекс НОМА – на 16,3%, 21,9% і 56,0%, бальний показник копрограми – на 12,8%, 18,3% і 88,7%, сумарний показник структури ПЗ – на 7,2%, 15,1% і 85,7%, а сумарний показник структури печінки – на 11,7%, 17,5% і 44,7% відповідно за групами ($p < 0,05$).

Встановлено, що включення курсу гепатотрофного засобу до стандартної терапії ХП із ХВГС покращувало результати лікування з відновлення функціонального і структурного стану ПЗ за даними досліджених параметрів.

Висновки. Додавання курсу комбінації гепатотрофних засобів достовірно посилило дієвість лікування за динамікою функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури ($p < 0,05$). Підтверджено, що комплексна лікувальна програма з додатковим включенням полісубстратного гепатопротектора перевищувала ефективність протоколу щодо структурного стану печінки на 36,0%, а з комбінацією гепатотрофних засобів – на 51,9%; щодо стану ПЗ – на 22,3% і 38,3% відповідно ($p < 0,05$). Комбіноване застосування гепатотрофних засобів було також більш ефективним, ніж монотерапія одним препаратом.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний вірусний гепатит С, гепатотрофна терапія, метадоксин, функціональний і структурний стан підшлункової залози.

Effectiveness of differentiated hepatotrophic therapy in complex management of patients with comorbidity of chronic pancreatitis and chronic viral hepatitis C

H.O. Khomin, L.S. Babinets

An important problem of the combined course of chronic pancreatitis (CP) and chronic hepatitis C virus (HCV) is the study of the effects of chronic HCV, even after the treatment, in particular for the condition of the pancreas and liver in patients with CP. Often hepatotrophic therapy is used for this purpose, which should be differentiated depending on the needs of patients with comorbidity of CP and chronic HCV.

The objective: to analyze the functional and structural condition of the pancreas and liver in patients with CP after the chronic HCV treatment by the proposed complex treatment with additional inclusion of hepatotrophic drugs.

Materials and methods. 80 patients with a combined course of CP and chronic HCV were examined. According to the methods of treatment the patients were divided into three groups. The 1st group included 20 patients with CP and chronic HCV, who received a common complex for treatment (CCT) by protocol for 3 months. In the 2d group 25 patients with CP and chronic HCV received CCT with additional inclusion of hepatotrophic agent for 3 months. The 3d group included 35 patients with CP and chronic HCV with $CAGE \geq 2.0$, who took CTC with additional inclusion of hepatotrophic agent for 3 months and metadoxine for 3 months.

Results. The more significant level of efficiency of therapeutic complex with the additional inclusion of hepatotrophic agent was determined when metadoxine was prescribed. It was found that the content of fecal α -elastase increased by 19.6 %, 37.5 %

and 66.9 %, glucose level decreased by 13.4 %, 11.0 % and 28.4 %, glyconized hemoglobin – by 12.3 %, 22.1 % and 25.8 %, HOMA index – by 16.3 %, 21.9 % and 56.0 %, coprogram score – by 12.8 %, 18.3 % and 88.7 %, the total index of the pancreas structure – by 7.2 %, 15.1 % and 85.7 %, and the total indicator of liver structure – by 11.7 %, 17.5 % and 44.7 %, respectively in groups ($p < 0.05$).

It was established that the inclusion of the hepatotropic medicine in the standard therapy of CP with chronic HCV improved the results of treatment for the restoration of the functional and structural condition of the pancreas.

Conclusions. The additional prescription of the hepatotropic agents combination significantly increased the effectiveness of treatment according to the dynamics of the functional capacity of pancreas and restoration of its structure ($p < 0.05$). It was confirmed that a complex medical program with additional use of polysubstrate hepatoprotector exceeded the efficiency of the protocol treatment for the structural condition of the liver by 36.0 %, and with a combination of hepatotropic agents – by 51.9 %; regarding the pancreas condition – by 22.3 % and 38.3 %, respectively ($p < 0.05$). The combined use of hepatotropic agents was also more effective than monotherapy with one drug.

Keywords: *chronic pancreatitis, chronic hepatitis C virus, hepatotropic therapy, metadoxine, functional and structural condition of the pancreas.*

Поєднаний перебіг хронічного панкреатиту (ХП) і хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) є доволі частим, проблемним і взаємообтяжуваним, спричинює формування ускладнень навіть після проведення етіотропного лікування інфекції вірусного гепатиту С [9]. Вчені вважають, що серед етіологічних чинників формування ХП не тільки алкогольний фактор (від 25,0% до 80,0%) відіграє важливу роль, але й патологія гепатобіліарної системи (від 25% до 40%), а також інфекційний фактор [12, 17].

За даними Л.С. Бабінець та співавт. (2007, 2021), під час аналізу значущих етіологічних чинників на формування захворювання серед 218 пацієнтів із ХП, було встановлено наступні цифри впливовості чинників:

- алкогольний – 8,26%,
- гепатобіліарний – 44,50%,
- гастродуоденогенний – 51,37%,
- інфекційний – 56,88%,
- ішемічний – 20,18%,
- алергічний – 8,33%,
- посттравматичний – 16,67%,
- після гострого панкреатиту – 7,80% [1, 2].

У більшості хворих діагностували змішаний генез ХП, тому чинники часто нашаровувались [21]. Такий стан речей привернув увагу до значущості інфекційного та гепатобіліарного факторів [20].

Серед інфекційних агентів найбільш актуальними причинами виникнення або ускладнення клінічного перебігу ХП є вірусні гепатити С, В і D, щодо яких доказово доведено здатність до хронізації інфекції [13, 19]. Для цих вірусів характерні однакові шляхи поширення (зокрема через кров та її продукти) і тривала персистенція в організмі [15]. Одним із найважливіших відкриттів останніх років є встановлення факту реплікації вірусу ВГВ і ВГС у тканинах лімфатичного і нелімфатичного походження, що призвело до з'ясування патогенезу багатосистемності ураження, який спостерігається при цих інфекціях [23]. Такий підхід дозволяє розглядати ВГ не тільки як хворобу печінки, але й як системну (генералізовану) інфекцію, яка впливає на інші органи, зокрема підшлункову залозу (ПЗ) [11].

За оцінками експертів, в Україні близько 3,6% (близько 1,5 млн) людей живуть із ХВГС, але під медичним наглядом перебуває тільки 5,4% [9, 14]. Україна належить до країн із середнім рівнем поширення вірусного гепатиту С, однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування вірусом

гепатиту С серед деяких із них значно перевищує середньосвітові показники і сягає 40–60% [11, 17]. І хоча ВГС виліковний у 95%, значна кількість хворих не знає про свій діагноз і не має доступу до лікування. Виявлення пацієнтів з ВГС є актуальною проблемою, особливо на первинній ланці надання медичної допомоги [6, 7, 16]. На сьогодні лікування стало доступним за ціною (вартість курсу зменшилася з 900 до 100 доларів).

Сьогодні досягнуто значний прогрес у лікуванні пацієнтів із гепатитом С, який можна вважати виліковним захворюванням [24]. До того ж, наукові дослідження в цьому напрямку продовжуються, нові препарати здатні значно підвищити ефективність лікування. Велике значення у досягненні основної мети терапії – стійкої вірусологічної відповіді – є своєчасне виявлення хвороби, визначення її стадії та призначення оптимальної схеми лікування [6, 19].

Важливою проблемою є також вивчення наслідків ХВГС, навіть пролікованого етіологічно, зокрема для стану ПЗ і печінки при ХП [18]. Часто з цією метою застосовують гепатотрофну терапію, яка має бути диференційованою залежно від потреб пацієнтів із коморбідністю ХП і ХВГС. У ході пошуку таких засобів у сферу нашої уваги увійшли гепатотрофні засоби [3, 5, 8].

Мотивацією для включення до загальноприйнятого комплексу (ЗПК) гепатотрофного засобу, що містить гліциризин, є необхідність підсилення печінки як органа метаболічної дезінтоксикації, білкового синтезу, покращення біліарного синтезу і пасажу та ін. Одна капсула гепатотрофного засобу містить гліциризин, гліцин, DL-метіонін, фосфоліпіди (ФЛ). Відомо, що ФЛ, які містяться у складі гепатотрофного засобу за своєю хімічною структурою аналогічні ендogenous ФЛ, але набагато перевершують їх за рахунок високого вмісту поліненасичених (есенціальних) жирних кислот. Ці високоенергетичні молекули вбудовуються переважно у структури клітинних мембран і сприяють відновленню пошкоджених тканин печінки.

ФЛ впливають на порушений ліпідний метаболізм шляхом регуляції метаболізму ліпопротеїдів, внаслідок чого нейтральні жири і ХС перетворюються у транспортні активні форми. При виведенні ФЛ через жовчовивідні шляхи літогенний індекс знижується, і відбувається стабілізація жовчі. Також ФЛ покращують ліпофільні властивості гліциризинової кислоти, збільшуючи інтенсивність і швидкість її всмоктування більш ніж у 2 рази.

Гепатотрофний засіб рекомендували як додаткове джерело незамінної сірковмісної амінокислоти – метіоніну і природних біологічно активних компонентів. Гліцин - заміна амінокислота, яка стимулює утворення глікогену печінкою, регулює обмін речовин, має антиоксидантні, антиоксидантні, детоксуючі і гепатопротекторні властивості. Його вживання рекомендовано для покращення функціонального стану печінки і профілактики ускладнень при ХГ, зокрема вірусного походження та інших дифузних захворюваннях печінки, для ефективного антивірусного захисту від проникнення вірусів, для підвищення розумової працездатності і навіть покращення функціонального стану шкіри і створення оптимальних умов функціонування організму при псоріазі, дерматитах і екземі.

Протипоказань (підвищена чутливість до компонентів, гострі вірусні гепатити, артеріальна гіпертензія, вагітність і період лактації) для призначення пацієнтам гепатотрофного засобу не було. Крім того, відомостей щодо доцільності та ефективності застосування гепатотрофного засобу при ХП у науковій і навчальній медичній літературі знайдено не було.

При лікуванні пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням шкали прихованого потягу до алкоголю CAGE \geq 2,0 вважали за доцільне посилити лікувальний комплекс із застосуванням гепатотрофного засобу, оскільки було встановлено статистично достовірно більш тяжкий клінічний перебіг ХП і ХВГС при встановленні потягу пацієнтів до алкоголю за шкалою CAGE \geq 2,0. ЗПК+ГЗ посилили препаратом гепато- та панкреатотрофної дії метадоксином, який відомий низкою позитивних ефектів, маючи гепатопротекторну, мембранопротекторну, антиоксидантну, антифібротичну, гіполіпідемічну дію. Ці ефекти щодо покращення стану печінки призводять до оптимізації стану ПЗ.

Метадоксин (піридоксин-L2-пірролідон-5-карбоксилат) є попередником піридоксала і піридоксальфосфата, які в якості коферментів беруть участь у печінковому метаболізмі вуглеводів, жовчних та амінокислот. Пірролідон карбоксилат є попередником глутатіону, стимулює синтез АТФ через активацію пуринового синтезу і збільшення числа попередників гліцину і глутаміну, активує холін- і ГАМК-ергічні системи. Піридоксин і пірролідон-5-карбоксилат проявляють синергізм за фармакологічними властивостями. Дія метадоксину обумовлена зменшенням вираженості окиснювального стресу внаслідок блокування реакції перекисного окиснення ліпідів. В якості антиоксиданта метадоксин попереджує руйнування клітинної мембрани і первинну структурну дегенерацію гепатоцита, а також порушення його функцій.

Доведено, що метадоксин (МД):

- чинить гепатопротекторну, мембранопротекторну та дезінтоксикаційну дію,
- знижує синтез протизапальних цитокінів ті тригліцеридів, ефірів жирних кислот,
- підвищує стійкість гепатоцитів до продуктів оксидативного стресу, індукованого впливом різних токсичних агентів,
- запобігає накопиченню жирів у гепатоцитах, що попереджує утворення жирової інфільтрації печінки,

- перешкоджає утворення фібронектину і колагену,
- знижує активність ферменту пролінгідроксилази,
- сприяє перетворенню розчинного проколагену в колаген, що гальмує процес формування цирозу печінки,
- активує ферменти печінки, які беруть участь у метаболізмі етанолу (алкогольдегідрогеназу та ацетальдегідрогеназу), що сприяє прискоренню процесу виведення етанолу та ацетальдегіду з організму, знижуючи їхній токсичний вплив на організм.

МД має також анксиолітичний і легкий антидепресивний ефекти, які пов'язані з його дофамінергічною дією.

Усе це важливо у лікуванні пацієнтів із сумісними ураженнями печінки та ПЗ, покращенні їхнього психоемоційного стану, задовільної якості життя (ЗЯЖ). Низкою експериментальних досліджень на тваринах було доведено антифібротичну дію МД за рахунок зниження вмісту колагену і гідроксипроліну, оптимізації вмісту білірубіну, підвищення вмісту глікогену та відновленого глутатіону, підвищення швидкості виведення аміаку, етанолу та його метаболітів, зменшення кількості вільних радикалів і відповідно сприяння нормалізації реакції окисного фосфорилування.

Відомі поодинокі повідомлення щодо впливу МД на блокування диференціації преадипоцитів. Препарат швидко абсорбується із травного тракту, має високу біодоступність (60–80%). [3, 4].

Це мотивувало нас до проведення дослідження щодо ефективності включення МД до лікування пацієнтів із ХП на тлі етіотропної терапії ХВГС, оскільки таких відомостей у літературних джерелах знайдено не було.

Мета дослідження: виявлення функціонального і структурного стану підшлункової залози і печінки пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі пролікованого хронічного вірусного гепатиту С під впливом запропонованого комплексного лікування з додатковим включенням гепатотрофного препарату і метадоксину.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були проаналізовані дані ф. 025/о «Медичних карт амбулаторного хворого» та ф. 003/о «Медичних карт стаціонарного хворого» 80 хворих на ХП у коморбідності із ХВГС. Усі хворі були обстежені за загальноприйнятими алгоритмами і отримували загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) ХП згідно з наказом МОЗ України № 638 від 2014 року та ХВГС – за Клінічною настановою МОЗ України, заснованою на доказах «Вірусний гепатит С» від 2020 року [6, 9].

До групи контролю увійшли 25 практично здорових людей, зіставних за віком і статтю.

Критерій включення у досліджувану групу пацієнтів із ХП у поєднанні із ХВГС:

- хворі на ХП, яким було встановлено ВГС у зв'язку із загостренням або в якості випадкової знахідки.

Усі проліковані етіотропно стандартним методом згідно з рекомендацією Клінічної настанови, заснованої на доказах «Вірусний гепатит С», створеної робочою групою за наказом МОЗ України від 18.08.2020 року № 1908, на основі рекомендацій ВООЗ «Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection» (2018)

і «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C» (2020) [19].

Незалежно від встановленого генотипу ВГС пацієнти отримали курс лікування [7, 14]. Період після констатованого і пролікованого ВГС до проведення обстеження становив у середньому $2,35 \pm 0,61$ року.

Критерії виключення з дослідження:

- ЦД,
- гепатити і цирози у фазі загострення, зокрема вірусної етіології,
- жовчно-кам'яна хвороба з наявним калькульозом,
- гострі і хронічні захворювання життєво важливих органів і систем,
- онкологічні захворювання,
- відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Серед аналізованих хворих було 55% жінок і 45% чоловіків. Вік пацієнтів коливався в діапазоні 29 від до 69 років (середній вік – $49,57 \pm 10,89$ року).

Зовнішньосекреторну недостатність (ЗСН) ПЗ визначали традиційно за вмістом фекальної еластази-1 (ФЕ-1), яку визначали методом ІФА із застосуванням стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1-ELISA [10, 22].

Копрогнологічний аналіз виконували для визначення ЗСН ПЗ і супутнього ентероколіту. Оцінювали за сумарним бальним показником, за один бал враховуючи патологічні ознаки. Інкреторну недостатність ПЗ у формі ЦД визначали за вмістом глюкози в крові натще за глюкозооксидазним методом (норма – $4,44$ – $5,55$ ммоль/л). Основним критерієм діагностики і динаміки ЦД вважали HbA1c (норма – 4–6% від усієї кількості гемоглобіну). Для встановлення інсулінорезистентності використовували індекс НОМА-IR (мала модель гомеостазу), запропонований D.R. Matthews і співавт. у 1985 році. Індекс НОМА розраховували за формулою:

$НОМА = (\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/л)}) / 22,5$

Чим вищий індекс НОМА-IR, тим нижча чутливість до інсуліну та вища інсулінорезистентність (норма – індекс більше 2,7).

Оцінювання структурного стану ПЗ і печінки проводили з визначенням ступеня тяжкості процесу за параметрами Марсельсько-Кембриджської класифікації ХП [20–22]:

- 1–2 патологічні ознаки свідчили про легкий ступінь,
- 3–5 ознак – про середній ступінь,
- понад 5 ознак – тяжкий.

При УЗД печінки оцінювали її розміри, контури (рівність, чіткість), структуру (однорідність, ехогенність, наявність кіст, фіброзу, жирового гепатозу, форму нижнього кута печінки (гострий, заокруглений), діаметр ворітної вени. Також досліджували жовчний міхур, його наявність (відсутність), розміри, товщину стінки, наявність перегинів, конкрементів (кількість та розміри), поліпів, холестерозу; діаметр загальної жовчної протоки. Оцінювання проводили бально, вважаючи за один бал кожен патологічний ознаку [25].

Для вивчення щільності паренхіми печінки і ПЗ пацієнтам контингенту виконували не тільки УЗД у

В-режимі, але й з одночасне проведення вимірів методом еластографії хвилі зсуву (ЕХЗ) натще на скануючому УЗ-апараті Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна) контактним датчиком конвексного формату на частотах 2–5 МГц на глибині 10–50 мм.

Усіх пацієнтів з коморбідним перебігом ХП і ХВГС, які проходили амбулаторний курс відновного лікування в умовах первинної ланки надання медичної допомоги за місцем проживання, було розподілено на три групи згідно з принципами рандомізації для вивчення дієвості запропонованих програм корекції:

1-а група (20 пацієнтів із ХП і ХВГС) отримувала загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) протягом 3 міс, який включає нормалізацію способу життя і рекомендації щодо харчування, ферментний препарат чистого панкреатину в адекватній дозі (25–40 ОД ліпази) під час їжі постійно, інгібітор протонної помпи, спазмолітик та/або прокінетик – у режимі «за вимогою». Обов'язковими складовими ЗПК були амбулаторний режим, режим харчування згідно з наказом МОЗ України від 29.10.2013 року № 931 з урахуванням рекомендацій столів 5 і 5п за Певзнером.

2-а група (ЗПК+ГЗ) – 25 пацієнтів із ХП і ХВГС, які отримували ЗПК з додатковим включенням ГЗ.

3-я група (ЗПК+ГЗ+МД) – 35 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням $SAGE \geq 2,0$ – приймали лікувальний комплекс (ЗПК із додатковим включенням ГЗ) з додаванням метадоксину [18, 25].

Обчислювали середні арифметичні величини (М) із стандартною похибкою середнього (m). Перевірку гіпотез щодо достовірності різниці двох середніх (p) виконували за допомогою t-критерію Стьюдента для показників з нормальним розподілом даних. Непараметричні тести застосовували для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від нормального»: U-критерій Манна-Уїтні – для порівняння двох незалежних вибірок, W-критерій Вілкоксона – для оцінювання динамічних змін всередині груп.

Результати вважали достовірними при рівні їхньої статистичної значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено порівняльний аналіз динаміки параметрів функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів з коморбідністю ХП і ХВГС під впливом комплексів лікування у 1–3 групах (табл. 1).

Констатували більш значущий рівень ефективності лікувального комплексу з додатковим включенням гепатотрофного засобу щодо ЗПК, який ще більш підвищився при приєднанні другого гепатотрофного засобу МД, а саме:

- вміст фекальної α -еластази підвищувався на 19,6%, 37,5% і 66,9% відповідно,
- вміст глюкози знижувався на 13,4%, 11,0% і 28,4% відповідно,
- вміст глікованого гемоглобіну – на 12,3%, 22,1% і 25,8% відповідно,
- індекс НОМА – на 16,3%, 21,9% і 56,0% відповідно,
- бальний показник копрограми – на 12,8%, 18,3% і 88,7% відповідно,

Таблиця 1

Порівняльний аналіз динаміки параметрів функціонального і структурного стану ПЗ пацієнтів з ХП із ХВГС у групах дослідження за лікувальними програмами

Показник		1-а група (ЗПК), n=20	2-а група(ЗПК+ГЗ), (n=25)	3-я група (ЗПК+ГЗ+МД), n=35
α-еластаза, мкг/г	до лікування	142,58±6,23	133,64±3,15	115,39±1,98
	після лікування	170,57±6,20*	183,74±4,27*£	192,58±3,21*£¥
Глюкоза в крові, ммоль/л	до лікування	5,60±0,10	5,73±0,29	5,88±0,31
	після лікування	4,94±0,18*	5,16±0,24*	4,58±0,17*£¥
HbA1c, %	до лікування	4,55±0,11	4,98±0,19	5,95±0,15
	після лікування	4,05±0,13*	4,08±0,10*£	4,73±0,09*£¥
Індекс НОМА	до лікування	1,81±0,07	1,95±0,07	2,59±0,09
	після лікування	1,68±0,10*	1,60±0,07*£	1,66±0,08*£¥
Бальний показник копрограми	до лікування	3,57±0,09	3,68±0,19	5,53±0,10
	після лікування	3,07±0,15*	3,11±0,14*£	2,93±0,06*£¥
Бальний УЗ-показник структури ПЗ	до лікування	3,85±0,43	3,89±0,48	5,85±0,27
	після лікування	3,59±0,31*	3,38±0,23*£	3,15±0,17*£¥
Сумарний УЗ-показник структури печінки	до лікування	3,45±0,01	3,63±0,10	4,21±0,23
	після лікування	3,09±0,21*	3,09±0,19*£	2,91±0,10*£¥

Примітки: усі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні щодо групи контролю (p<0,05) і співставні між собою у групах порівняння, крім 3-ї групи (p>0,05);

* – вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування (p<0,001);

£ – вірогідна відмінність показників у групах після лікування щодо 1-ї групи після лікування (p<0,05);

¥ – вірогідна відмінність показників після лікування у 3-й групі щодо 2-ї групи після лікування (p<0,05).

- сумарний показник структури ПЗ – на 7,2%, 15,1% і 85,7% відповідно,
- сумарний показник структури печінки – на 11,7%, 17,5% і 44,7% відповідно (p<0,05).

Отже, включення курсу гепатотрофного засобу до стандартної терапії ХП із ХВГС покращувало результати лікування з відновлення функціонального і структурного стану ПЗ за даними досліджених параметрів. Застосування комбінації гепатотрофних засобів достовірно посилює дієвість лікування за динамікою функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури.

Отримані результати засвідчують дієвий вплив запропонованих гепатотрофних засобів, доводять також їхній панкреатотрофний ефект, оскільки достовірно

покращують функціональні і структурні параметри печінки і ПЗ пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС, особливо у 3-й групі пацієнтів з високим рівнем впливу алкогольного фактора, констатованого за шкалою SAGE, де вихідні параметри стану печінки і ПЗ були достовірно гіршими.

Дієвість полісубстратного гепатопротектора була посилена додатковим включенням метадоксину, який офіційно (за інструкцією) рекомендовано пацієнтам з алкогільним ураженням печінки.

Для підсилення обґрунтування ефективності запропонованих диференційованих схем лікування вважали доцільним провести аналіз їхнього впливу на динаміку кількісних показників жорсткості печінки та ПЗ, визначених методом ЕлХЗ (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльний аналіз динаміки показників жорсткості печінки та ПЗ пацієнтів із ХП із ХВГС у групах дослідження за лікувальними програмами

Показник		1-а група (ЗПК), n=20	2-а група (ЗПК+ГЗ), n=25	3-я група (ЗПК+ГЗ+МД), n=35
Печінка, кПа	до лікування	7,49±0,23	7,76±0,24	7,97±0,31
	після лікування	7,09±0,22*	5,48±0,21*£	5,06±0,12*£¥
ПЗ, кПа	до лікування	6,88±0,19	7,14±0,19	7,35±0,18*£¥
	після лікування	6,50±0,19*	5,58±0,16*£	5,10±0,08*£¥

Примітки: усі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні щодо групи контролю (p<0,05) і співставні між собою у групах порівняння, крім 3-ї групи (p>0,05);

* – вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування (p<0,001);

£ – вірогідна відмінність показників у групах після лікування щодо 1-ї групи після лікування (p<0,05);

¥ – вірогідна відмінність показників після лікування у 3-й групі щодо 2-ї групи після лікування (p<0,05).

Було встановлено достовірну позитивну динаміку стану паренхіми печінки та ПЗ (підвищення їхньої еластичності). Щодо жорсткості печінки динаміка оцінюваних 1–3 програм становила 5,6%, 41,6% і 57,5%. Відповідно. Динаміка впливу даних комплексних лікувальних програм щодо жорсткості ПЗ становила відповідно 5,8%, 28,1% і 44,1% ($p < 0,05$).

Отже, запропонована програма з додатковим включенням полісубстратного гепатопротектора перевищувала ефективність ЗПК щодо стану печінки на 36,0%, а з комбінацією гепатотрофних засобів – на 51,9%; щодо стану ПЗ – на 22,3% і 38,3% відповідно ($p < 0,05$).

Було доведено доцільність включення гепатотрофних засів для корекції фібротичних процесів у печінці і ПЗ, особливо у комбінації, під час лікуванні пацієнтів із констатованим прихованим потягом до алкоголю за шкалою CAGE.

ВИСНОВКИ

1. Включення курсу гепатотропного засобу до стандартної терапії ХП із ХВГС покращувало результати лікування з відновлення функціонального і структурного стану ПЗ за даними досліджених параметрів.

Включення у курс лікування комбінації двох гепатотрофних засобів достовірно посилює дієвість лікування за динамікою функціональної спроможності ПЗ і відновлення її структури ($p < 0,05$).

2. Комплексна лікувальна програма з додатковим включенням полісубстратного гепатопротектора перевищувала ефективність протоколу стосовно структурного стану печінки на 36,0%, а така із комбінацією двох гепатотрофних засобів – на 51,9%; стосовно ж стану ПЗ – відповідно на 22,3% і 38,3% ($p < 0,05$). Комбіноване застосування двох гепатотрофних засобів було також більш ефективним щодо програми з одним гепатотрофним засобом – на 15,9% щодо покращання стану печінки і на 16,0% – щодо покращання стану ПЗ (за даними еластометрії хвилі зсуву).

Перспектива подальших досліджень – дослідження дієвості запропонованих комплексних програм лікування пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С за впливом на інші ланки патогенезу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Хомин Галина Олександрівна – аспірантка, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувачка, гастроентерологічне відділення, КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня», м. Тернопіль; тел.: (096) 784-27-24. E-mail: galina.homin78@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1058-7904

Бабінець Лілія Степанівна – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0560-1943

Information about the authors

Khomyn Halina O. – MD, PhD-student, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University; Head of the Gastroenterology Department, communal non-commercial enterprise «Ternopil Regional Clinical Hospital», Ternopil, tel.: (067) 352-07-43. (096) 784-27-24. E-mail: galina.homin78@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1058-7904

Babinets Liliia S. – MD, PhD, Professor, Head, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Ternopil, tel.: (067) 352-07-43. E-mail: lilyababinets@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0560-1943

ПОСИЛАННЯ

- Babinets LS, Kryskiv OI, Shaygen OR, Khomin GO. Analysis of the influence of various etiological factors on the occurrence of chronic pancreatitis. Bulletin of the Vinnytsia State Medical University. 2013;7(2/1):444-5.
- Babinets LS. The effectiveness of the bioregulatory approach in the complex correction of endogenous intoxication in chronic lesions of the pancreatohepatobiliary system. Gastroenterol. 2020;(2):84-7.
- Babinets LS, Palikhata MV, Sasyk GM. Possibilities of comprehensive rehabilitation of patients with chronic pancreatitis at the stage of primary medical care (literature review). Bulletin of the Pancreatol Club. 2018;2(39):4-11.
- Babinets LS, Sasyk GM. Analysis of the functional capacity of the pancreas in the comorbidity of chronic pancreatitis with type 2 diabetes. Family medicine 2020;5-6(91-92):47-50.
- Babinets LS, Sasyk GM. Optimization of correction of enteropancreatic syndrome in complex rehabilitation of patients with chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes. Ukrainian therapeutic journal. 2020;(2):37-42.
- YuM Mostovoi, editor. Modern classifications and standards of treatment of widespread diseases of internal organs: 21st edition. add. and processing.. Vinnytsia; 2022. 1011 p.
- Abdel AS, Elsharkawy A, Fouad R, Adel E, Abdellatif Z, Musa S, Nagy A, Hussein MS, Yosry A, Esmat G. Improvement of glycaemic state among responders to Sofosbuvir-based treatment regimens: Single center experience. J Med Virol. 2017;89(12):2181-7. doi: 10.1002/jmv.24897.
- Babinets LS, Sasyk HM, Halabitska IM, Mykuliak VR. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. Balneol. 2021;(1):12-5.
- Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HO, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. Wiad Lek. 2019;72(4):595-9.
- Bitton S, Pettei MJ. Exocrine pancreatic insufficiency. Pediatr Rev. 2016;37(2):85-7. doi: 10.1542/pir.2015-0084.
- Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlowsky JM. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. J Clin Virol. 2014;61(1):145-8. doi: 10.1016/j.jcv.2014.05.014.
- Domiguez-Muoz JE, Lucendo A, Carballo LF, Iglesias-Garcia J, Ten as JM. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. Rev Esp Enferm Dig. 2014;106(4):239-45.
- Drazilova S, Janicko M, Skladany L, Kristian P, Oltman M, Szantova M, et al. Glucose Metabolism Changes in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Direct Acting Antivirals. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:6095097. doi: 10.1155/2018/6095097.
- European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015;63(1):199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
- European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling

study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(5):325-36. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30045-6.
16. Foster GR, Dore GJ, Wang S, Grebely J, Sherman KE, Baumgarten A, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: An integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol Depend.* 2019;194:487-94. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.007.
17. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1):45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.

18. Hagström H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? *Curr Hepatol Rep.* 2017;16(2):152-7. doi: 10.1007/s11901-017-0343-0.
19. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(6):477-87. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30046-9.
20. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345-54. doi: 10.1177/2050640614548208.

21. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1702-12. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.
22. Lohr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United Eur Gastroenterol J.* 2013;1(2):79-83. doi: 10.1177/2050640613476500.
23. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterol.*

2017;152(1):142-56. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.009.
24. Soulier A, Poiteau L, Rosa I, H zode C, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, et al. Dried Blood Spots: A Tool to Ensure Broad Access to Hepatitis C Screening, Diagnosis, and Treatment Monitoring. *J Infect Dis.* 2016;213(7):1087-95. doi: 10.1093/infdis/jiv423.
25. Younossi ZM, Zheng L, Stepanova M, Venkatesan C, Mir HM. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(7):703-9. doi: 10.1111/apt.12265.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2022. – Дата першого рішення 11.11.2022. – Стаття подана до друку 23.12.2022

ВИМОГИ ДО ПОДАВАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
 - стаття не передавалася для публікації в інші редакції
 - оформлення виконано відповідно до вимог щодо оформлення наукових статей нашого видання.
- Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заголовою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

- УДК (Універсальна десятична класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті
- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйнятні скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
- Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

- Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
- У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
- Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
- У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовки в порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місяцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації за коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Банкуверський) англійською мовою.
- Посилання на текст наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

Контакти: Електронна адреса alexandra@professional-event.com

Адреса для листування: 03039, м. Київ, а/с № 4, Видавничий Дім «Професіонал-Івент».

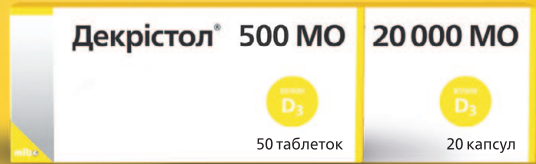
www.family-medicine.com.ua. Тел.: (044) 257-27-27

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р., 2000 MO – 14 серпня 2017 р., 4000 MO – 4 грудня 2017 р., 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D3. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчувствливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску: без рецепта. Реєстраційне посвідчення № УА/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmiglobe» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС С5 рівня А1 С5 С05 колекальциферол та дитячих добавок (джерело моновітамінів та вітамінподобних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.



Виробник: mib GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ Україна» 01021, м. Київ, Кловський узв., 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20 000 MO. Круглі прозорі м'які капсули. Інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 200 мг, що відповідає 0,5 мг або 20 000 МО, вітаміну D3. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі: Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нейрофіліз. Ніркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № УА/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску: за рецептом.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом інструкції.

20000 MO



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹


Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴

 Швидка дія^{4,5,*}

 №1 у Німеччині²

Ефективніший
 за бетагістин та
інші препарати⁴

 Добре
переноситься^{3,4}



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1787 від 03.10.2022. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology"; 2015. Dec; 4 (35): 3,6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Investig. 2012; 32(6): 387-399

АРЛЕВЕРТ® - 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмБХ & Ко КГ, Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Арлеверт® №1787 від 03.10.2022. Р.П. UA/14331/01/01.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Alt-04-2022_V1_Press останнє оновлення 25.11.2022.