



ТРАНСПЛАНТАЦІЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН: ВІД ВИЗНАЧЕННЯ ДО МОЖЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

5

ПОДОВЖЕННЯ ПРОФЕСІЙНОГО ДОВГОЛІТТЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ – УЧАСНИКІВ СУЧАСНИХ ЗБРОЙНИХ КОНФЛІКТІВ

28

ГОСТРІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ГЛОТКИ: МОЖЛИВОСТІ І РОЛЬ МІСЦЕВОЇ ТЕРАПІЇ

51

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОМОРБІДНІСТЮ ГІПОТИРЕОЗУ І ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

57

АНЕМІЯ ЗЛОЯКІСНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ

60

Швидкорозчинна¹ мікротаблетка²
вітаміну D для немовлят, дітей та підлітків

Декрістол[®] D₃

Маленькі
таблетки
для маленьких
дітей

З 2-ГО ТИЖНЯ
ЖИТТЯ

- Точно дозується (гарантоване отримання дози 500 МО)
- Розчиняється за 60 секунд¹
- Відсутні барвники, спирт, ароматизатори



mib

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

ЗРОБЛЕНО В
НІМЕЧЧИНІ

¹ Митька на разі тривалість розчинення в межах 60-120 сек. згідно інструкції для застосування Декрістол[®] 500 МО.

² Митька на разі розчинення в порівнянні з звичайними таблетковими формами вітаміну D для немовлят.

Інструкція для медичного застосування Декрістол[®] 500 МО. Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить холекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкової форми)) 12,5 мкг, 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 визначеним рівнем такого дефіциту. Як допоміжний до спеціальної терапії остеопору у дорослих. Препаратом можна застосовувати для лікування дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих, внаслідок уродової нестачі. Пробні реакції заборонені на тлі тривалого. Частота побічних реакцій невелика, особливо масивні клінічні дисбаланси, які дають проміжні результати, не пов'язані з вітаміном D. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія віалуку: Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01 наказ МОЗ України № 2034.

Інформація про лікарський засіб для розширення та спеціалізоване використання, призначена для медичних устанів, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

НУКС ВОМІКА-ГОМАКОРД / ХЕПЕЛЬ / ХЕПЕЛЬ Н

Лікарські засоби

Дія^{1,3}

- Протизапальна
- Спазмолітична
- Жовчогінна

Показання

- Функціональні порушення з боку ШКТ (шлунково-кишковий тракт)¹
- Гастрит, дуоденіт¹
- Виразка шлунка¹
- Виразковий коліт¹
- Дивертикуліт¹
- Дисбіоз кишечника, метеоризм¹
- Функціональні порушення печінки^{1,2,3}
- Хронічний гепатит³
- Хронічний холецистит³
- Холангіт та ЖКХ (жовчнокам'яна хвороба)³
- Хронічний ентерит³
- Хронічний коліт³

1 – Нукс Воміка-Гомакорд
2 – Хепель
3 – Хепель Н



У КОМПЛЕКСНОМУ
ЛІКУВАННІ

Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

Нукс Воміка-Гомакорд, краплі оральні. РП UA/3126/01/01 від 20.07.2020. Склад. Діючі речовини: 100 г препарату містять: Bryonia D30, Bryonia D200, Bryonia D1000, Bryonia D2, Bryonia D6, Bryonia D10, Bryonia D15, Citrullus colocynthis D3, Citrullus colocynthis D10, Citrullus colocynthis D30, Citrullus colocynthis D200, Lycoperidium clavatum D10, Lycoperidium clavatum D30, Lycoperidium clavatum D200, Lycoperidium clavatum D1000, Lycoperidium clavatum D3, Strychnos nux-vomica D30, Strychnos nux-vomica D15, Strychnos nux-vomica D10, Strychnos nux-vomica D200, Strychnos nux-vomica D1000, Strychnos nux-vomica D2; допоміжні речовини: етанол 96%, вода очищена. Препарат містить 35% об. етанолу 96%. 1 мл препарату містить 21 краплю. Побічні реакції. В осіб з підвищеною індивідуальною чутливістю до компонентів препарату можливі такі алергічні реакції, як кропив'янка, свербіж.

Хепель, таблетки. РП UA/7887/01/01 від 22.12.2017. Склад. Діючі речовини: 1 таблетка містить: Chelidonium majus D4, Cinchona pubescens D3, Citrullus colocynthis D6, Lycoperidium clavatum D3, Myristica fragrans D4, Phosphorus D6, Silybum marianum D2, Veratrum album D6; допоміжні речовини: магнію стеарат; лактоза, моногідрат. Побічні реакції. У поодиноких випадках можливі реакції гіперчутливості.

Хепель Н, розчин для ін'єкцій. РП UA/5818/01/01 від 20.03.2017. Склад. Діючі речовини: 1,1 мл розчину містять: Chelidonium majus D6, Cinchona pubescens D2, Citrullus colocynthis D5, Lycoperidium clavatum D2, Myristica fragrans D3, Phosphorus D5, Silybum marianum D1, Veratrum album D5, допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. У поодиноких випадках можуть виникати реакції гіперчутливості після застосування препаратів, що містять хінін або хінідин.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ»/Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 27.02.2023 р.

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА.

ЄВРОПЕЙСЬКІ ПРАКТИКИ

1 (103)/2023

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 №2 від 08.02.2023

Підписано до друку 28.02.2023.

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, 2023

© ГО «Українська асоціація сімейної медицини», 2023

© ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2023

© Professional-Event All Rights Reserved, 2023

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. Хіміон

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

1 (103)/2023

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 №2 from 08.02.2023

Passed for printing 28.02.2023.

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, 2023

© Public organization «UKRAINE ASSOCIATION
OF FAMILY MEDICINE», 2023

© Public organization «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION
OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION
OF DOCTORS AND PHARMACISTS», 2023

© Professional-Event All Rights Reserved, 2023

**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 №1 (103)/2023

TOPICAL ISSUES

Transplantation stem cells: from definition to opportunities of clinical application
S. V. Vydyborech, Yu. Yu. Derpak 5

Anemic syndrome and molecular mechanisms and regulation of iron absorption in gastroenterological diseases
N. V. Goryainova, S. V. Vydyborets, Yu. Yu. Derpak, O. V. Kucher, G. I. Moroz..... 11

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Ефективність мотиваційного консультування щодо корекції способу життя у пацієнтів з ожирінням з використанням пацієнт-орієнтованого підходу
В. І. Ткаченко, Т. О. Багно..... 20

Prolongation of professional longevity of patients with arterial hypertension in military personnel participating in modern armed conflicts
A. A. Voronko, O. V. Selyuk, A. I. Buzhenko, M. M. Selyuk, M. M. Kozachok, L. I. Dmytruk, I. A. Buzhenko, O. A. Voronko, J. V. Buzhenko 28

Optimization of the teaching of surgical disciplines in the training of family medicine specialists at the undergraduate level of education
B. O. Migenko, L. S. Babinets 35

GENERAL PRACTICE

Profile of risk factors for hypertension among overweight patients
V. S. Potaskalova, M. M. Seliuk, Ya. I. Kleban, M. S. Savchuk..... 44

Acute inflammatory diseases of the pharynx – the role and possibilities of local therapy
D. T. Orishchak 51

GASTROENTEROLOGY

Assessment of the quality of life of patients with comorbidity of hypothyroidism and chronic pancreatitis
O. O. Salamadze, L. S. Babinets..... 57

LECTURES AND REVIEWS

Anemia in neoplastic disease: current treatment options
L.A. Syvak, Yu.Yu. Derpak, N.V. Goryainova, O.V. Kucher, H.I. Moroz..... 60

ЗМІСТ № 1 (103)/2023

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

**Трансплантація стовбурових клітин:
від визначення до можливостей клінічного
застосування**
С. В. Видиборець, Ю. Ю. Дерпак..... 5

**Анемічний синдром і молекулярні
механізми регуляції абсорбції заліза
при гастроентерологічних
захворюваннях**
Н. В. Горяїнова, С. В. Видиборець,
Ю. Ю. Дерпак, О. В. Кучер,
Г. І. Мороз..... 11

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

**Effectiveness of motivational counseling
for lifestyle modification in obese patients
using a patient-centered approach**
V. I. Tkachenko, T. O. Vagro 20

**Подовження 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,
Л. І. Дмитрук, І. А. Буженко,
О. А. Воронко, Ж. В. Буженко..... 28

**Оптимізація викладання хірургічних
дисциплін при підготовці фахівців сімейної
медицини на додипломному рівні навчання**
Б. О. Мігенько, Л. С. Бабінець 35

ЗАГАЛЬНА ПРАКТИКА

**Профіль факторів ризику розвитку
артеріальної гіпертензії серед пацієнтів з
надмірною масою тіла**
В. С. Потаскалова, М. М. Селюк,
Я. Г. Клебан, М. С. Савчук 44

**Гострі запальні захворювання глотки:
можливості і роль місцевої терапії**
Д. Т. Оріщак 51

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

**Оцінка якості життя пацієнтів із
коморбідністю гіпотиреозу і хронічного
панкреатиту**
О. О. Саламадзе, Л. С. Бабінець 57

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

**Анемія злоякісного захворювання: сучасні
можливості лікування (Огляд літератури)**
Л. А. Сивак, Ю. Ю. Дерпак, Н. В. Горяїнова,
О. В. Кучер, Г. І. Мороз..... 60

Трансплантація стовбурових клітин: Від визначення до можливостей клінічного застосування

С. В. Видиборець¹, Ю. Ю. Дерпак^{1,2}

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Медичний центр ТОВ «КРС – медичні технології», м. Київ

Прогресивний розвиток ембріології, біології та гематології в галузі експериментальних досліджень біології стовбурової клітини (СК) сприяють розвитку нових методів і підходів клітинної і тканинної терапії для лікування патологічних станів і низки різноманітних захворювань.

Проаналізовано інформацію про біологію стовбурової клітини (СК), яка розкрила великі можливості використання її в якості клітинної, генної терапії із застосуванням як ембріональних стовбурових клітин (ЕСК), так і СК дорослого організму. Застосування ЕСК потребує подальшого вивчення клінічних можливостей застосування в клінічній практиці, що наперед буде залежати від меж толерантності у правовому та етичному аспектах щодо роботи з ембріональними тканинами, розроблення відповідної законодавчої бази цієї галузі медицини.

Матеріалами опрацювання стали оприлюднені інформаційні джерела, публікації наукових досліджень. Були використані методи системного та структурного-логічного аналізу, бібліосемантичний метод.

Перспективним є впровадження досліджень щодо доцільності використання ауто- та алоготрансплантатів СК гемопоетичної тканини, отриманих з альтернативних джерел, зокрема пуповинної крові, ембріональної печінки, кісткового мозку в клінічній трансплантації, розроблення нових трансплантаційних технологій із застосуванням немілоаблативних режимів кондиціонування, очищення трансплантата, застосування гемопоетичних факторів росту нової генерації, вакцинації дендритними клітинами тощо.

Розглядаючи загальні аспекти стовбурової клітини (самовідновлення, диференціювання, пластичність, асиметричний поділ, ніша, стромальна підтримка), відкриваються можливості використання ЕСК у регенеративній медицині та клітинній терапії. Рішенням проблеми трансплантації СК дає шанс хворим на одужання та подовження життя.

Ключові слова: стовбурова клітина, ембріональна стовбурова клітина, постнатальна стовбурова клітина, регенеративна медицина, клітинна терапія.

Transplantation stem cells: from definition to opportunities of clinical application

S. V. Vydiborech, Yu. Yu. Derpak

The progressive development of embryology, biology, and hematology in the field of experimental research on the biology of SC contribute to the development of new methods and approaches of cellular and tissue therapy for the treatment of pathological conditions and a number of various diseases.

To analyze the information about stem cell (SC) biology, which revealed great possibilities of its use as cellular, gene therapy using both embryonic stem cells (ESC) and SC of an adult organism. The application of ESC requires further study of the clinical possibilities of application in clinical practice, which will directly depend on the limits of tolerance in legal and ethical aspects regarding work with embryonic tissues, the development of an appropriate legislative framework for this field of medicine.

The materials for processing were published information sources, publications of scientific research. Used methods of systematic and structural-logical analysis, bibliosemantic.

It is promising to carry out research on the feasibility of using auto- and allografts of SC hematopoietic tissue obtained from alternative sources, in particular, umbilical cord blood, embryonic liver, bone marrow in clinical transplantation, the development of new transplantation technologies with the use of non-myeloablative modes of conditioning, transplant purification, the use of hematopoietic factors growth of a new generation, vaccination with dendritic cells, etc.

Considering the general aspects of the stem cell (self-renewal, differentiation, plasticity, asymmetric division, niche, stromal support), the possibilities of using embryonic stem cells in regenerative medicine and cell therapy open up. The solution to the problem of SC transplantation gives patients a chance for cure and life extension.

Keywords: stem cells, embryonic stem cell, mesenchymal stem cell, regenerative medicine, stem cell therapy.

За даними літератури, останнім часом увага багатьох дослідників різних країн світу прикута до вивчення біології стовбурової клітини (СК). Ключовим моментом у відкритті СК стало розшифрування людського геному, яке в подальшому привело до вивчення

залежності генної експресії в СК. В основі відкриття СК лежить її подвійний статус – самовідновлення і диференціація. Важливим є те, що весь потенціал оздоровлення закладений в людському організмі із самого початку розвитку плода і триває протягом всього жит-

тя, забезпечуючи відновлення пошкоджених клітин і тканин, замінюючи новими старі і відмираючі клітини людського організму.

Концепція стовбурової клітини: властивості, класифікація

Стовбурова клітина – недиференційована, неспеціалізована клітина, яка здатна до самовідновлення, підтримання популяції СК в організмі, зберігає незмінним фенотип після поділу. Звичайна СК – це невелика клітина, яка нагадує лімфоцит без морфологічних особливостей [1, 2]. Єдиною можливістю ідентифікації СК є наявність рецепторів, які відповідають за адгезію до екстраклітинного матриксу, що гальмує пуск реакцій термінальної диференціації.

СК головним чином залежить від сигналів мікрооточення різних тканин. Вважається, що поширення сигналу від оточуючих клітин і міжклітинного матриксу регулюють клітинний цикл, диференціювання і виживання СК.

Існує два напрямки організації цього процесу:

- 1) ніша спокою і самовідновлення, основною метою якого є пригнічення процесу диференціації клітин,
- 2) стромальна підтримка, що впливає на всі види клітин і сприяє процесу диференціації клітин, які зуміли уникнути впливу ніші [3, 7].

Після поділу СК одна дочірня клітина зберігає статус цієї клітини. Така властивість називається самовідновленням. Симетричні поділи збільшують в кількісному відношенні кількість СК, на відміну від асиметричного поділу, при якому зберігається потенціал СК в одній із дочірніх клітин, а інші в подальшому диференціюються. Поділи, генеруючі покоління двох диференційованих дочірніх клітин, знищують потенціал СК. На різних стадіях онтогенезу і при різному мікрооточенні варіює можливість як симетричного, так і асиметричного поділу СК, навіть повна диференціація [4, 17].

На сьогодні залишається відкритим питання впливу мікрооточення СК через міжклітинні контакти, цитокіни, хемокіни та їх рецептори на тип поділу і потенціал диференціації [5]. Процес самовідновлення СК визначається рівновагою між існуючими в клітині системами трансдукції сигналу (STAT-активація і ERK-активація), яка активується димеризацією рецептора. Лігандом у даному випадку слугують цитокіни LIF (leukemia inhibitor factor family) [6, 17].

В організмі людини СК ідентифіковані в ембріобласті (внутрішній клітинній масі ембріонів різних термінів гестації), у тканинах плода, в пуповині, плаценті, а також в органах дорослого організму.

Розвиток людського організму починається з однієї стовбурової клітини зиготи, яка в процесі ембріогенезу формує дорослий організм. Внутрішньоутробний розвиток зародка людини можна поділити на три стадії розвитку:

- 1) період передембріону (передембріогенезу) – від запліднення і до початку імплантації (1-й тиждень),
- 2) ембріональний період (зародковий) – завершується імплантацією і триває до кінця 8-го тижня,
- 3) фетальний період (плідний) – з початку 9-го тижня і до народження дитини.

Відповідно до цих періодів розрізняють ембріональні СК, фетальні СК і постнатальні (СК дорослого організму).

У дорослому організмі СК можуть диференціюватися в клітинні види певної тканини, в яких вони перебувають у стані спокою, проявляючи основну властивість СК – пластичність. Водночас у дорослому організмі СК можуть дати початок тільки одному спеціалізованому клітинному типу, наприклад, нервові СК дають початок трьом клітинним типам – нейронам, гліандним клітинам і астроцитам.

Класи стовбурових клітин

Залежно від стадії розвитку людського організму, ступеня диференціації і потенціалу до гістогенезу, розрізняють:

- тотіпотентні клітини – перші вісім клітин зиготи, які виникли в результаті перших трьох поділів, кожна із яких здатна повністю розвинути в людський організм (перші 4 доби),
- плюріпотентні клітини – загалом клітини ембріобласта (5-та доба) на ранніх стадіях ембріону і клітини пуповинної крові, які здатні дати початок більш ніж 200 клітинним типам трьох зародкових листків ембріону,
- мультипотентні клітини – виникають на пізніх стадіях розвитку ембріону, тканин дорослого організму і пуповинної крові, які здатні дати початок специфічним клітинним типам, наприклад, мезенхімальні клітини кісткового мозку,
- уніпотентні клітини – можуть диференціюватися лише в один єдиний клітинний тип, наприклад, овальні клітин печінки диференціюються лише в гепатоцити,
- спеціалізовані клітини – повністю функціонально диференційовані і досягнули зрілості клітин тканин дорослого організму [2, 7, 23, 32].

Ембріональні стовбурові клітини (ЕСК, embryonic stem cells) виділяють з ембріонів ранніх стадій розвитку. На стадії бластоцисти зародок складається із 70 трофобластних клітин і близько 30 клітин внутрішньої клітинної маси бластули – ембріобласта, які є плюріпотентними і дають початок розвитку всім клітинним типам основних зародкових листків ембріону: ектодермі, мезодермі та ентодермі.

ЕСК людини вперше успішно було вирощено в лабораторії TOMSON у 1998 р. [8, 15, 26]. За певних умов культивування вони проявляють велику здатність до тривалого самовідновлення, що проявляється в продукуванні собі подібних плюріпотентних клітин, мають великий ступінь проліферації до 300–400 циклів подвоєння популяції. Проте ці клітини можуть генерувати в тератоми [8, 19].

Підтримувати ЕСК людини в недиференційованому стані можливо на фідерному шарі, інактивованих мишиних ембріональних фібробластах, в середовищі з ембріональною телячою сироваткою. При ізоляції ЕСК із фідера і переносу їх у суспензійну культуру ЕСК людини формують щільні шароподібні скупчення клітин – «ембріональні тільця (embryoid body)», які здатні давати початок розвитку множинній кількості

клітинних типів трьох зародкових листків [6, 8, 9, 33] і є невичерпним джерелом клітин, здатних диференціювати *in vitro* в нервову систему, підшлункову залозу, печінку, серце тощо.

Якщо отримані з ЕСК людини гемопоетичні СК ввести в кровоносну систему реципієнта, то в подальшому трансплантація тканин чи органів, індукованих із тієї самої ЕСК, теоретично не будуть відторгнені, позаяк продуковані гемопоетичними клітинами імуніцити в крові реципієнта будуть сприймати пересажені органи як «свої». Проте експериментально це не доведено, тому механізми репресії диференціації ЕСК фідерними клітинами не розкриті.

Тканинні культури ЕСК дають початок гетерогенній суміші клітинних типів, тому клітинно-матриксні і міжклітинні взаємодії відіграють важливу роль у функціонуванні трансплантата. Постає питання: чи в правильному напрямку будуть розвиватися і функціонувати пересажені клітини після трансплантації? Отримання ЕСК людини в культурі потребує відмови від вирощування на фідерному шарі [10, 21]. Водночас не розкриті механізми репресії диференціації ЕСК фідерними клітинами з метою нівелювання передачі вірусів тваринного походження від фідера до ЕСК [10, 35].

У клінічній практиці значущими ризиками використання ЕСК є утворення пухлин і імунне відторгнення [2, 30].

Постнатальні стовбурові клітини

Організм дорослої людини містить наступні підтипи СК (adult stem cells):

- гемопоетичні СК: джерело – кістковий мозок, клітинні типи, що продукують клітини крові, ендотеліоцити, овальні клітини печінки, міозити;
- нервові СК: джерело – мозок, клітинні типи, що продукують нейрони, астроцити, олігодендроцити;
- епітеліальні СК: джерело – кишечник, епідерміс, клітинні типи, що продукують всі клітини епітеліальних крипт, всі клітини епідермального шару;
- мезенхімальні СК: джерело – кістковий мозок, клітинні типи, що продукують остеобласти, хондроцити, тенорити, адипоцити, міозити, кістково мозкова строма, нервові клітини [2, 38].

Деякі СК мають виражені мультипотентні властивості. Наприклад, скелетні м'язи, епітеліальні клітини можна розглядати як СК, проте строго комітовані епідермальній диференціації [11, 40]. Незважаючи на те, що СК мають виражений проліферативний потенціал, вони можуть перебувати у стані спокою протягом тривалого часу до моменту пошкодження тканини чи її деградації, що в подальшому служить для них регенеративним сигналом. Клітини, комітовані до певної лінії, належать до комітованих транзиторних клітин. Ці клітини можуть мати схильність до подальшої експансії як бластні клітини, або можуть проліферувати як мультипотентні клітини.

Отже, для кожної клітинної чи тканинної системи взаємовідносини між експансією через проліферацію і функціональне направлення важливо для характеристики рівня активності СК. Одним із ключових чинників сучасної біології СК є розуміння молекулярних основ

диференціації клітинних ліній, коли клітини стають незворотно комітованими до термінального фенотипу, незважаючи на незмінну повноту геному [24].

Сьогодні підлягає критиці тривале існуюче твердження, що СК, персистуючі після ранніх ембріональних стадій розвитку, обмежені здатністю формувати тільки той клітинний тип, який характерний для тканин, до якої вони належать. Так, існують дні, що клітини-попередники олігодендроцитів можуть знову набувати статус нервових СК [12]. Залежно від умов, яким вони підлягають, нервові СК зберігають більш широкий спектр [12, 13]. Гемопоетичні СК (ГСК) мають виражений потенціал відновлювати популяцію гепатоцитів [14]. Доведено, що м'язова і нервова тканини є джерелом ГСК [12, 15], кістковий мозок може містити м'язові клітини-попередники [13], строма кісткового мозку, що містить мезенхімальні СК (МСК), може надати початок нейронам і глії [12, 16, 18].

Останнім часом переваги набувають СК периферичної крові, оскільки на відміну від клітин кісткового мозку вони сприяють більш швидкому відновленню гемопоезу реципієнта після мієлоаблативної терапії, а також зменшує ризик повторної контамінації хворого пухлинними клітинами з трансплантату та є економічно сприятливими. На сьогодні під час проведення аутологічної трансплантації перефірична кров є джерелом СК приблизно у 95 % випадків. Також підвищується частота застосування СКПК при проведенні алогенної трансплантації [4, 17].

Оптимальним донором для проведення алогенної трансплантації СКПК є брат чи сестра хворого, сумісні за системою HLA. Проте вірогідність сумісності пари донор–реципієнт становить до 25–30 %. У більшості випадків можлива трансплантація СК неспорідненого донора, сумісного з реципієнтом за системою HLA, проте вірогідність підбору донора є низькою через поліморфізм системи HLA.

За даними Європейської спілки трансплантації кісткового мозку (ЄВМТ), ідентичного донора за антигенами гістосумісності можливо віднайти серед 15 тис. обстежених, що пов'язано з популяційними особливостями регіонів. В Україні існує п'ять географічних зон із своїм HLA-генетичним профілем. Проте пошук сумісного донора тривалий (іноді до 2–6 міс), а вартість процедури підбору потребує багато коштів, що є вагомим для проведення такої процедури.

Однак альтернативним джерелом СК для використання в клінічній трансплантології є пуповинна кров [2, 18, 37]. Використання пуповинної крові як джерела СК має низку переваг перед іншими джерелами. Пуповинна кров містить високий рівень гемопоетичних стовбурових клітин, процедура забору є технічно простою, безболісною, ризик передачі інфекційних захворювань від донора до реципієнта малий за рахунок зниженої контамінації неонатального матеріалу вірусами, є можливість та достатньо часу для перевірки матеріалу. Суттєвою перевагою пуповинної крові є її доступність забору, біотичні аспекти і можливість довгострокового зберігання матеріалу. В Україні існують банки пуповинної крові. Проте слід зазначити, що забір пуповинної крові за об'ємом дуже малий і містить

недостатню кількість гемопоетичних стовбурових клітин, які необхідні для забезпечення відновлення гемопоезу донора.

Вагомим джерелом ГСК виступає ембріональна печінка. Ці клітини мають високий проліферативний потенціал, значною перевагою їх застосування є низька імунологічна реактивність порівняно із зрілими лімфоцитами периферичної крові, що зумовлює низьку вірогідність розвитку РТПХ після трансплантації [2, 11, 12, 19].

Водночас проблемою застосування в клінічній практиці фетального джерела стовбурових клітин є біотичні аспекти.

Стовбурові клітини кісткового мозку

Кістковий мозок дорослої людини містить 1–2 % гемопоетичних і стромальні стовбурові (прогеніторні) клітини [39]. Кровотворні клітини розподіляють на ГСК (hematopoietic stem cells), які здатні до тривалої постійної реконструкції всієї гемопоетичної системи, і прогеніторні клітини, що здатні до короткої (1–2 міс) реконструкції [2, 11].

ГСК дають початок різним паросткам клітин, один із яких – ендотеліальний, який здатний диференціюватися в кардіоміоцити. Стромальні СК кісткового мозку включають дорослі МСК (mesenchymal stem cells) і мультипотентні дорослі прогеніторні клітини (mesenchymal progenitor cells), усі вони здатні до мультилинійної диференціації [11].

ГСК дають початок різним паросткам клітин, один із яких – ендотеліальний, який здатний диференціюватися в кардіоміоцити. Стромальні СК кісткового мозку включають дорослі МСК (mesenchymal stem cells) і мультипотентні дорослі прогеніторні клітини (mesenchymal progenitor cells), усі вони здатні до мультилинійної диференціації [11].

У культурі МСК стабільно підтримується недиференційований фенотип. Ці клітини можливо індукувати в кардіоміоцити через 5-азоцитидин чи ДНК-диметилітовані агенти. Дослідження на тваринах продемонстрували, що МСК мають виражений потенціал до сайт-специфічної диференціації у м'язові клітини серця. Мультипотентні дорослі прогеніторні клітини (мезодермальні прогеніторні клітини – МПК) мають властивість диференціюватися в багаточисельні клітинні лінії і навіть в ендотеліальні клітини.

Гемопоетичні стовбурові клітини кісткового мозку

КМ і периферійна кров людини містить CD^{34+} популяції ендотеліальні прогеніторні клітини, які здатні до проліферації і диференціації в нові судини і дорослі кардіоміоцити при їх системному введенні чи прямій внутрішньосерцевій трансплантації [4, 36]. Гіпотетично, КМ містить також гемангіобласти – клітини-попередники гемопоетичної та ендотеліальної лінії з потенціалом до неоваскуляризації. Lin-c-kit⁻ клітини не є стовбуровими і не здатні до регенерації кардіоміоцитів при трансплантації [16]. Водночас Lin-c-kit⁺ клітини можуть генерувати клітини серця, гладкі м'язові клітини та ендотеліальні клітини [20]. Негемопоетична (CD^{34-}) субпопуляція клітин КМ, до якої входить $AC133+$ клітини, має також виражений ангиогенний потенціал.

Мононуклеарна фракція КМ містить велику кількість клітин, потенційно здатних брати участь у відновленні і регенерації пошкодженого міокарда більш ефективно, ніж інші ізольовані клітинні лінії.

Мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку

Застосування проточної цитометрії з використанням множинних поверхневих маркерів демонструє, що популяція МСК КМ більше ніж на 98 % є гомогенною і за певних умов in vitro ці клітини легко диференціюються в клітинні лінії, включно остеобласти, хондроцити та адипоцити [22]. При ортотопічній імплантації in vivo цих клітин також були отримані заданими авторів тканини названих ліній [11, 14]. Водночас МСК КМ можуть виробляти чи бути індукованими до виробництва цитокінів для підтримки гемопоетичних клітин [14, 21, 39]. МСК КМ підтримують життєздатність і розмноження ГСК, виступаючи при цьому функціональною стромою [39].

Поверхневі маркери МСК людини

Експресія поверхневих протеїнів клітини часто використовується для характеристики різних клітинних типів. Ці поверхневі молекули відповідальні за гетеро- і гомотипові взаємодії між клітинними типами і виступають рецепторами для факторів росту, цитокінів чи міжклітинного матриксу. Експресія цих молекул МСК аналізується методом RT-PCR (зворотня транскриптаза – полімеразна ланцюгова реакція) мРНК і результати підтверджуються проточною цитометрією.

Розрізняють такі класи поверхневих молекул МСК:

- *специфічні антигени*: SH2, SH3, SH4, STRO-1, гладком'язовий α -актин MAB1740, Thy-1;
- *цитокіни і фактори росту*: інтерлейкіни 1a, b, 7, 8, 11, 12, 14 і 15, LIF, SCF, Flt-3 ліганд, GM-CSF, G-CSF, M-CSF;
- *рецептори цитокінів і факторів росту*: IL-1R, IL-3R, IL-4R, IL-6R, IL-7R, LIFR, SCFR, G-CSFR, IFN γ R, TGF β 1R, TGF β 2R, TNF1R, TNF2R, bFGFR, PDGFR, EGFR;
- *молекули адгезії*: ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, ендогліні, CD44 (рецептор до гіалуронану), інтегрини α V β 3, α V β 5, інтегринові ланцюги α 1, α 2, α 3, α 4, α 5, α A, α V, β 1, β 2, β 3, β 4, LFA-3, L-селектин;
- *молекули міжклітинного матриксу*: колагени I, III, IV, V і VI типів, фібронектин, ламінін, гіалуронан, протеоглікани.

Відомий факт відсутності експресії у культурах МСК людини гемопоетичних маркерів CD14, CD34, CD45 та ендотеліальних маркерів – фактор фон Вільбранта.

Саме низка поверхневих молекул дає розуміння того, що поверхневі цитокіни та їхня взаємодія стимулюють клітинну відповідь і клітинну диференціацію.

У культурі розмноження одичної МСК людини до 1×10^6 клітин представлено 21 подвоєнна популяція, потімство деяких із них дає початок колоніям, які зберігають свою мультипотентність. Під час аналізу каріотипу 12 пасажів МСК, які піддалися 30 подвоєнням популяції, жодних хромосомних аберацій не було знайдено. Постає питання: чи можуть МСК поділитися до нескінченності? Відомо про обмеження розмноження МСК, що проявляється у сповільненні темпів проліферації культури і змін у популяціях багаторазово розігнаних клітин, поява масивних розпластаних клітин, які не діляться (клітинна сенесценція). Для багатьох дослідників залишається відкритим питання створен-

ня умов для нескінченного розмноження МСК. За даними М. F. Pittenger та співавт., із 25 мл аспірованого КМ отримано 1×10^9 МСК людини [22].

Концепція мультипотентних СК КМ для сполучної тканини вперше була представлена Owen у 1985 році і базувалася на твердженні, що диференційовані клітинні типи, які є у стромі КМ, можуть походити від певної прогеніторної чи самої СК [24]. На сьогодні відомо, що строма складається із диференційованих і недиференційованих клітин декількох ліній, і що МСК людини в КМ існують із прогеніторними клітинами (МПК), які мають обмежений потенціал до диференціації.

Проблемою використання МСК у терапевтичних цілях виступає можливість трансплантації цих клітин (тип прогеніторних клітин) і варіант переносу (доставки) МСК, пряма (ін'єкція чи імплантація) або системна інфузія, яка є більш оптимальна. Перший варіант краще підходить для місцевого відновлення або регенерації кістки [25–28, 42], хряща [34], сухожилля [8, 29].

Надходження кровотоком МСК є важливою у відновленні не тільки місцевих, але й системних тканинних дисфункцій. Існує думка, що інфузія МСК приводить до селективного роумінгу в ділянки кістково-мозкової строми. Це зумовлює покращання функції гемопоетичної строми, що сприяє полегшенню диференціації ГСК [3, 30, 31].

Перші клінічні випробування продемонстрували, що системна інфузія *in vivo* ГСК, МСК при алогенній трансплантації кісткового мозку у дітей із сповільненим остеогенезом привела до значних гістологічних змін трабекулярної кістки, що є свідченням нового щільного кісткового утворення [25, 32].

Як важливий складовий компонент кістковомозкової строми, трансплантація МПК окремо або в комплексі з гемопоетичними прогеніторними клітинами, буде успішно сприяти приживленню ГСК після мієлоаблятивної терапії. Під час лікування онкологічних захворювань ці клітини застосовують для:

- подолання обмежуючої гематологічної токсичності курсу протипухлинної терапії,
- елімінації пухлинних клітин, що не піддаються впливу звичайних доз цитостатиків,
- додаткове забезпечення протипухлинної імунної реакції [33–35, 41].

МСК людини з КМ є корисною популяцією клітин, які ефективно можуть застосовуватися для галогенної трансплантації. Вони експресують невелику кількість молекул I класу головного комплексу гістосумісності і водночас практично не експресують молекули II класу і V7-костимулюючі молекули, які відіграють важливу роль в ініціюванні антиген-специфічної імунної відповіді [36, 37]. Відсутність прямої імунологічної відпові-

ді на імплантовані галогенні МСК людини і здатність виробляти велику кількість клітин її незначної кількості аспірата КМ надає можливість використовувати донорські клітини для багатьох реципієнтів. У перспективі не виключено використання МСК КМ людини для відновлення не лише мезодермальних тканин, а й ендо- та ектодермальних.

Серед факторів, які негативно впливають на відновлювальний потенціал МСК, виступають: втрата контакту з мікрооточенням і/або втрата тіломер [2, 38, 39]. Якщо клітина позбавлена свого нормального стромального мікрооточення, то можливий запуск програми диференціації під час міграції до ділянки пошкодження, що спричинює втрату відновлювального потенціалу клітини, оскільки вони більше не знаходяться у відповідному міжклітинному контакті і не отримують стимулів від певних цитокінів і хемокінів, зберігаючи свій стовбуровий статус. Зростаюча кількість клітинних поділів (симетричних і асиметричних) може призвести до вкорочення тіломер, при кожному зниженні чи повністю зникненні тіломеразної активності [1, 2, 29, 40, 41].

Останнім часом переваги набувають СК периферичної крові.

ВИСНОВКИ

Протягом останніх десятиліть дослідженнями в галузі регенеративної медицини була сформована концепція стовбурової клітини (СК), яка через низку фундаментальних досліджень стала теорією стовбурової клітини. Ця інформація про біологію СК розкрила великі можливості використання її в якості клітинної, генної терапії із застосуванням ембріональних стовбурових клітин (ЕСК) так і СК дорослого організму.

Застосування ЕСК потребує подальшого вивчення і клінічних можливостей та буде залежати від меж толерантності у правовому та етичному аспектах щодо роботи з ембріональними тканинами, розроблення відповідної законодавчої бази цієї галузі медицини. Перспективним є впровадження досліджень щодо доцільності використання ауто- та алотрансплантатів СК гемопоетичної тканини, отриманих з альтернативних джерел, зокрема пуповинної крові, ембріональної печінки в клінічній трансплантації, розроблення нових трансплантаційних технологій із застосуванням немієлоаблятивних режимів кондиціонування, очистки трансплантата, застосування гемопоетичних факторів росту нової генерації, вакцинації дендритними клітинами тощо.

Вирішення проблеми трансплантації СК надає шанс пацієнтам з онкологічною та онкогематологічною патологією на подовження життя або на одужання.

Відомості про авторів

Видиборець Станіслав Володимирович – д-р мед. наук, професор, завідувач, кафедра гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 408-71-88. *E-mail: zydyborets57@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5945-8775

Дерпак Юрій Юрійович – д-р мед. наук, доцент, кафедра гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика; лікар-трансфузіолог, Медичний центр ТОВ «КРС – медичні технології», м. Київ; тел.: (067) 189-93-54. *E-mail: urjderpak@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0546-4325

Information about the authors

Vydyboretch Stanislav V. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 408-71-88. *E-mail: vydyborets57@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5945-8775

Derpak Yuriy Yu. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; transfusiologist, Medical Centr LTD «Kyiv Research Society for medical technology», Kyiv; tel.: (067) 189-93-54. *E-mail: urijderpak@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0546-4325

ПОСИЛАННЯ

- Spradling A, Drummond-Barbosa D, Kai T. Stem cells find their niche Nature. 2001;414:98-104.
- Kuchartschuk OL, Radtchenko W, Sirman VM. Stvolovye kletky; eksperiment, teoriya, klinika. KRS: Melytchynskie tehnologiy; 2004. 504 p.
- Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory mechanisms in stem cell biology. Cell. 1997;88(3):287-98. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81867-x.
- Fuchs E, Segre JA. Stem cells: a new lease on life. Cell. 2000;100(1):143-55. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81691-8.
- Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. Cell. 2000;100(1):157-68. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81692-x.
- Itskovitz-Eldor J, Schuldiner M, Karsenti D, Eden A, Yanuka O, Amit M, et al. Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies compromising the three embryonic germ layers. Mol Med. 2000;6(2):88-95.
- Kaufman DS, Levis RI, Auerbach R, et al. Directed differentiation of human. Embryonic stem cells into hematopoietic colony forming cells. Blood. 1999;94:34.
- Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY, Trounson A, Bongso A. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. Nat Biotechnol. 2000;18(4):399-404. doi: 10.1038/74447. Erratum in: Nat Biotechnol 2000;18(5):559.
- Schuldiner M, Yanuka O, Itskovitz-Eldor J, Melton DA, Benvenisty N. Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(21):11307-12. doi: 10.1073/pnas.97.21.11307.
- Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. Stem Cells. 2001;19(3):193-204. doi: 10.1634/stemcells.19.3-193.
- Orlic D, Hill JM, Arai AE. Stem cells for myocardial regeneration. Circ Res. 2002;91:1092-102. Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. Science. 2000;289(5485):1754-7. doi: 10.1126/science.289.5485.1754.
- Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. Science. 2000;289(5485):1754-7. doi: 10.1126/science.289.5485.1754.
- Carella AM, Giral S, Slavin S. Low intensity regimens with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as treatment of hematologic neoplasia. Haematol. 2000;85(3):304-13.
- Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. Nat Med. 2000;6(11):1229-34. doi: 10.1038/81326.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998;282(5391):1145-7. doi: 10.1126/science.282.5391.1145.
- Orlic D, Fischer R, Nishikawa S, Nienhuis AW, Bodine DM. Purification and characterization of heterogeneous pluripotent hematopoietic stem cell populations expressing high levels of c-kit receptor. Blood. 1993;82(3):762-70.
- Yoshida K, Chambers I, Nichols J, Smith A, Saito M, Yasukawa K, et al. Maintenance of the pluripotential phenotype of embryonic stem cells through direct activation of gp130 signalling pathways. Mech Dev. 1994;45(2):163-71. doi: 10.1016/0925-4773(94)90030-2.
- Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. J Neurosci Res. 2000;61(4):364-70. doi: 10.1002/1097-4547(20000815)61:4<364::AID-JNR2>3.0.CO;2-C.
- Chakraverty R, Peggs K, Chopra R, Milligan DW, Kottaridis PD, Verfuert S, et al. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. Blood. 2002;99(3):1071-8. doi: 10.1182/blood.v99.3.1071.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Limana F, et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:10344-9.
- Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. Nat Med. 2001;7(4):430-6. doi: 10.1038/86498.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JDet al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999;284(5411):143-7. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
- Cheng L, Qasba P, Vanguri P. Human mesenchymal stem cells support megakaryocyte and pro-platelet formation from CD34+ hematopoietic progenitor cells. J Cell Physiol. 2000;184:58-69.
- Owen M. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. In Bone and mineral research (3 ed). Amsterdam: WA. Peck; 1985. 113 p.
- D'Amore PA. Rissind coupling – evidence for a common vascular cell precursor. Nature Vtd. 2019;6:1323-324.
- Forte KJ. Alternative donor sources in pediatric bone marrow transplantation. J Pediatr Oncol Nurs. 1997;14(4):213-24; quiz 225-7. doi: 10.1177/104345429701400405.
- Richards M, Huijbregtse BA, Caplan AI, Goulet JA, Goldstein SA. Marrow-derived progenitor cell injections enhance new bone formation during distraction. J Orthop Res. 1999;17(6):900-8. doi: 10.1002/jor.1100170615.
- Goodell MA, Brose K, Paradis G, Conner AS, Mulligan RC. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. J Exp Med. 1996;183(4):1797-806. doi: 10.1084/jem.183.4.1797.
- Hiyama K, Hirai Y, Kyoizumi S. Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor cells. J Immunol. 2005;155:3711-5.
- Hoffman R, Rozler E, Chute J, Nelson M, Chen L, Turian J, et al. Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells: implications for the modern blood bank. Vox Sang. 1998;74(2):259-64. doi: 10.1111/j.1423-0410.1998.tb05429.x.
- Wang JS, Shum-Tim D, Galipeau J, Chedrawy E, Eliopoulos N, Chiu RC. Marrow stromal cells for cellular cardiomyoplasty: feasibility and potential clinical advantages. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;120(5):999-1005. doi: 10.1067/mtc.2000.110250.
- Young HE, Mancini ML, Wright RP, Smith JC, Black AC Jr, Reagan CR, et al. Mesenchymal stem cells reside within the connective tissues of many organs. Dev Dyn. 1995;202(2):137-44. doi: 10.1002/aja.1002020205.
- Caplan AI. Mesenchymal stem cells. J Orthop Res. 1991;9(5):641-50. doi: 10.1002/jor.1100090504.
- Johnstone B, Yoo JU. Autologous mesenchymal progenitor cells in articular cartilage repair. Clin Orthop Relat Res. 1999 Oct;(367):156-62. doi: 10.1097/00030866-199910001-00017.
- Almeida-Porada G, Porada CD, Tran N, Janjani ED. Cotransplantation of human stromal cell progenitors into preimmune fetal sheep results in early appearance of human donor cells in circulation and boosts cell levels in bone marrow at later time points after transplantation. Blood. 2000;95(11):3620-7.
- Ko ON, Gerson SL, Cooper BW, Dyhouse SM, Haynesworth SE, Caplan AI, et al. Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy. J Clin Oncol. 2000;18(2):307-16. doi: 10.1200/JCO.2000.18.2.307.
- Marshak DR, Gardner RL. Stem cells Biology. Gold Spring Harbor: Laboratory Press; 2002. 544 p.
- Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. Lancet. 2003;361(9351):45-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12110-1.
- Thiede MA, Pittenger MF. In vitro maintenance in hematopoietic stem cells. US Patent. 2002;6:030.836.
- Arcece W, Aversa F, Bandini G. Clinical use of allogeneic haematopoietic stem cells from sources other than bone marrow. Haematol. 2008;83:159-82.
- Vaziri H, Dragowska W, Allsopp RC, Thomas TE, Harley CB, Lansdorp PM. Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(21):9857-60. doi: 10.1073/pnas.91.21.9857.
- Kadiyala S, Young RG, Thiede MA, Bruder SP. Culture expanded canine mesenchymal stem cells possess osteochondrogenic potential in vivo and in vitro. Cell Transplant. 1997;6(2):125-34. doi: 10.1177/096368979700600206.

Стаття надійшла до редакції 25.01.2023. – Дата першого рішення 30.01.2023. – Стаття подана до друку 23.02.2023

Анемічний синдром і молекулярні механізми регуляції абсорбції заліза при гастроентерологічних захворюваннях

Н. В. Горяїнова¹, С. В. Видиборець², Ю. Ю. Дерпак², О. В. Кучер², Г. І. Мороз²

¹ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Анемічний синдром – найчастіше позакишкове ускладнення у пацієнтів із захворюваннями травного тракту (ТТ), що може значно погіршувати якість життя. В огляді літератури ми намагалися об'єднати і систематизувати накопичену інформацію з проблеми анемічного синдрому при захворюваннях ТТ.

Залежно від поєднання патогенетичних механізмів виокремлюють залізодефіцитну анемію, анемію хронічного захворювання, В₁₂-дефіцитну і фоліодефіцитну анемію. Інші варіанти анемії зустрічаються рідко. Необхідно проведення комплексного лабораторного обстеження для встановлення провідного фактора в розвитку анемії і визначення адекватної терапії. Анемія запального захворювання є одним із частих ускладнень у пацієнтів із захворюваннями ТТ. Для корекції такої анемії в клінічній практиці все частіше призначають препарати заліза, що вводяться парентерально. Однак така терапія може призвести до надлишку заліза і погіршити перебіг основного захворювання. Розуміння патогенезу анемії важливо для призначення терапії і мінімізації ризику виникнення ускладнень. Парентеральні форми препаратів заліза і вітамінів мають бути пріоритетними для даної категорії пацієнтів через їх більш високу біодоступність, низький профіль безпеки і мінімального негативного впливу на ТТ. Препарати еритропоєтину та інгібітори прозапальних цитокінів застосовують переважно для корекції анемії хронічного запалення. Останні добре себе зарекомендували під час проведення терапії у пацієнтів з анемічним синдромом на тлі запальних процесів кишечника з важким перебігом. Згідно з даними літератури, проводяться різні клінічні дослідження, спрямовані на впровадження нових препаратів, що коректують анемію.

В огляді розглядаються сучасні методи діагностики та лікування анемії з метою кращого розуміння цього захворювання. Необхідно подальше дослідження пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями, перебіг яких ускладнюється анемією, для формування прикінцевого висновку про захворювання, ефективність і доцільність призначення парентеральних форм препаратів заліза.

Ключові слова: анемічний синдром, залізо, залізодефіцитна анемія, травний тракт, запальні захворювання травного тракту, еритропоєтин, гепсидин, внутрішньовенні препарати заліза.

Anemic syndrome and molecular mechanisms and regulation of iron absorption in gastroenterological diseases

N. V. Goryainova, S. V. Vidyborets, Yu. Yu. Derpak, O. V. Kucher, G. I. Moroz

Anemic syndrome is the most often extraintestinal complication in patients with diseases of the digestive tract (DT), which can significantly impair the quality of life. In the literature review, we tried to combine and systematize the accumulated information on the problem of anemic syndrome in DT diseases.

Iron-deficiency anemia, chronic disease anemia, В₁₂-deficiency and folio-deficiency anemia are determined depending on the combination of pathogenetic mechanisms. Other variants of anemia are rare. It is necessary to carry out a complex laboratory examination to establish the leading factor in the development of anemia and determine the adequate therapy. Anemia of inflammatory disease is one of the frequent complications in patients with DT diseases. For the correction of such anemia in clinical practice, iron preparations are used parenterally. However, such therapy can lead to an excess of iron and worsen the course of the underlying disease.

The understanding the anemia pathogenesis is important for prescribing therapy and minimizing the risk of complications. Parenteral forms of iron and vitamin preparations should be prioritized for this category of patients due to their higher bioavailability, low safety profile and minimal negative impact on DT. Erythropoietin preparations and inhibitors of pro-inflammatory cytokines are mainly used to correct anemia of chronic inflammation. Pro-inflammatory cytokines are effective for patients with anemic syndrome and severe inflammatory bowel processes. According to the literature data, various clinical studies aimed at the introduction of new drugs that correct anemia are being conducted.

The review presents modern methods of diagnosis and treatment of anemia in order to better understand this disease. A further study of patients with gastroenterological diseases, the course of which is complicated by anemia, is necessary to form a final conclusion about the disease, the effectiveness and feasibility of prescribing parenteral forms of iron preparations.

Keywords: anemic syndrome, iron, iron deficiency anemia, digestive tract, inflammatory diseases of the digestive tract, erythropoietin, hepcidin, intravenous iron preparations

Анемічний синдром у пацієнтів із захворюваннями травного тракту (ТТ) є одним із тих, з яким найчастіше стикаються клініцисти [18, 20, 57]. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), діагноз анемії може бути встановлено у жінок при зниженні рівня гемоглобіну менше 12 г/дл і кількості еритроцитів менше 3,8 млн/мкл, а у чоловіків – при зменшенні рівня гемоглобіну менше 13 г/дл і кількості еритроцитів менше 4,0 млн/мкл [18].

Анемія погіршує загальний стан пацієнта, викликає стан взаємного обтяжування, що може спричинити ускладнення перебігу основного захворювання і призвести до госпіталізації [36]. Вираженість симптомів при анемічному синдромі залежить від віку, статі, етіології анемії, гостроти її проявів, наявності інших супутніх захворювань. Найчастішими клінічними симптомами анемії є млявість, посилена втомлюваність, тахікардія, головний біль, запаморочення, задишка, що виникає при фізичному навантаженні і ходьбі тощо [18, 20, 62]. Деякі пацієнти відчувають ознаки анемічного синдрому лише при зниженні рівня гемоглобіну менше 7 г/дл [20].

Відомо, що генез анемії при захворюваннях ТТ є складним і носить мультифакторний характер. Найчастішими причинами розвитку анемії є крововтрата (як гостра, так і хронічна), недостатнє харчування, синдром мальабсорбції, перманентне підвищення рівня прозапальних цитокінів, вплив медичних препаратів і аутоантитіл, глистяна інвазія, пухлинні процеси, оперативні втручання тощо [3–5, 11, 25, 27, 34, 37]. На підставі провідного патогенетичного механізму поєднання означених патогенетичних факторів може призвести до формування залізодефіцитної анемії (ЗДА), анемії хронічного запалення (АХЗ), V_{12} -дефіцитної анемії чи фолієводефіцитної анемії [10, 19, 62].

Аналіз літератури проведено для узагальнення і систематизації сучасних даних щодо патогенетичних механізмів формування анемічного синдрому при захворюваннях ТТ, діагностичного значення його основних клінічних проявів, визначення їх практичного значення та питання обґрунтованої медикаментозної корекції.

Проведено пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових баз за використанням методів аналізу та узагальнення. Результати досліджень знаходили в базах даних Scopus, JAMA, Scholar, NCBI, Cochrane Library и PubMed за період 2000–2022 рр. за ключовими словами, що мають відношення до механізмів формування анемічного синдрому при захворюваннях ТТ, молекулярних механізмів абсорбції заліза в кишечнику незалежно від їх дизайну. Авторами були застосовані наступні методи:

- інформаційно-аналітичний,
- бібліосемантичний,
- системного підходу,
- структурно-логічного аналізу,
- порівняльного контент-аналізу.

ЗДА є одним із найчастіших ускладнень при захворюваннях травної системи [27, 35, 52, 57, 59, 60]. ЗДА може виникати внаслідок тривалих крововтрат при ерозивно-виразкових ураженнях гастродуоденальної

зони, виразковій хворобі, кровотечах із варикозно розширених вен стравоходу і кардіального відділу шлунка при портальній гіпертензії, що формується внаслідок фібротичних змін печінки при хронічних гепатитах [3–5, 20, 47, 63]. Проте основними патогенетичними механізмами її виникнення в осіб дорослого віку є хронічні крововтрати з ТТ та порушення всмоктування і засвоєння заліза [11, 35, 62].

Залізо – облігатний макроелемент, який забезпечує життєдіяльність майже всіх організмів, насамперед ссавців [4, 35, 65]. Залізо – парадоксальний елемент у тому розумінні, що воно одночасно есенціальне для будь-якої форми життя і потенційно токсичне. Залізо життєво необхідне насамперед для забезпечення транспорту кисню і для каталізу реакцій, залучених у передачу електронів, фіксування азоту та синтезу ДНК, але воно також токсичне внаслідок здатності взаємодіяти з киснем і каталізувати продукцію активних форм кисню. У розчині залізо може перебувати у двох станах: окиснення (Fe^{3+}) або закиснення (Fe^{2+}), дуже погано розчинне при фізіологічних значеннях рН, особливо в окисненій формі (Fe^{3+}).

У живих організмів багато протеїнів для перенесення заліза у біологічні рідини і транспортування його через клітинні мембрани, а також для його зберігання у нетоксичних та легко мобілізованих формах [22]. Загальний вміст заліза в організмі дорослої людини становить 4–5 г, більша частина його зв'язана з гемоглобіном циркулюючих еритроцитів (близько 2,5 г). Таке залізо гему постійно утилізується шляхом фагоцитозу і катаболізму старіючих еритроцитів тканинними макрофагами. Цей процес дає можливість утилізувати приблизно від 25 до 30 мг заліза на день, що відповідає добовій потребі для еритропоезу. Кишкова абсорбція заліза зрими ентероцитами на верхівці дуоденальних ворсинок, яка компенсує втрати заліза переважно з експліації клітин епітелію, становить близько 1–2 мг на добу.

Тільки тонкі механізми регуляції абсорбції заліза кишечником роблять можливим уникати перевантаження залізом організму, оскільки немає засобів для видалення будь-якого надлишково поглинутого заліза. Абсорбція заліза може бути значно збільшена у випадку його дефіциту, гемолізу або значних кровотеч.

У ссавців залізо циркулює у плазмі та зв'язане з трансферином – протеїном, що синтезується і секретується печінкою. Трансферин має дві високоафінні залізов'язуючі ділянки, специфічні для (Fe^{3+}). Водночас зв'язування заліза потребує наявності іону карбонату або бікарбонату. При нормальних умовах насичення трансферину становить близько 30%. Коли залізов'язуюча здатність трансферину насичена, залізо може з'явитися у сироватці у вільній, не зв'язаній з трансферином формі. Це залізо легко проникає у клітини, особливо у печінку і серце, шляхом полегшеної пасивної дифузії або за допомогою ще не виявленої транспортної системи, сприяючи таким чином значному руйнуванню клітин на ранніх етапах розвитку перевантаження залізом тканин.

Інтерналізація комплексу залізо–трансферин потребує специфічних рецепторів мембран, які наявні на поверхні клітин багатьох типів. Рецептор трансфери-

ну (TfR) є димером, що складається з двох ідентичних субодиниць, з молекулярною масою 95 кДа, зв'язаних за допомогою двох дисульфідних містків. Існують два різні гени, що кодують рецептор трансферину, – TFR1 і TFR2; експресія гена TFR2 дуже відрізняється від TFR1 і обмежена переважно печінкою [51, 61, 62]. Крім того, афінність трансферину до TfR2 приблизно у 30 разів слабкіша, ніж у TfR1. Мутації гена TfR2 людини відповідають за спадковий гемохроматоз (НН), не пов'язаний з HFE, наводячи на думку, що цей рецептор може сприяти сигналізуванню між запасами заліза і дванадцятипалою кишкою [45, 62].

Еритроїдні попередники кісткового мозку можуть виразити експресію до 1 млн молекул TfR1 на своїй поверхні. Зв'язаний з рецептором комплекс трансферин–залізо інтерналізується шляхом ендоцитозу. Після окиснення ендосоми залізо вивільняється з трансферину, окиснюючись до (Fe^{2+}) , імовірно за допомогою недавно ідентифікованої фериредуктази Stear3 і переміщується у цитозоль за допомогою ко-транспортеру (Fe^{2+}) Nramp2/DMT1 і протонів [44]. Як було повідомлено, декілька ізоформ Nramp2/DMT1 утворювались у результаті альтернативного сплайсингу або використання двох тканинносPECIFICИЧНИХ промоторів [24]. Одна ізоформа переважно експресована на апікальній поверхні дуоденальних ентероцитів і є дуже специфічним шляхом для набуття цими клітинами (Fe^{2+}) . Інша ізоформа наявна практично в усіх тканинах і є ендосомальним транспортером заліза [61]. Було показано, що мутації DMT1 відповідають за гіпохромну мікроцитну анемію як у щурів Belgrade, так і у мишей mk.

Цікаво, що три випадки гомозиготних мутацій DMT1, недавно описані у людини, були представлені тяжкою неонатальною гіпохромною мікроцитною анемією та перевантаженням залізом печінки [53]. Узяті разом ці мутації DMT1 підкреслюють роль у еритропоезі шляху поглинання заліза, опосередкованого рецептором трансферину.

Тканинні макрофаги зі специфічною функцією утилізації заліза експресують дуже мало трансферинових рецепторів. Ці спеціалізовані клітини набувають залізо переважно у формі гемоглобіну, за допомогою фагоцитозу старіючих еритроцитів.

Більшість заліза, наявного в організмі, зв'язане з гемоглобіном, а фагоцитоз старіючих еритроцитів тканинними макрофагами забезпечує його ефективну утилізацію. Кількість заліза, яке щоденно утилізується макрофагами, становить близько 20–25 мг і є достатньою для забезпечення еритропоезу [2, 62]. Цей механізм наявний головним чином у макрофагах селезінки і кісткового мозку і меншою мірою – у клітинах Купфера печінки.

Біохімічні зміни мембран еритроцитів у процесі старіння (екстерналізація фосфатидилсерину, перекисне окиснення мембранних ліпопротеїнів, втрата залишків сілової кислоти та формування неоантигенів старіння) забезпечують важливі сигнали макрофагам для виявлення ними еритроцитів, які повинні бути еліміновані. Після ініціальної стадії розпізнання шляхом взаємодії еритроцитів зі специфічними рецеп-

торами, інтерналізації шляхом ендоцитозу і дозрівання фагосоми (яка може включати набір ендоплазматичного ретикулуму), стає можливим розпад еритроцитів на компоненти [8].

Під дією ферментативних комплексів, закріплених на мембрані ендоплазматичного ретикулуму, що містять НАДФ-цитохром-С-редуктазу, гем-оксигеназу-1 і білівердин-редуктазу, внутрішньоклітинний катаболізм гему виробляє CO, залізо та білірубін. Залізо, вивільнене шляхом катаболізму старіючих еритроцитів, експортується назад у плазму або зберігається у макрофагах, зв'язаним з молекулою феритину. Вихід заліза з макрофагів, здається, перебуває під контролем феропортину – мембранного експортера (Fe^{2+}) . Цей протеїн, який також називають IREG1 або MTP1, був клонований недавно [33]. Відповідно до поточної моделі феропортин має дев'ять або десять трансмембранних доменів та експресований переважно у макрофагах печінки і селезінки, у дуоденальних ентероцитах і плаценті [62].

Умовна інактивація гена феропортину у мишей спричиняє залізодефіцитну анемію, зумовлену утриманням заліза макрофагами і дуоденальними ентероцитами, доводячи, що феропортин імовірно єдиний експортер заліза у цих тканинах [12]. У людини недавно були описані декілька мутацій феропортину при аутосомно-домінантній формі гемохроматозу (феропортинові захворювання) [49]. Цей розлад характеризується підвищеними рівнями феритину сироватки зазвичай з нормальним насиченням трансферину, відображаючи перевантаження залізом переважно на рівні макрофагів печінки (клітини Купфера).

Різні мутації феропортину впливають або на здатність протеїнів транспортувати залізо, або їхню здатність відповідати на системні сигнали, такі, як гепсидин [6, 13]. (Fe^{2+}) , транспортований у плазму феропортином, окиснюється церулоплазмінном – мідь-залежною фероксидазою плазми, що синтезується печінкою, потім (Fe^{3+}) зв'язується трансферином. Інактивація гена церулоплазміну (Cp) у мишей спричиняє надмірне накопичення заліза у гепатоцитах і макрофагах. Цілком імовірно, що церулоплазмін також бере участь в обміні заліза між різними тканинами. У пацієнтів зі спадковою відсутністю церулоплазміна у крові поступово розвивається перевантаження залізом, часто поєднане з цукровим діабетом, дегенерацією сітківки та неврологічними симптомами [62].

Абсорбція заліза кишечником обмежена дванадцятипалою кишкою і здійснюється зрілими ентероцитами, наявними на верхівці кишкових ворсинок. Залізо, абсорбоване на апікальній стороні, переміщується на базолатеральну сторону ентероцита, а потім експортується у плазму. Частина абсорбованого заліза може залишатися в ентероциті. У цьому випадку залізо буде вилучено під час злушення клітин.

Нормальний щоденний раціон людини містить близько 13–18 мг заліза, з якого будуть абсорбовані лише 1–2 мг. Молекулярні механізми абсорбції неорганічного заліза стають усе більше зрозумілими [1]. Перший етап полягає у мобілізуванні заліза шляхом його окиснення з фері- у феро-форму.

Вважають, що цей етап каталізує Dcytb – зв'язана з мембраною редуктаза класу цитохромів b561, експресія якої сильно індукована дефіцитом заліза. Проте мутантні миші з дефіцитом Dcytb не мають дефіциту заліза і не демонструють жодних порушень еритропоєзу, наводячи на думку, що принаймні у мишей інші фері-редуктазні ферменти або інші фактори можуть функціонувати в абсорбції харчового заліза [21]. Потім залізо у фері-формі (Fe²⁺) транспортується через мембрану ентероциту раніше згадуваним Nramp2/DMT1 транспортером, синтез якого, як і Dcytb, сильно індукований дефіцитом заліза. Залізо гему становить особливо важливе джерело заліза у харчовому раціоні і, здається, адсорбується краще, ніж не органічне залізо.

Механізм абсорбції гему все ще погано зрозумілий, але може залежати від недавно ідентифікованого переносника гему – HCP1 [56]. Після катаболізму гему гемоксигеназою-1, залізо, імовірно, з'єднується з пулом заліза, імпортованого Nramp2/DMT1, і експортується у плазму через феропортин, наявний на базолатеральній частині ентероцитів. Зв'язування заліза трансферином плазми потребує його попереднього окиснення у (Fe³⁺). Ця стадія каталізується трансмембранним протеїном гепсидином. Зазначений фермент на 50 % гомологічний із церулоплазміном і належить до класу полімідвмісних оксидаз. Часткова делеція гена HEPH у X-хромосомі була виявлена у мишей sla (sex linked anaemia – анемія, пов'язана зі статтю), які мають мікроцитну гіпохромну анемію, обумовлену дефіцитом абсорбції заліза кишечником та перевантаження залізом дуоденальних ентероцитів [62].

Синтез ряду ключових протеїнів метаболізму заліза, що беруть участь у транспорті, зберіганні та утилізації заліза координовано контролюється на посттранскрипційному рівні внутрішньоклітинними залізом. Таке регулювання залежить від взаємодії між білками цитоплазми – залізорегулюючими білками (iron regulatory proteins – IRPs), які діють як сенсори заліза, та залізо-чутливими елементами (iron responsive elements) IREs, які є надзвичайно законсервованим мотивом 30 нуклеотидів мРНК, що прийняв структуру стовбурового циклу. Одиначні мотиви IRE, наявні у 5' некодованій ділянці мРНК, кодують H- та L-субодиниці феритину, феропортин і еритропоетичну форму синтази дельта-амінолевулнової кислоти (eALA-S). Один або більше IREs виявлені також у 3' некодованій ділянці мРНК, що кодує білки, причетні до транспорту заліза (рецептор трансферину Tfr1, ізоформа I Nramp2/DMT1).

Існують дві різні молекулярні форми IRP – IRP1 та IRP2, які мають високу здатність до зв'язування IREs у нативному стані. Вхідження заліза у клітини спричиняє зміни конформації IRP1 шляхом придбання залізо-сірчаного кластера (4Fe-4S) або окиснення IRP2 з наступними розпадом у протеосомі. Розпізнавання IRE-мотиву молекулою IRP спричиняє репресію феритину і синтезу eALA-S, перешкоджаючи утворенню комплексу ініціювання трансляції і стабілізуючи мРНК Tfr1 шляхом захисту від розщеплення ендонуклеазою. Функція IRE, виявлена у мРНК феропортину або Nramp2/DMT1, очевидно більш складна і залишається погано визначеною.

Такі опосередковані залізом посттранскрипційні взаємні впливи дозволяють клітинам адаптувати свою здатність до засвоєння заліза відповідно до негайних потреб у ньому. Це досягається шляхом модулювання стабільності мРНК Tfr1 і трансляції білка феритину після вхідження заліза у клітину.

Патологічний стан «синдром спадкової гіперферитинемії та катаракти» (HHCS) обумовлений мутациями IRE мРНК L-феритину [20, 62]. Зазначений аутосомно-домінантний синдром характеризується наявністю гіперферитинемії за відсутності інших ознак переважання залізом та раннім початком двобічної катаракти. Були описані декілька мутаций або часткових делецій структури IRE, що призвели до конститутивної експресії L-феритину за відсутності переважання залізом [23]. Катаракта була наслідком утворення кристалів феритину в зневодненому середовищі кристалика. Цей синдром є одним із рідкісних прикладів патофізіології трансляції, де захворювання спричинене шляхом збільшення ефективності трансляції мРНК. Він представляє диференційний діагноз гемохроматозу, класично встановлений на основі гіперферитинемії.

Не існує специфічного механізму, за допомогою якого організм може видалити надлишково адсорбоване залізо, і переважання залізом можливо уникнути тільки за допомогою тонкого налаштування абсорбції заліза кишечником та його утилізації макрофагами [16]. Регулювання абсорбції заліза кишечником залишалось не розкритим протягом тривалого часу, але помітний прогрес останнім часом досягнуто завдяки виявленню генів, що відповідають за генетично обумовлені форми гемохроматозу (HFE, Tfr2, HJV [20, 62], та зовсім недавнього відкриття гепсидину – циркулюючого пептиду, який відіграє головну роль у гомеостазі заліза.

У 2001 році гепсидин було виділений і очищений одночасно двома групами, які намагались виявити новий протимікробний пептид [28]. Було виявлено, що гепсидин має деяку протимікробну активність *in vitro*, але вона, порівняно з іншими протимікробними пептидами захисного класу, ефективна тільки при високих концентраціях гепсидину і потребує набагато більше часу дії. На відміну від нижчих хребетних, у яких активність гепсидину, здається, відіграє значну роль у вродженій імунній відповіді, його роль у вищих хребетних навпаки еволюціонувала у напрямку участі у гомеостазі заліза.

Гормональну роль гепсидину спочатку було виявлено завдяки вивченню двох моделей трансгенних мишей. Було показано, що у мишей з дефіцитом гепсидину розвивалося переважання залізом тканин, особливо печінки, підшлункової залози і серця, з парадоксальним виснаженням запасів заліза у макрофагах [41]. Навпаки, гепсидин-трансгенні миші з надвисокою експресією гепсидину в процесі розвитку мали важку анемію при народженні і швидко помирили від мікроцитної гіпохромної анемії [42].

На сьогодні встановлено, що гепсидин знижує кількість циркулюючого заліза, перешкоджаючи його виходу з клітин, особливо з ентероцитів і макрофа-

гів. Для обмеження виходу заліза з клітин гепсидин зв'язується з феропортином, індуюючи таким чином його інтерналізацію і розпад [7, 39]. За відсутності гепсидину підвищені рівні абсорбції заліза кишечником, пов'язані з підвищеним витоком заліза з макрофагів, призводять до перевантаження залізом паренхіми. Дуже ймовірно, що феропортин, експресований на клітинах плаценти, також є мішенню для гепсидину, виробленого ембріональною печінкою. Цей механізм дії гепсидину пояснює швидке зниження рівнів сироваткового заліза, яке настає після прямого уведення гепсидину мишам, індкування гена трансгенного гепсидину або стимулювання гепсидину перфузією IL-6 [38, 55].

Синтез гепсидину відбувається головним чином у печінці (звідси назва «*hep*» для гепатоцитів та «*idine*» для його протимікробної активності). Проте результати нових досліджень демонструють, що гепсидин також синтезується мієлоїдними клітинами у відповідь на бактеріальні патогени і активованими клітинами селезінки [31]. Ген гепсидину має малі розміри, він складається з трьох екзонів, що кодують пре-про-пептид 84 АА, який включає N-термінальний сигнальний пептид, про-регіон і C-термінальний зрілий пептид 25 АА, виділений із крові та сечі [17]. Експресія гепсидину може досліджуватись або зі збільшення рівнів мРНК печінки у тваринних моделях, або з визначення вмісту гепсидину у сечі [40]. Лише одна група на сьогодні здатна виробляти антитіла проти гепсидину і визначати гепсидин у сечі, хоча нещодавно був описаний аналіз, заснований на мас-спектрометрії SELDI-ToF [62, 63].

Труднощі отримання антитіл проти гепсидину полягають у складності тривимірної структури пептиду. Справді, як будь-який протимікробний пептид, гепсидин є пептидом, багатим на цистеїн, з 8 із 25 залишків цистеїну, з'єднаними чотирма дисульфідними містками. Недавнє дослідження продемонструвало, що існує прямий взаємозв'язок між синтезом мРНК гепсидину у печінці (яка залишається технікою вибору для тваринних моделей) та визначенням гепсидину в сечі за допомогою ELISA [9]. Також існують доступні комерційні ELISA для прогепсидину сироватки, проте фізіологічне значення цього аналізу, а отже і його користь для клінічних досліджень, не були підтверджені.

Експресія гепсидину, як можна було б очікувати, виходячи з його подвійних властивостей, контролюється залізом і запаленням [17, 66]. Той факт, що ген гепсидину чутливий до запальних стимулів, імовірно відображає спадковий бактеріцидні властивості пептиду. Уведення мишам LPS (ліпополісахариду) або скипидару стимулює вироблення гепсидину. Високі рівні гепсидину в сечі визначали у пацієнтів з розвитком анемії хронічних захворювань [43].

Прозапальні цитокіни відіграють центральну роль в індукції гена гепсидину. IL6 стимулює експресію гепсидину *in vivo* з одночасним зменшенням заліза сироватки (уведення мишам або перфузії здоровим добровольцям), як і в первинній культурі гепатоцитів *in vitro* [40]. Щодо таких цитокінів, як IL1 і TNF α ,

їхня здатність активувати або пригнічувати експресію гена гепсидину залишається предметом обговорення [62]. Усі симптоми, характерні для анемії запалення (зменшення заліза сироватки, утримання заліза у макрофагах і блокування абсорбції заліза кишечником), сумісні з наслідками збільшення вироблення гепсидину [62].

Перевантаження залізом спричиняє збільшення синтезу гепсидину [50]. Така відповідь організму на надлишок заліза обмежує засвоєння його надлишку, що при накопиченні може спричинити незворотні пошкодження тканин внаслідок утворення вільних радикалів. Навпаки, дефіцит заліза приводить до зменшення синтезу гепсидину, що забезпечує кращу доступність заліза для клітин-попередниць еритропоезу, що розвиваються у кістковому мозку [62]. Анемія і гіпоксія також пригнічують синтез гепсидину [43]. Проте при дизеритропоетичних станах, таких, як таласемія або мієлодиспластичний синдром, незалежно від того, чи була у пацієнта трансфузія, чи ні, експресія гепсидину пригнічена парадоксальним і не пояснюваним чином, незважаючи на наявність перевантаження залізом [46].

Отже, гепсидин виступає як «феростат», регулюючи кількість циркулюючого заліза відповідно до потреб організму. Механізми регулювання залізом гена гепсидину поки ще не з'ясовані. Було зроблено припущення (D.M. Frazer et al., 2005) щодо того, що рівень трансферину у крові може сигналізувати печінці про потреби організму в залізі, через регулювання експресії гена гепсидину [15]. Крім того, багато аргументів наводять на думку, що три протеїни – HFE, TfR2 і гемоювелін, дисфункції яких призводять до гемохроматозу, окремо або разом можуть впливати на регулювання залізом синтезу гепсидину.

Від моменту відкриття у 1996 році першого гена, причетного до найбільш частішої форми гемохроматозу (НН), гена HFE, перелік генів, відповідальних за гемохроматоз збільшився (HJV, TFR2, HAMP, SLC40A1), роблячи НН гетерогенним захворюванням. Усі зазначені форми НН (за виключенням НН, пов'язаного з феропортином) демонструють, що експресія гена гепсидину є недоречною на фоні перевантаження залізом з тяжкістю і раннім розвитком захворювання прямо пов'язаними із залишковими рівнями гепсидину. Отже, при ювенільному гемохроматозі (пов'язаний з мутаціями генів HJV або HAMP), який належить до рідкісних форм гемохроматозу з раннім і серйозним поглибленням завантаженням заліза, повністю відсутні або істотно знижені як мРНК гепсидину, так і рівні гепсидину у сечі [62, 63].

При НН, пов'язаному з HFE (найбільш поширена форма НН) і TFR2, рівні гепсидину не низькі, проте вони не збільшуються, незважаючи на стан перевантаження залізом [62]. Причинно-наслідковий зв'язок між дефіцитом гепсидину і гемохроматозом може підкріплювати спостереження на моделі мишей із HFE-залежним НН, в якій перевантаженню залізом запобігає надекспресія гепсидину [63].

Гемоювелін належить до групи білків, що відштовхують молекули (Repulsive Guidance Molecules), деякі ізоформи яких експресовані у центральній нервовій

системі, а інші, такі, як гемоювелін, експресовані у скелетних м'язах і печінці [32]. Ці білки зв'язані з мембраною за допомогою якоря GPI і можуть також перебувати у розчинній формі. Було запропоновано, що гемоювелін регулює синтез гепсидину, взаємодіючи з рецептором, який ще необхідно виявити. Розчинна форма може конкурувати з мембранною формою за зв'язування з рецептором, спричиняючи пригнічення синтезу гепсидину [30].

Нещодавно було виявлено, що гемоювелін взаємодіє з мембранним протеїном неогеніном, подібно до таких, що керують відштовхуванням молекул, а також діяти як ко-рецептор протеїну кісткового морфогенезу для регулювання експресії гепсидину, імовірно шляхом внутрішньоклітинної сигналізації через Smad4. Роль білка HFE, некласичної молекули I класу гістосумісності HLA, поки ще остаточно не з'ясована. Експерименти з кокрystalізації або коімунопреципітації продемонстрували, що білок HFE може взаємодіяти із TfR1 [54]. Ці два протеїни експресовані на базолатеральній стороні дуоденальної ворсинки. Така взаємодія буде сприяти ендцитозу комплексу залізо-трансферин і збільшувати кількість заліза, одержаного клітинами. Мутація HFE Cys282Tyr, виявлена у більшості пацієнтів з генетичним гемохроматозом, перешкоджає спрямуванню білків на мембрану і призводить до їх швидкого розпаду. Патофізіологічна модель HH, пов'язаного з Wf, пропонує, що за відсутності функціонального HFE знижується кількість заліза, одержаного з крипт, які сприймають це як сигнал про дефіцит заліза і підтримують високий рівень експресії білків транспорту заліза у зрілих ентероцитах, незважаючи на те, що запаси заліза у тканинах вищі від нормальних.

Отже, збільшена абсорбція заліза кишечником при HH може бути наслідком як дефекту сигналізування у клітини крипт, так і дефекту активування гепсидину у відповідь на стан перевантаження залізом.

Наразі детально вивчено механізми виникнення ЗДА у пацієнтів із запальними захворюваннями ТТ [4, 11, 18, 25, 66]. Водночас дані про поширеність, діагностику, лікування і профілактику ЗДА при інших захворюваннях ТТ – грижі стравохідного отвору діафрагми, целиації, паразитарних інфекціях, ерозивно-запальних захворюваннях, дивертикулах тощо, є поодинокими [57]. Дослідженню параметрів заліза, а саме функціонального, транспортного і депонованого його пулів при анеміях присвячено низку наукових досліджень [59, 62].

Зважаючи на актуальність діагностики ЗС, ВООЗ (2020) випустила рекомендації щодо діагностики дефіциту заліза за показником феритину у сироватці крові [65]. Зменшення рівня сироваткового феритину заліза понад 15–100 нг/мл (залежно від супутнього захворювання) і коефіцієнта насичення трансферину залізом менше 16–20 % слід вважати показниками дефіциту заліза. Якщо характер анемії є невизначеним, дослідження рівня розчинного рецептора трансферину (soluble transferrin receptor – sTfR) і оцінка коефіцієнта sTfR/феритин можливо використати для диференційної діагностики між

ЗДА і АХЗ. Означений коефіцієнт підвищується тільки при ЗДА.

Згідно з європейськими клінічними рекомендаціями, у разі виявлення ЗДА у пацієнтів із захворюваннями ТТ необхідним є призначення препаратів заліза для замісної терапії у найбільш ранні терміни [11]. Враховуючи рекомендації, викладені в «Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» та «Залізодефіцитна анемія. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах», лікарю слід індивідуально підходити до призначення лікарських засобів (ЛЗ), що містять залізо [61, 67]. Основними вимогами до ЛЗ є ефективність, безпечність, доступність і прийнятність для пацієнта. Ефективність та безпечність ЛЗ мають першочергове значення при їхньому виборі для лікування. При цьому дотримуються принципу – першочергово призначають ЛЗ із мінімумом побічних ефектів.

Сучасна медицина у своєму розпорядженні має препарати заліза як для внутрішнього вживання, так і для парентерального введення [20, 62]. Препарати заліза для внутрішнього застосування поділяють на дві групи:

- 1) іонні (можуть містити солі двовалентного (Fe^{2+}) або тривалентного (Fe^{3+}) заліза;
- 2) неіонні, що містять гідроксид-полімальтозні комплекси тривалентного заліза.

Ці групи препаратів заліза відрізняються за механізмами засвоєння, а тому їх слід призначати після чіткої верифікації діагнозу ЗДА з урахуванням анамнезу, віку, стану пацієнта, наявності супутніх захворювань. ЛЗ, що містять залізо, окрім позитивних результатів при лікуванні ЗДА, можуть у деяких випадках спричинювати низку небажаних ефектів [48, 64, 66].

Враховуючи, що деякі захворювання, наприклад ЗДА на стадії загострення, неспецифічний виразковий коліт тощо, є протипоказаннями для проведення пероральних препаратів заліза, слід призначати залізо парентерально [14, 20]. У разі потреби, можна поєднувати парентеральні препарати заліза із рекомбінантними формами еритропоєтину [26].

Нормалізацію показників концентрації гемоглобіну і сироваткового феритину слід розглядати як критерії ефективності лікування ЗДА і захворювань, що супроводжуються дефіцитом заліза [20, 52, 62, 65].

Корекція анемії у пацієнтів із захворюваннями ТТ потребує комплексного підходу. Необхідний ретельний аналіз лабораторних даних для встановлення провідного патогенетичного фактора, на підставі якого можливо буде визначити пацієнтів з анемією внаслідок дефіциту заліза, порушенням синтезу еритропоєтину чи гіперпродукції прозапальних цитокінів. Така персоналізація дасть можливість визначити необхідну комбінацію лікарських препаратів. Це може бути монотерапія – парентеральна замісна терапія препаратами заліза, поєднання препаратів заліза та еритропоєтину чи препаратів заліза і препаратів прозапальних цитокінів. Призначення вітамінів групи В повинно диктуватись їх дефіцитом, який лабораторно підтверджені.

ВИСНОВКИ

1. Анемія – синдром, що найчастіше зустрічається у пацієнтів із захворюванням травного тракту. Генез анемії достатньо складний і залежить від чисельних факторів, її наявність може обтяжувати перебіг основного захворювання, погіршувати якість життя пацієнтів.

2. Менше ніж за десять років розуміння метаболізму заліза зазнало змін. Воно змінилося з елементарної моделі, заснованої на простому механізмі поглинання заліза, що спирається на шлях рецептора трансферину і режим збереження, заснованому на феритині, у комплексній мережі білків, підкреслюючи спеціалізовану функцію певних типів клітин щодо засвоєння і транспортування заліза.

3. Виявлення молекули I класу гістосумісності HLA (HFE) і протимікробного пептиду гепсидину як головних регуляторів метаболізму заліза, а також відкриття деяких ферментів з фероксидазною або феріредуктазною активністю, транспортерів двовалентних катіонів, залучених у транспорт заліза, є помітним досягненням останніх років.

4. Виявлені нові дані свідчать, що залізо є обтяжуючим фактором для деяких патологічних станів, таких, як анемія хронічних захворювань, інфекції,

серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, ниркова недостатність, нейродегенеративні захворювання.

5. Печінка – центральний орган, який робить свій внесок у підтримання гомеостазу заліза. Сигнали, що надходять від тканинних запасів заліза або від еритропоетичної активності кісткового мозку у кінцевому підсумку приводять до регулювання синтезу гепсидину, який і виступає головним регулятором гомеостазу заліза.

6. У перспективі проведення значної кількості досліджень слід здійснити точне встановлення молекулярних механізмів дії гепсидину, його регуляторної ролі, синтезу і секреції, більш конкретно охарактеризувати роль усіх регуляторів обміну заліза, зокрема, HFE, гемоювеліну та TfR2.

7. Потребують розробки чутливі і надійні методи досліджень гепсидину, що можуть бути використані для діагностики, класифікації виявлених нових розладів метаболізму заліза. Повинно бути встановлено і обґрунтовано терапевтичне застосування гепсидину. Розробка агоністів або антагоністів гепсидину може стати важливим напрямком у лікуванні переважанення залізом або анемії запалення.

Відомості про авторів

Горяїнова Надія Валеріївна – д-р мед. наук, ст. наук. співроб., в.о. директора, ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 467-06-14. *E-mail: igt@amnu.gov.ua*

ORCID: 0000-0003-2123-4140

Видиборець Станіслав Володимирович – д-р мед. наук, проф., кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 483-12-61. *E-mail: vydyborets57@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0546-4325

Дерпак Юрій Юрійович – д-р мед. наук, доцент, кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 189-93-54. *E-mail: urijderpak@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5945-8775

Кучер Олена Володимирівна – д-р мед. наук, проф., кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 866-13-37. *E-mail: olena.kucher@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1149-546X

Мороз Галина Іванівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 937-28-93. *E-mail: mormich@i.ua*

ORCID: 0000-0003-4165-0176

Information about the authors

Goryainova Nadiya V. – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of Institute of Haematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 467-06-14. *E-mail: igt@amnu.gov.ua*

ORCID: 0000-0003-2123-4140

Vydyborets Stanislav V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Haematology and Transfusiology, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 483-12-61. *E-mail: vydyborets57@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0546-4325

Derpak Yuriy Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Haematology and Transfusiology, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 189-93-54. *E-mail: urijderpak@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5945-8775

Kucher Olena V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Haematology and Transfusiology, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 866-13-37. *E-mail: olena.kucher@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1149-546X

Moroz Halyna I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Family Medicine, Haematology and Transfusiology, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 937-28-93. *E-mail: mormich@i.ua*

ORCID: 0000-0003-4165-0176

ПОСИЛАННЯ

1. Beaumont C. Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer [Molecular mechanisms of iron homeostasis]. *Med Sci (Paris)*. 2004;20(1):68-72. French. doi: 10.1051/medsci/200420168.
2. Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Erythrophagocytose et recyclage du fer hémérique dans les conditions normales et pathologiques; régulation par l'hepcidine [Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin]. *Transfus Clin Biol*. 2005;12(2):123-30. doi: 10.1016/j.tracbi.2005.04.017.
3. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Corazza GR. Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol*. 2018;182(3):319-29. doi: 10.1111/bjh.15254.
4. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Pasini A, Ubezio C, Costanzo F, Grataroli D, et al. Intestinal expression of genes implicated in iron absorption and their regulation by hepcidin. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1427-1433. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.021.
5. Cavallaro F, Duca L, Pisani LF, Rigolini R, Spina L, Tontini GE, et al. Anti-TNF-Mediated Modulation of Prohepcidin Improves Iron Availability in Inflammatory Bowel Disease, in an IL-6-Mediated Fashion. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:6843976. doi: 10.1155/2017/6843976.
6. De Domenico I, Ward DM, Nemeth E, Vaughn MB, Musci G, Ganz T, et al. The molecular basis of ferroportin-linked hemochromatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(25):8955-60. doi: 10.1073/pnas.0503804102.
7. Delaby C, Pilard N, Gonçalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood*. 2005;106(12):3979-84. doi: 10.1182/blood-2005-06-2398.
8. Desjardins M. ER-mediated phagocytosis: a new membrane for new functions. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(4):280-91. doi: 10.1038/nri1053.
9. Dévaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P, et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood*. 2005;106(2):746-8. doi: 10.1182/blood-2004-12-4855.
10. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513. doi: 10.1111/bjh.12959.
11. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
12. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005;1(3):191-200. doi: 10.1016/j.cmet.2005.01.003.
13. Drakesmith H, Schimanski LM, Ormerod E, Merryweather-Clarke AT, Viprakasit V, Edwards JP, Sweetland E, Bastin JM, Cowley D, Chinthammitr Y, Robson KJ, Townsend AR. Resistance to hepcidin is conferred by hemochromatosis-associated mutations of ferroportin. *Blood*. 2005;106(3):1092-7. doi: 10.1182/blood-2005-02-0561.
14. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, Chohey IV, Gutzwiller FS, Riopel L, Gasche C; FERG Study Group. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846-853.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.005.
15. Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289:G631-5.
16. Frazer DM, Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cells Mol Dis*. 2003;30(3):288-97. doi: 10.1016/s1079-9796(03)00039-1.
17. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102(3):783-8. doi: 10.1182/blood-2003-03-0672.
18. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anemia, and inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004;53(8):1190-7. doi: 10.1136/gut.2003.035758.
19. Green R. Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-11. doi: 10.1182/blood-2016-10-569186.
20. Greer JP, Arber DA, Glader B, editors. *Wintrobe's clinical hematology* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 2278 p.
21. Gunshin H, Starr CN, Drenzo C, Fleming MD, Jin J, Greer EL, et al. Cybrd1 (duodenal cytochrome b) is not necessary for dietary iron absorption in mice. *Blood*. 2005;106(8):2879-83. doi: 10.1182/blood-2005-02-0716.
22. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117(3):285-97. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00343-5.
23. Hetet G, Devaux I, Soufir N, Grandchamp B, Beaumont C. Molecular analyses of patients with hyperferritinemia and normal serum iron values reveal both L ferritin IRE and 3 new ferroportin (slc11a3) mutations. *Blood*. 2003;102(5):1904-10. doi: 10.1182/blood-2003-02-0439.
24. Hubert N, Hentze MW. Previously uncharacterized isoforms of divalent metal transporter (DMT)-1: implications for regulation and cellular function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(19):12345-50. doi: 10.1073/pnas.192423399.
25. Iqbal T, Stein J, Sharma N, Kulnigg-Dabsch S, Vel S, Gasche C. Clinical significance of C-reactive protein levels in predicting responsiveness to iron therapy in patients with inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1375-81. doi: 10.1007/s10620-014-3460-4.
26. Katsanos KH, Tatsioni A, Natsi D, Sigounas D, Christodoulou DK, Tsianos EV. Recombinant human erythropoietin in patients with inflammatory bowel disease and refractory anemia: a 15-year single center experience. *J Crohns Colitis*. 2012;6(1):56-61. doi: 10.1016/j.crohns.2011.07.004.
27. Kodadek LM, Jones C. Stress gastritis and stress ulcers: Prevention and treatment. In *Surgical Critical Care Therapy. A Clinically Oriented Practical Approach*. Berlin: Springer International Publishing; 2018, p. 231-9. doi: 10.1007/978-3-319-71712-8_21.
28. Krause A, Neitz S, M gert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*. 2000;480(2-3):147-50. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01920-7.
29. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(6):1906-10. doi: 10.1073/pnas.0409808102.
30. Lin L, Goldberg YP, Ganz T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin. *Blood*. 2005;106(8):2884-9. doi: 10.1182/blood-2005-05-1845.
31. Liu XB, Nguyen NB, Marquess KD, Yang F, Haile DJ. Regulation of hepcidin and ferroportin expression by lipopolysaccharide in splenic macrophages. *Blood Cells Mol Dis*. 2005;35(1):47-56. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.04.006.
32. Matsunaga E, Chédotal A. Repulsive guidance molecule/neogenin: a novel ligand-receptor system playing multiple roles in neural development. *Dev Growth Differ*. 2004;46(6):481-6. doi: 10.1111/j.1440-169x.2004.00768.x.
33. McKie AT, Barlow DJ. The SLC40 basolateral iron transporter family (IREG1/ferroportin/MTP1). *Pflugers Arch*. 2004;447(5):801-6. doi: 10.1007/s00424-003-1102-3.
34. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1198-208. doi: 10.1097/MIB.0000000000000648.
35. Murray-Kobler LE, Beard J, Coates PM. *Iron. Encyclopedia of Dietary Supplement, 2nd ed.* London & New York: Inform a health care; 2010, p. 432-8. doi: 10.1016/S0140-6736(82)92204-8.
36. Mücke V, Mücke MM, Raine T, Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(1):15-22. doi: 10.20524/aog.2016.0083.
37. Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, Weiss G. Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(23):e963. doi: 10.1097/MD.0000000000000963.
38. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271-6. doi: 10.1172/JCI20945.
39. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090-3. doi: 10.1126/science.1104742.
40. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101(7):2461-3. doi: 10.1182/blood-2002-10-3235.
41. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(15):8780-5. doi: 10.1073/pnas.151179498.
42. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(7):4596-601. doi: 10.1073/pnas.072632499.
43. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002;110(7):1037-44. doi: 10.1172/JCI15686.
44. Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, et al. Identification of a ferrireductase re-

- quired for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat Genet.* 2005;37(11):1264-9. doi: 10.1038/ng1658.
45. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron Supplementation, Response in Iron-Deficiency Anemia: Analysis of Five Trials. *Am J Med.* 2017;130(8):991.e1-991.e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.03.045.
46. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood.* 2005;105(10):4103-5. doi: 10.1182/blood-2004-12-4844.
47. Pennelli G, Grillo F, Galuppini F, Ingravallo G, Pillozzi E, Rugge M, et al. Gastritis: update on etiological features and histological practical approach. *Pathologica.* 2020;112(3):153-65. doi: 10.32074/1591-951X-163.
48. Pereira DI, Couto Irving SS, Lomer MC, Powell JJ. A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:103. doi: 10.1186/1471-230X-14-103.
49. Pietrangeli A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2004;32(1):131-8. doi: 10.1016/j.bcmd.2003.08.003.
50. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 2001;276(11):7811-9. doi: 10.1074/jbc.M008923200.
51. Popovich MU. Structure, functions and biological roles. On the problems of science and practice, tasks and ways to solve them: In: *Material of the VI International Scientific and Practical Conference; 2020 Oct 26-30; Milan. Milan; 2020, p. 240-243.* doi: 10.46299/ISG.2020.II.VI.
52. Popovych M. Iron deficiency anemia: Assessment of iron status in the human body by serum ferritin level, taking into account WHO Recommendations. *Hematol. Transfusiol. Eastern Europe.* 2020;6(4):479-88.
53. Priwitzerova M, Pospisilova D, Prchal JT, Indrak K, Hlobilkova A, Mihal V, et al. Severe hypochromic microcytic anemia caused by a congenital defect of the iron transport pathway in erythroid cells. *Blood.* 2004;103(10):3991-2. doi: 10.1182/blood-2004-01-0225.
54. Ramalingam TS, West AP Jr, Lebr n JA, Nangiana JS, Hogan TH, Enns CA, et al. Binding to the transferrin receptor is required for endocytosis of HFE and regulation of iron homeostasis. *Nat Cell Biol.* 2000;2(12):953-7. doi: 10.1038/35046611.
55. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood.* 2005;106(6):2196-9. doi: 10.1182/blood-2005-04-1766.
56. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Haliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* 2005;122(5):789-801. doi: 10.1016/j.cell.2005.06.025.
57. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol.* 2016;22(35):7908-25. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7908.
58. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117383. doi: 10.1371/journal.pone.0117383.
59. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol.* 2007;13(36):4798-806. doi: 10.3748/wjg.v13.i36.4798.
60. Tulewicz-Marti E, Moniuszko A, Rydzewska G. Management of anemia in inflammatory bowel disease: a challenge in everyday clinical practice. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(4):239-43. doi: 10.5114/pg.2017.72096.
61. Ministry of Health Protection of Ukraine. Unification of the clinical protocol of the primary and secondary (specialized) medical assistance «Zalozodefizitna anemia» [Internet]. 2015. Order No. 709. 2015 leaf fall 02. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0709282-15#Text>.
62. Vidiborets SV. Metabolism of saliva and salivation: Monograph. Boston: Primedia eLaunch; 2022. 264 p. doi: 10.46299/979-8-88831-932-1.
63. Vidiborets S, Borisenko D. Hepcidin, transferrin, ferritin: physiological role as the central regulators of the exchange of air in the body. *Science Review (Poland).* 2019;10(27):8-15. doi: 10.31435/rsglobal_sr/30122019/6862.
64. Vydiborets S, Sergienko S. Complications and side effect when applying preparations of iron salts. *Hematol. Transfusiol. Eastern Europe* 2016;2(1):82-92.
65. World Health Organization. Assessment of iron status in the human body by serum ferritin level: WHO recommendation [Internet]. Geneva: WHO; 2020. 82 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124>.
66. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.
67. Ministry of Health Protection of Ukraine. Zalozodefizitna anemia. Adapted nastanov, based on evidence. Kyiv: MHU; 2015. 77 p.

Стаття надійшла до редакції 22.01.2023. – Дата першого рішення 27.01.2023. – Стаття подана до друку 21.02.2023

Effectiveness of motivational counseling for lifestyle modification in obese patients using a patient-centered approach

V. I. Tkachenko, T. O. Bagro

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Obesity is a predictor of a significant number of non-communicable diseases. Reduction of body weight by 5–10 % in 6 months, has a positive effect on the prognosis of life and is one of the goals of treatment. To achieve such goals, there is a need for a patient-oriented approach, where the degree of individualization corresponds to the personal risks and needs of the patient with his involvement in the process of choosing a treatment strategy and forming new flexible life habits through the use of motivational counseling.

The objective: is to determine the effectiveness of motivational counseling for lifestyle modification in obese patients of prime working age using a patient-oriented approach.

Materials and methods. 37 patients with obesity I (27 people) and II (10 people) degree, aged 38.03 ± 1.27 years (20 women and 17 men) were examined. Patients were given motivational counseling according to the «5 A» system, the patient-oriented approach included recommendations regarding the regime and caloric content of food, physical activity (monitoring with a pedometer), compliance with sleep hygiene, correction of psycho-emotional disorders.

Clinical laboratory examination in dynamics after 1 month, 3 months and 6 months included measurements of BMI, waist and hip circumference, body surface area, waist/hip ratio, conicity index, body shape index, abdominal volume index, blood pressure, levels of blood glucose, insulin, HOMA index, cholesterol, lipidogram indicators, serotonin and leptin.

In addition, surveys were conducted using the HADS hospital anxiety and depression scale, Beck's scale, Hamilton scale, Dutch Eating Behavior Questionnaire, Epworth Sleepiness Scale, Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire, SF-36, The International Physical Activity Questionnaire, The Finnish Diabetes Risk Score. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics, Statistica 12, descriptive statistics Excel 2010.

Results. During 6 months of observation, patients lost more than 5 % of their body weight ($p < 0.05$), which was accompanied by a significant decrease in BMI ($p < 0.01$) and an increase in the level of physical activity ($p < 0.001$). The levels of lipid and carbohydrate metabolism exceeded the recommended values and had a positive tendency to decrease during treatment ($p > 0.05$). Assessments of the manifestations of anxiety and depression according to the HADS depression and Hamilton scales, eating disorders, serotonin and leptin levels, quality of sleep, quality of life of patients improved. The prediction of the risk of developing diabetes had significant positive dynamics ($p < 0.05$).

Conclusions. The obtained results make prove that the application of motivational counseling according to the step-by-step system «5 As» with a patient-oriented approach in patients of working age with obesity is an effective method, which is confirmed by reliable positive results and allows to reduce body weight by more than 5 % in 6 months, reduce levels of metabolic disorders, blood pressure, increase physical activity, reduce the manifestations of depression and anxiety, eating disorders, improve the quality of sleep and life of patients, improve the prognosis and reduce the risk of non-infectious diseases. If it is necessary to achieve stricter targets of indicators in obese patients and/or in a shorter time, it is necessary to carry out a further search for effective measures and consider the additional use of pharmaceutical products in prevention.

Keywords: motivational counseling, patient-centered care, obesity, anxiety, depression, sleep disorders, eating behavior, serotonin, leptin, lifestyle modification.

Ефективність мотиваційного консультування щодо корекції способу життя у пацієнтів з ожирінням з використанням пацієнт-орієнтованого підходу

V. I. Tkachenko, T. O. Bagro

Ожиріння є предиктором значної кількості неінфекційних захворювань. Зниження маси тіла на 5–10 % за 6 міс має позитивний вплив на прогноз життя і є однією з цілей лікування. Для досягнення таких цілей виникає потреба пацієнт-орієнтованого підходу, де ступінь індивідуалізації відповідає персональним ризикам та потребам пацієнта з його залученням до процесу обрання стратегії лікування та формуванням нових гнучких життєвих звичок шляхом використання мотиваційного консультування.

Мета дослідження: визначення ефективності застосування мотиваційного консультування щодо корекції способу життя у пацієнтів основного працездатного віку з ожирінням з використанням пацієнт-орієнтованого підходу.

Матеріали та методи. Обстежено 37 пацієнтів з ожирінням I (27 осіб) та II (10 осіб) ступеня, віком $38,03 \pm 1,27$ року (20 жінок та 17 чоловіків). Пацієнтам проводили мотиваційне консультування за системою «5 As». Пацієнт-орієнтований підхід включав рекомендації щодо режиму і калорійності харчування, фізичної активності (контроль за допомогою крокоміра), дотримання гігієни сну, корекції психоемоційних розладів.

Клініко-лабораторне обстеження в динаміці через 1 міс, 3 міс та 6 міс включало вимірювання ІМТ, об'єму талії та стегон, площі поверхні тіла, співвідношення талії/стагон, індексу конусності, індексу форми тіла, індексу абдомінального об'єму, артеріального тиску, рівнів у крові глюкози, інсуліну, індексу НОМА, холестерину, показників ліпідограми, серотоніну та лептину.

Додатково проводили опитування за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії HADS, шкали Бека, шкали Гамільтона, Голландського опитувальника харчової поведінки, Epworth Sleepiness Scale, Пітсбурзького опитувальника якості сну, SF-36, The International Physical Activity Questionnaire, The Finnish Diabetes Risk Score. Статистичний аналіз здійснювався за допомогою IBM SPSS Statistics, Statistica 12, описова статистика Excel 2010.

Результати. За 6 міс спостереження пацієнти втратили більш ніж 5 % маси тіла ($p < 0,05$), що супроводжувалось достовірним зменшенням ІМТ ($p < 0,01$) та підвищенням рівня фізичної активності ($p < 0,001$). Рівні ліпідного та вуглеводного обмінів перевищували рекомендовані значення та мали позитивні тенденції до зниження у процесі лікування ($p > 0,05$). Покращилися рівні тривоги і депресії за шкалами HADS та Гамільтона, порушення харчової поведінки, рівні серотоніну та лептину, якість сну, якість життя пацієнтів. Прогноз ризику виникнення цукрового діабету мав суттєву позитивну динаміку ($p < 0,05$).

Висновки. Застосування методики мотиваційного консультування за системою «5 А» з пацієнт-орієнтованим підходом у пацієнтів з ожирінням є ефективною методикою, що підтверджується достовірними позитивними результатами та дозволяє знизити масу тіла на більш ніж 5% за 6 міс, знизити рівні метаболічних порушень, артеріального тиску, підвищити фізичну активність, зменшити прояви депресії та тривоги, порушення харчової поведінки, покращити якість сну та життя пацієнтів, покращити прогноз та знизити ризик виникнення неінфекційних захворювань.

У разі необхідності досягнення у пацієнтів з ожирінням більш жорстких цільових показників та в коротші терміни необхідно здійснювати подальший пошук ефективних заходів та розглядати додаткове застосування медикаментозних засобів профілактики.

Ключові слова: мотиваційне консультування, пацієнт-орієнтована допомога, ожиріння, тривожність, депресія, розлади сну, харчова поведінка, серотонін, лептин, модифікація способу життя.

Obesity in the world is rapidly developing every year, and is a predictor of a significant number of non-infectious diseases [1–9]. An increase in BMI in five units above 25 kg/m² contributes to an increase in total mortality by 29%, from vascular diseases by 41 % and mortality associated with diabetes by 210% [10].

A decrease in body weight has a positive effect on the prognosis of life – with a weight loss of 5–10 % in 6 months, the risk of developing diabetes and other non-infectious diseases decreases by 44 % [11–14]. A significant number of associations such as the World Health Organization (WHO), World Obesity Federation (WFO), Obesity Canada, Obesity Medicine Association (OMA), Obesity Action Coalition (OAC), European Association for the Study of Obesity (EASO), Obesity Policy Engagement Network (OPEN), European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), The Obesity Society (TOS), American Society For Metabolic And Bariatric Surgery (ASMBS) consider and offer the latest methods of obesity treatment, however, the “basic” therapy is based on modification lifestyle, in most recommendations, a single method is used: reducing energy consumption and increasing its expenditure (“eat less, move more”) [11, 14–16].

Reducing energy consumption by 500–1000 kcal per day helps to reduce body weight by 0.5–1 kg per week, eliminating hypodynamism in patients with the provision of a minimum physical load of 10,000 steps per day also helps to improve the patient's prognosis [14, 17]. To achieve such goals, there is a need for teamwork with a patient-oriented approach, where the degree of individualization corresponds to the personal risks and needs of the patient with his involvement in the process of choosing a treatment strategy and the formation of new flexible life habits through the use of motivational counseling [11, 14, 18–21].

For a long time, psychotherapeutic methods have been introduced and improved in medicine, which help the

patient to change destructive behavioral habits, including the BATHE technique, FRAMES, the 5As model, the Stages of Change (Transtheoretical model). The BATHE technique is a short psychotherapeutic method that addresses the patient's most troubling problem with an emphasis on encouraging independent resolution [22].

In 1983, V. Miller and S. Rollik developed the concept of motivational counseling based on the experience of treating alcoholism, which was defined as a client-centered approach in counseling, aimed at preparing the client for changes by identifying and overcoming his ambivalence and strengthening motivation, a person's commitment to change [23]. Also known are the methods of motivational interviewing using step-by-step guidelines for change FRAMES (Feedback, Responsibility, Advice, Menu Options, Empathy, and Self-Efficacy) [24] and the Stages of Change (Transtheoretical Model) developed by Prochaska and DiClemente in the late 1970s x years, which developed thanks to research on the experience of smokers (Precontemplation, Contemplation, Preparation (Determination), Action, Maintenance, Termination) [25, 26].

The “5 As” system was also created as a method of changing the behavior of people who smoke [27], it is a model for use by primary care physicians to promote patient behavior change and best adapt for obese patients [28]. The Canadian obesity network, Obesity Canada, has developed a clinical practice guideline that includes an approach to obesity management in primary care settings. assistance using the “5 As” system, which allows you to divide the treatment process into stages. It includes 5 steps: 1 – “Ask” – where the doctor should ask permission to discuss weight and explore the patient's readiness for change, recognize that obesity is a chronic disease; 2 – “Assess” - carrying out an assessment of the risks associated with obesity, the “main causes” of obesity and obstacles that interfere with treatment; 3 – “Advise” providing advice on reducing health risks and treatment options; 4 – “Agree” – agreement on health outcomes

and behavioral goals; 5 – “Assist” – help to find available appropriate resources to ensure the goal [11], all stages must be worked out at each patient visit.

For working patients, it is quite important to take into account their life characteristics in the treatment process, because without existing complications, this group of patients rarely seeks help on their own, which should be taken into account by primary care doctors. In addition, the effectiveness of a patient-oriented approach during motivational counseling, which would take into account the specifics of the work schedule, sleep disorders, psycho-emotional state during motivational counseling of obese patients regarding lifestyle modification, remains poorly studied.

The objective: is to determine the effectiveness of motivational counseling for lifestyle modification in obese patients of prime working age using a patient-oriented approach.

MATERIALS AND METHODS

37 patients with obesity I (27 people) and II (10 people) degree, aged 38.03 ± 1.27 years (20 women and 17 men) were examined. In order to manage obesity, all patients were given motivational counseling on lifestyle modification according to the 5 As system, where goals of weight loss of 5–10% in 6 months were set with the caloric content of the daily ration according to the WHO formula for calculating energy costs [11]. The patient-oriented approach included recommendations regarding the regime and caloric content of food, physical activity (monitoring with a pedometer), compliance with sleep hygiene, and correction of psycho-emotional disorders.

With purpose to evaluate the effectiveness of the applied approach, the monitoring of patients was provided at the beginning of the study and in dynamics after 1 month, 3 months, and 6 months with measurement of Body Mass Index (BMI), Waist Circumference (WtC) and Hip Circumference (HC), and other anthropometric indicators were calculated, such as Body Surface Area (BSA), Waist-to-Hip Ratio (WHR), Conicity Index (ConI), a Body Shape Index (ABSI), Abdominal Volume Index (AVI).

Clinical laboratory examination included measurements of blood pressure (BP), blood levels of glucose, insulin, HOMA index, 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, the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics, Statistica 12, descriptive statistics Excel 2010.

THE RESULTS AND DISCUSSION

At the beginning of the study (Table), body weight was 94.44 ± 2.33 kg, there was no significant difference between women and men ($p > 0.05$). BMI was 33.47 ± 0.50 kg/m² (33.88 ± 0.53 in women and 33.00 ± 0.46 in men, $p > 0.05$),

which corresponded to I and II degrees of obesity. Waist circumference (WtC) was 1.04 ± 0.02 m, there was no statistical difference between women (1.01 ± 0.01 m) and men (1.06 ± 0.02 m). Wt indicators exceeded the WHO recommended values for men (>94 cm) and women (>80 cm) in Europe, which indicates an increase in cardiovascular risks in patients [29, 30]. A similar trend was observed with defined hip circumference (HC).

Abdominal type of obesity was confirmed by WHR, BSA, ConI, ABSI and AVI indices (Table). When analyzing them in terms of gender, no significant difference was found between men and women according to ConI ($p_0 = 0.15$; $p > 0.05$), ABSI ($p_0 = 0.08$; $p > 0.05$) and AVI ($p_0 = 0.17$; $p > 0.05$), it was present when determining BSA ($p_{1-6 \text{ months}} = 0.03$; $p < 0.05$) and WHR ($p_0 = 0.04$; $p < 0.05$). Obesity is a predictor of the development of many non-infectious diseases and often contributes to the development of arterial hypertension, impaired carbohydrate and lipid metabolism, hypodynamia, etc.

The results of the clinical and laboratory examination of the patients revealed normal high blood pressure levels, both systolic (BPs = 135.54 ± 2.36 mmHg) and diastolic (BPD = 86.76 ± 1.78 mmHg), which also did not depend on gender. Violations of carbohydrate tolerance and insulin resistance were determined in the patients (Table). The risk of diabetes (FINDRISC = 14.16 ± 0.61) was moderate, and according to the forecast for the next 10 years, it could occur in every 6th patient. Disorders of lipid metabolism were characterized by exceeding target levels [53] of total cholesterol and LDL, HDL levels were below 1.2 mmol/l in only 5 patients, with an average of 1.55 ± 0.05 mmol/l, which corresponded to their normal values. VLDL corresponded to the reference ($M \pm m_0 = 0.82 \pm 0.05$). The atherogenicity index also did not go beyond the permissible values (2.86 ± 0.20).

Physical activity of patients (IPAQ) at the initial level was on the border of hypodynamia (21.08 ± 1.76), which is quite important in this group of patients, and there was no significant difference between genders ($p = 0.66$; $p > 0.05$).

When examining the mental health of patients (Table), it was determined the presence of subclinical depression on the HADS depression scale (10.19 ± 0.75 points) and on the Beck scale (10.70 ± 0.95 points) – a mild degree of depression (subdepression). The presence of anxiety in patients was confirmed by the average score on the HADS anxiety scale (8.59 ± 0.61 points) and on the Hamilton scale (9.70 ± 0.53 points), which corresponds to clinically expressed anxiety. These indicators had no gender differences.

The eating behavior of patients according to the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) was disturbed, namely, according to the scale of the Emotional eating, a tendency to “eat emotions” was noted ($M \pm m = 2.82 \pm 0.34$ points); according to the scale of the External eating, the tendency of patients to overeat was revealed when food was available at the initial level of 3.38 ± 0.15 points; according to the Restrained eating scale, the habit of eating without restrictions was also noted at 3.87 ± 0.12 points.

When studying sleep disorders and sleepiness using Epworth and PSQI Global score questionnaires, it was determined that patients had moderate daytime sleepiness

(Epworth = 7.41 ± 0.59 points) and low sleep quality (PSQI Global score = 7.54 ± 0.46 points). After considering all the components of the questionnaire, it was noted that Sleep quality was 1.89 ± 0.15 , which indicated the characteristics of sleep by the patients themselves as poor quality sleep (0.97 ± 0.09). Sleep latency at the first stage was 1.54 ± 0.14 points, which meant the inability of patients to fall asleep within 30–60 minutes, 1–2 times a week on average in the group. Sleep duration at the initial level was 0.92 ± 0.17 points, which indicates the sleep duration estimated by the patients at 6 hours per night. Habitual sleep efficiency was estimated at 0.35 ± 0.08 points. Sleep disturbance was 1.49 ± 0.08 , which indicates episodes of waking up at night, difficulty breathing, snoring, feeling pain, cold, heat, bad dreams 1–2 times a night.

Use of sleeping medication, showed that only 1 patient had episodes of using sleeping medications. Daytime dysfunction was 1.32 ± 0.10 points, which indicated the difficulty for patients 1–2 times a week to maintain a sufficient mood to be socially active and perform their tasks. The quality of life of patients according to the SF36 questionnaire for all components (Physical Functioning – PF, Bodily Pain – BP, General Health – GH, Social Functioning – SF, Vitality – VT, Mental Health – MH, (Role Emotional – RE) was below average at the beginning research.

The close pathogenetic connection between the level of mental and metabolic disorders in patients was accompanied by changes in the hormonal background. It has been proven that the development of anxiety and depression is accompanied by a decrease in serotonin concentration [31, 32], so overeating in obese patients is the main mechanism for supplying the body with serotonin and dopamine [33, 34].

Serotonin affects not only the mood, but also the regulation of the circadian rhythm and food consumption through a direct effect on adipose tissue [32, 33, 35–42]. It is formed in the central nervous system in the brain stem and hypothalamus and the pineal gland, and its synthesis is carried out in the periphery in the enterochromatophilic cells of the gastrointestinal tract [32, 33, 36, 43–45].

The action of serotonin has been confirmed experimentally, with the peripheral administration of a tryptophan-hydroxylase inhibitor, its metabolism decreases and its concentration in the blood and across the blood-brain barrier increases, and as a result, a decrease in body weight is observed even in individuals with hyperphagia and obesity [46]. Leptin is a peripheral hormone secreted by adipocytes and affects the hypothalamus and limbic system, which control emotions, motivation, behavior, according to the principle of feedback, reduces appetite and promotes weight loss [47–51].

The level of serotonin in the blood of the patients in our study at the first visit had a low reference value of 155.46 ± 3.07 $\mu\text{g/L}$, which indicates its low levels (Table). The level of leptin exceeded normal values, which confirms the presence of hormonally active adipose tissue in patients with abdominal obesity. It is advisable to consider it for each gender separately, in connection with different reference values (female = 3.7–11.1 ng/ml; male = 2.0–5.6 ng/ml). The average level of leptin in women (11.13 ± 1.25 ng/ml) and men (9.90 ± 0.98 ng/ml) exceeded normal values.

The obtained data indicate the presence of a complex of psycho-social, behavioral and clinical-laboratory disorders in obese patients, which requires a comprehensive patient-oriented approach during the application of the motivational counseling method according to the «5 As» system with the establishment of a target weight loss within 5–10% in 6 months.

The first point of control of the effectiveness of the technique was carried out after 1 month. As can be seen from Table, the percentage of body weight loss during this period was reliably significant ($p < 0.05$), however, BMI did not have a significant difference. Waist circumference (WtC) moderately decreased to 1.01 ± 0.02 m, ($p > 0.05$), although it also exceeded the recommended values [30]. Abdominal obesity indices WHR, BSA, ConI, ABSI and AVI did not change significantly.

Arterial pressure, both systolic and diastolic (BPd = 86.76 ± 1.78 mm Hg) did not undergo significant changes $p\text{BPd} = 0.53/p\text{BPd} = 0.27$ ($p > 0.05$); the same dynamics were observed for indicators of lipid metabolism, carbohydrate metabolism and leptin, both in men and in women ($p > 0.05$). The prognosis of developing diabetes in the next 10 years (FINDRISC) remained the same ($p = 0.45$). The level of physical activity (IPAQ) increased, although not significantly ($p = 0.33$; $p > 0.05$), but already had normal values (23.30 ± 1.40). However, the level of serotonin in the patients' blood increased unreliably to 160.03 ± 3.50 $\mu\text{g/L}$ ($p = 0.34$; $p > 0.05$).

The degree of depression according to the HADS depression scale significantly decreased (7.70 ± 0.63 points, $p = 0.01$) and corresponded to the subclinical degree, however, according to the Beck scale, it increased significantly (13.84 ± 1.12 points, $p = 0.04$), but remained within the assessment range corresponding to a mild degree of depression (subdepression). The level of anxiety after 1 month reliably increased on the HADS_{anxiety} scale (10.49 ± 0.47 points; $p = 0.02$), but on the Hamilton scale it decreased, but not reliably (9.41 ± 0.54 points; $p = 0.70$). Changes in eating behavior in patients (DEBQ) after 1 month were reflected in an increase in scores on the scale of the Emotional eating, the tendency to “eat emotions” increased ($p = 0.68$; $p > 0.05$).

According to the scales of External and Restrained eating, the tendency to overeat significantly decreased ($p = 6.12 \cdot 10^{-3}$ and $p = 0.01$, respectively), although it did not reach the target values. Moderate daytime sleepiness (Epworth = 8.70 ± 0.67 points; $p > 0.05$) remained at this stage, but the quality of sleep PSQI Global score significantly improved (6.08 ± 0.27 points; $p = 0.009$). Most of the components of the PSQI questionnaire during the first month of observation had reliably positive changes (Sleep quality, Sleep latency, Sleep duration, Sleep disturbance, Daytime dysfunction – $p < 0.05$), with the exception of Habitual sleep efficiency and Use of sleeping medication ($p > 0.05$).

Dynamic observation of the quality of life of patients according to the SF36 questionnaire after 1 month of using motivational counseling revealed a statistically significant improvement in the quality of life according to Physical Functioning – PF, Vitality – VT ($p < 0.05$), other changes in the components of the quality of life were not

so expressed (Bodily Pain – BP, General Health – GH, Social Functioning – SF, Mental Health – MH, Role Emotional – RE – $p > 0.05$).

After 3 months (Table), when assessing the effectiveness of motivational patient-oriented counseling according to the «5As» system, more and more positive effects were noted, in contrast to the initial level and the results after 1 month, in particular, the percentage of body weight loss significantly increased to $2.99 \pm 0.19\%$ ($p < 0.001$), but BMI, WtC and indicators of abdominal obesity did not change significantly. Blood pressure levels have significantly decreased: BPs to 130.00 ± 1.44 mm Hg. Art. ($p = 0.05$), BPd to 81.49 ± 0.87 mm Hg. Art. ($p = 1.08E-02$). Indicators of carbon and lipid metabolism were at the same level as a month later.

The 10-year prediction of the development of diabetes (FINDRISC) remained the same, although the decrease in scores was reliable (12.32 ± 0.56 ; $p = 0.03$; $p < 0.05$), but not sufficient. The physical activity of patients significantly increased to 26.08 ± 1.53 points ($p = 0.04$; $p < 0.05$). Indicators of depression according to the HADS depression scale (6.92 ± 0.53 points) almost normalized with a significant change ($p = 7.63E-04$), there was also a moderate and significant decrease in anxiety according to the Hamilton scale to 8.35 ± 0.38 points ($p = 0.04$), but the level of depression according to the Beck scale and anxiety according to the HADS anxiety scale did not change significantly. Changes in eating behavior also changed, although they did not reach the recommended values.

The level of sleep quality (PSQI), the patients' quality of life according to the SF36 questionnaire, had the same trends as after the first month of observation. The level of serotonin increased insignificantly to 163.68 ± 3.80 $\mu\text{g/ml}$ ($p = 0.10$; $p > 0.05$). Average leptin levels had a tendency to decrease without significant significance ($p = 0.51$; $p > 0.05$), however, in women there was a normalization of indicators to 10.23 ± 1.31 ng/ml ($p_{3\text{month}} = 0.72$; $p > 0.05$), and in men leptin fluctuations did not reach reference values ($p_{3\text{month}} = 0.53$; $p > 0.05$).

After 6 months of using motivational patient-oriented counseling (Table) the body weight loss goals were achieved by more than 5%, which was reliably significant ($p < 0.05$). BMI significantly decreased to 31.62 ± 0.46 kg/m² ($p = 0.009$; $p > 0.05$). WtC decreased to 0.99 ± 0.02 m, but not reliably ($p = 0.09$; $p > 0.05$), and exceeded the recommended values [29], the same situation was with the indicators of abdominal obesity.

Blood pressure levels at the end of the study stabilized and reached normal values (128.24 ± 1.69)/(80.54 ± 0.91) mm Hg. Art. ($p_{\text{BPs}} = 1.56E-02$ / $p_{\text{BPd}} = 3.12E-03$; $p < 0.05$). Physical activity indicators (IPAQ) were significantly normalized to 30.16 ± 1.64 points ($p = 3.83E-04$; $p < 0.001$). The levels of glucose and the index of insulin resistance tended to decrease and normalize, but without significant changes, so the manifestations of impaired carbohydrate tolerance and insulin resistance remained, although the level of insulin decreased significantly, reaching a level of 14.54 ± 0.95 $\mu\text{IU/ml}$ ($p = 4.58E-02$; $p < 0.45$) compared to the initial level and the prognosis of the occurrence of diabetes in the next 10 years improved (up to 11.14 ± 0.55

points, $p = 5.04E-04$; $p < 0.001$), the risk of developing diabetes in the next 10 years was 1 in 25 patients, which confirms the effectiveness of motivational counseling based on the «5As» system in obese patients.

Total cholesterol and LDL cholesterol tended to decrease, but did not reach the target levels, LDL cholesterol significantly decreased ($p = 4.91E-02$) and corresponded to reference values (0.70 ± 0.04). HDL concentration significantly increased to 1.69 ± 0.27 mmol/l, ($p = 3.90E-02$). The atherogenicity index did not undergo statistically significant changes and also did not go beyond the permissible values (2.40 ± 0.22 ; $p = 0.13$). The obtained data indicate the insufficient effect of only lifestyle modification and indicate the need to use additional methods of drug prevention.

Mean leptin levels gradually decreased to the range of reference values in women (9.43 ± 1.28 ng/ml), although there was no significant difference in both women ($p = 0.50$) and men ($p = 0.33$), however, unlike women, normalization of indicators was not observed in men (7.84 ± 0.94 ng/ml). The level of serotonin in the patients' blood, when compared with the initial level, after 6 months increased to 166.35 ± 3.57 $\mu\text{g/l}$, which was reliably significant ($p = 2.56E-02$; $p < 0.05$).

Depression by the HADS scale (Table) significantly decreased in 6 months and was absent in patients and corresponded to normal values of 5.30 ± 0.46 ($p = 5.47E-07$; $p > 0.05$). However, until the end of the 6th month, the indicators on the Beck scale did not change significantly and tended to slightly deviate (up to 12.11 ± 1.13), which may be related to restrictions or discomfort regarding changes in lifestyle and nutrition. The level of anxiety significantly decreased to 7.54 ± 0.30 (HAMA-A; $p < 0.05$) and 8.24 ± 0.41 (HADS_{anxiety}; $p > 0.05$), approaching normal values.

Changes in eating behavior in patients, according to the DEBQ, on the scale of Emotional eating the tendency to «eat emotions» by the end of 6 months of the study, statistically decreased ($p < 0.05$), although they did not reach normal values. According to the scale of the External eating, the normalization of indicators at the end of the study (2.32 ± 0.16 points) and the disappearance of the tendency to overeat when food was available were found, which was reliable in comparison with the initial level ($p = 1.07E-05$; $p < 0.001$).

The Restrained eating scale also demonstrated the positive effects of motivational counseling on the patients' eating behavior – they were better able to limit themselves in consuming excessive amounts of food, which was confirmed by the normalization of the scale indicators 2.75 ± 0.14 ($p = 5.02E-08$; $p < 0.001$) and proves the effectiveness of motivational patient-oriented counseling of obese patients of prime working age in Ukraine. Epworth moderate daytime sleepiness (ESS) tended to decrease without a significant difference (6.73 ± 0.50 points, $p > 0.05$), indicating insufficient means of correcting this condition.

Sleep quality (PSQI Global score) improved significantly with a significant difference and normalization (3.76 ± 0.20 ; $p = 1.99E-10$; $p < 0.001$), Sleep quality reached the level of 0.97 ± 0.09 ($p = 2.25E-06$; $p < 0.001$) and was defined as sleep of sufficiently good quality. Sleep latency significantly changed (0.70 ± 0.10 ; $p = 9.00E-06$; $p < 0.001$),

Dynamics of patient indicators, M±m

Indicator	Baseline, n=37	1 month, n=37	3 month, n=37	6 month, n=37	
Weight, kg	94.44±2,33	92.75±2,27	91.61±2,26	89.13±2.08	
% of body weight loss	1.77±0.17***#		2.99±0.19***#	5.51±0.2***#	
BMI, kg/m ²	33.47±0.50	32.88±0.49	32.47±0.48	31.62±0.46#	
WtC, m	1.04±0,02	1.01±0.02	1.01±0,02	0.99±0.02	
HC, m	1.16±0,02	1.14±0.02	1.14±0.02	1.12±0.02	
BSA, м ²	2.13±0.03	2.12±0.03	2.10±0.03	2.08±0.03	
WHR	0.90±0.01	0.89±0.01	0.89±0.01	0.88±0.01	
ConI, м ^{3/2} /кг ^{1/2}	1.27±0.02	1.25±0.02	1.25±0.02	1.25±0.02	
ABSI, м ^{5/3} .кг ^{-2/3}	0.0770±0.0009	0.0763±0.0009	0.0765±0.0009	0.0765±0.0009	
AVI	21.89±0.82	21.02±0.81	20.78±0.79	20.03±0.75	
BPs, mmHg	135.54±2.36	133.65±1.81	130.00±1.44	128.24±1.69##	
BPd, mmHg	86.76±1.78	84.46±0.99	81.49±0.87*	80.54±0.91##	
Glucose, mmol/l	6.29±0.16	6.58±0.15	6.31±0.15	6.08±0.15	
Insulin, μU/ml	17.02±0.75	15.82±0.92	15.13±0.84	14.54±0.95#	
HOMA index, μmol·μl·ml ²	4.87±0.29	4.78±0.34	4.37±0.31	4.06±0.33	
Total cholesterol, mmol/l	5.64±0.16	5.46±0.19	5.37±0.21	5.42±0.24	
HDL, mmol/l	1.55±0.05	1.63±0.05	1.58±0.05	1.69±0.04#	
LDL, mmol/l	3.88±0.15	3.90±0.17	3.85±0.15	3.50±0.19	
VLDL, mmol/l	0.82±0.05	0.73±0.05	0.81±0.04	0.70±0.04*#	
Atherogenic index	2.86±0.20	2.55±0.20	2.61±0.22	2.40±0.22	
Serotonin, μg/l	155.46±3.07	160.03±3.50	163.68±3.80	166.35±3.57#	
Leptin, ng/ml	10.56±1.14	9.88±1.16	9.48±1.17	8.70±1.15	
Hamilton anxiety scale, points	9.70±0.53	9.41±0.54	8.35±0.38#	7.54±0.30###	
HADS, points	anxiety	8.59±0.61	10.49±0.47*#	9.51±0.44	8.24±0.31*
	depression	10.19±0.75	7.70±0,63*#	6.92±0,53#	5.30±0.46***#
Beck's (depression scale), points	10.70±0.95	13.84±1.12*#	12.78±0.79	12.11±1.13	
DEBQ, points	Emotional eating	2.82±0,16	2.91±0.14	2.64±0.12	2.08±0.12***#
	External eating	3.38±0.15	2.76±0.16***#	2.56±0.16***#	2.32±0.16***#
	Restrained eating	3.87±0.12	3.42±0.13*#	3.13±0.13***#	2.75±0.14***#
PSQI Global score, points	7.54±0.46	6.08±0.27***#	4.76±0.24***#	3.76±0.20***#	
Drowsiness (ESS), points	7.41±0,59	8.70±0.67	8.05±0.58	6.73±0.50	
SF-36, points	PF	69.32±2.57	79.19±2.14***#	81.76±2.38***#	88.11±2.08***#
	RP	50.68±6.08	56.76±5.54	57.43±4.95	65.54±4.81
	BP	64.97±4.58	65.76±4.61	64.86±4.25	78.54±3.20*#
	GH	49.72±3.54	48.58±3.64	57.04±3.53	71.26±3.43***#
	VT	51.62±2.36	59.46±2.75*#	63.24±2.92##	71.62±2.77***#
	SF	55.41±4.07	58.78±3.97	62.84±3.19	72.64±3.47*#
	RE	45.93±6.78	52.23±5.77	52.74±5.38	68.43±4.41*#
MH	51.78±4.14	55.46±3.81	61.62±3.29	71.78±3.13***#	
IPAQ, points	21.08±1.76	23.30±1.40	26.08±1.53#	30.16±1.64***#	
FINDRISC	14.16±0,61	13.51±0,57	12.32±0.56#	11.14±0.55***#	

Note: * – p<0.05, ** – p<0.01, *** – p<0.001 – in comparison with the previous control point. # – p<0.05, ## – p<0.01, ### – p<0.01 – in comparison with the initial values.

which indicates a decrease in the number of minutes of falling asleep (up to 15 minutes).

Sleep duration by the end of 6 months of observation stabilized significantly (p=8.41E-05; p<0.001) to 0.14±0.08 points, which is interpreted as an extension of sleep to more than 7 hours/night. Habitual sleep efficiency significantly improved to 0.08±0.04 points (p=4.30E-03; p<0.01), which also indicated the effectiveness of measures and improvement of sleep by more than 85%.

Sleep disturbance significantly changed to 1.05±0.04 (p=1.09E-05; p<0.001), which indicates a decrease in episodes of waking up at night, bad dreams, feeling pain,

cold, heat, difficulty breathing, snoring from 1–2 times to less than once per night. Use of sleeping medication, showed that only 1 patient had episodes of using sleeping medications. Daytime dysfunction showed a significant decrease in scores to 0.78±0.09 points (p_{6month}=1.54E-04; p<0.001), which indicates the difficulty for patients 1–2 times a week to maintain a sufficient mood to be socially active and do their chores at the start of the study and improvement before its completion.

Dynamic observation of the quality of life of patients according to the SF36 questionnaire (Table) for 6 months with the use of motivational counseling revealed

a significant improvement in the quality of life in all components (Physical Functioning – PF, Bodily Pain – BP, General Health – GH, Social Functioning – SF, Vitality – VT, Mental Health – MH, (Role Emotional – RE), in addition to role functioning ($pRP=0.06$; $p>0.05$), which is included in the description of the state of the physical component of health (PF, RP, BP, GH) and indicates a low level of physical condition of patients and difficulties in everyday life and work (expenditure of additional efforts, time, limitations in the performance of some types of work, performance of smaller volumes than the patient wanted).

The obtained results indicate the achievement of the quality level life above the average for 6 months according to the indicators of the physical and mental components of the SF36 questionnaire.

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 Taisiia O. – MD, PhD-student, Department of Family Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail: taisiia80@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

Багρο 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: taisiia80@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6881-8229

REFERENCES

1. 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.
2. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2018;39(2):79-132. doi: 10.1210/er.2017-00253.
3. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377:13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
4. Bjerregaard LG, Jensen BW, Ångquist L, Osler M, Sorensen TIA, Baker JL. Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1302-12. doi: 10.1056/NEJMoa1713231.
5. Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia.* 2018;61(6):1333-43. doi: 10.1007/s00125-018-4596-0.
6. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaides E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ.* 2017;356:j477. doi: 10.1136/bmj.j477.
7. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism.* 2019;92:98-107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011.
8. Anis AH, Zhang W, Bansback N, Guh DP, Amarsi Z, Birmingham CL. Obesity and overweight in Canada: an updated cost-of-illness study. *Obes Rev.* 2010;11(1):31-40. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00579.x.
9. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358.
10. Padwal RS, Pawajski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ.* 2011;183(14):1059-66. doi: 10.1503/cmaj.110387.
11. 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.
12. Bray GA, Greenway FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev.* 1999;20(6):805-75. doi: 10.1210/edrv.20.6.0383.
13. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol (primary, secondary specialized) medical care for non-alcoholic steatohepatitis. 2014. Order No. 826. 2014 November 06. 28 p.
14. Ministry of Health of Ukraine. Treatment of obesity. Guidelines on the principles of evidence-based medicine [Internet]. Guideline No. 00500. Kyiv: Ministry of Health, DUODECIM Medical Publications, Ltd.; 2017. Available at: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3336>.
15. Mechanick JL, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement. *Endocr Pract.* 2017;23(3):372-8. doi: 10.4158/EP161688.PS.
16. Obesity Canada. First Update to 2020 Adult Clinical Practice Guidelines [Internet]. Edmont: Li Ka Shing Centre for Health Research Innovation University of Alberta; 2022. Available from: <https://obesitycanada.ca/guidelines/>.
17. North American Association for the Study of Obesity National Heart Lung and Blood Institute; National Institutes of Health (U.S.) NHLBI; Obesity Education Initiative. The Practical Guide: Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults [Internet]. Bethesda Md: NHLBI; 2000. 94 p. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf.
18. Batsenko D, Braginskiy P, Buchma M, Horoshko A, Gutsalova H, Gurin M, et al. How to organize a system of providing primary medical care at the local level. Operational manual [Internet]. Kyiv: Ministry of Health; 2018. 368 p. Available from: https://medplatforma.com.ua/files/news-medsprava/2523/operatciyne_kerivnytctvo.pdf.
19. Ministry of Health of Ukraine. The role of motivational interviewing in treatment and lifestyle modification Guidelines based on evidence-based medicine [Internet]. Guideline No. 01142. Kyiv: DUODECIM Medical Publications, Ltd.; 2017. Available at: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3853>.
20. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. Obesity Man-

- agement Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721.
21. Mayer SB, Graybill S, Raffa SD, Tracy C, Gaar E, FACS, Wisbach G, et al. Synopsis of the 2020 U.S. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Overweight and Obesity. *Mil Med*. 2020;1;186(9-10):884-96. doi: 10.1093/milmed/usab114.
22. McCulloch J, Ramesar S, Peterson H. Psychotherapy in primary care: the BATHE technique. *Am Fam Physician*. 1998;57(9):2131-4.
23. Arkowitz H, Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing in the treatment of psychological problems (2nd ed.). New York: The Guilford Press; 2015. 389 p.
24. Hugo K. Motivational Interviewing and Field Instruction: The FRAMES model. *J Marital Family Therapy*. 2012;23:203-15.
25. Hashemzadeh M, Rahimi A, Zare-Farashbandi F, Alavi-Naeini AM, Daei A. Transtheoretical Model of Health Behavioral Change: A Systematic Review. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2019;24(2):83-90. doi: 10.4103/ijnmr.IJNMR_94_17.
26. Mastellos N, Gunn LH, Felix LM, Car J, Majeed A. Transtheoretical model stages of change for dietary and physical exercise modification in weight loss management for overweight and obese adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD008066. doi: 10.1002/14651858.CD008066.pub3.
27. Whitlock EP, Orleans CT, Pender N, Allan J. Evaluating primary care behavioral counseling interventions: an evidence-based approach. *Am J Prev Med [Internet]*. 2002;22(4):267-84. doi: 10.1016/S0749-3797(02)00415-4.
28. Sherson EA, Jimenez EY, Katalanos N. A review of the use of the 5 A's model for weight loss counselling: differences between physician practice and patient demand. *Family Practice*. 2014;31(4):389-98. doi: 10.1093/fampra/cmu020.
29. World Health Organisation. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio Report of a WHO Expert Consultation [Internet]. Geneva: WHO; 2008 47 p. Available from: file: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?sequence=1.
30. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care prevention of cardiovascular diseases. 2016. Order No. 564. 2016 June 13. Kyiv: Ministry of Health; 2016. 18 p.
31. 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.
32. Zagayko A, Shkapo A, Bryukhanova T. Study of mechanisms of influence of hydroxycitric acid on brain serotonin content under conditions of a high-calorie diet in rats. In: Material VII Nat. congress pathophysiologists of Ukraine from international with the participation of Pathophysiology and pharmacy: ways of integration; 2016 October 5-7; Kharkiv. Kharkiv: NF&U Publishing House; 2016, p. 88.
33. 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.
34. 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.
35. Froy O. Circadian rhythms and obesity in mammals. *ISRN Obes*. 2012;2012:437198. doi: 10.5402/2012/437198.
36. Namkung J, Kim H, Park S. Peripheral Serotonin: a New Player in Systemic Energy Homeostasis. *Mol Cells*. 2015;38(12):1023-8. Available from: doi: 10.14348/molcells.2015.0258.
37. Voigt JP, Fink H. Serotonin controlling feeding and satiety. *Behav Brain Res*. 2015;277:14-31. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.065.
38. Flores RA, da Silva ES, Ribas AS, Taschetto 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.
39. 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.
40. Versteeg RI, Koopman KE, Booij J, Ackermans MT, Unmehopa 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.
41. 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, pp. 196-207. doi: 10.5005/jp/books/12744_16.
42. 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.
43. Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res*. [Internet]. 2008;195(1):198-213. doi: 10.1016/j.bbr.2008.03.020.
44. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med*. 2010;16(7):804-8. doi: 10.1038/nm.2173.
45. Kim K, Oh CM, Ohara-Imaizumi M, Park S, Namkung J, Yadav VK, et al. Functional role of serotonin in insulin secretion in a diet-induced insulin-resistant state. *Endocrinol*. 2015;156(2):444-52. doi: 10.1210/en.2014-1687.
46. Zagrebaeva OYu. The role of the serotonergic system in the development of obesity. *Medical news*. 2016;4(259):15-7.
47. 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.
48. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol*. 2021;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
49. 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.
50. 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. doi: 10.1007/s00441-020-03266-x.
51. Guo M, Lu Y, Garza JC, Li Y, Chua SC, Zhang W, et al. Forebrain glutamatergic neurons mediate leptin action on depression-like behaviors and synaptic depression. *Transl Psychiatry*. 2012;2(2):e83. doi: 10.1038/tp.2012.9.
52. Boryak KH. Determining the impact of weight gain at a young age on the quality of life. *Herald of problems of biology and medicine*. 2019;2(154):390-4. doi: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-390-394.
53. 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.

Стаття надійшла до редакції 23.01.2023. – Дата першого рішення 26.01.2023. – Стаття подана до друку 23.02.2023

Подовження 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, Л. І. Дмитрук³, І. А. Буженко⁴, О. А. Воронко⁵, Ж. В. Буженко⁴

¹Українська військово-медична академія, м. Київ

²Сімейна клініка «Пульс», Київська область

³Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

⁴Кинашівська амбулаторія загальної практики–сімейної медицини, Вінницька область

⁵Клініка «Гармонія здоров'я», м. Київ

Артеріальна гіпертензія (АГ) без належного лікування може призвести до інфаркту, інсульту, ниркової чи серцевої недостатності, погіршення зору та інших ускладнень. Визначення ефективних профілактичних заходів для подовження придатності до військової служби за станом здоров'я досвідчених військовослужбовців з наявною коморбідною патологією є актуальним питанням сьогодення і складовою національної безпеки.

Мета дослідження: аналіз ефективних заходів, що впливають на подовження 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. Обстежено 213 військовослужбовців – учасників АТО/ООС з АГ і коморбідною патологією, котрі були розподілені на дві статистично однорідні за віком групи. До першої групи увійшли 126 хворих на АГ I стадії, до другої групи – 87 осіб, в яких було діагностовано АГ II стадії.

Для оцінювання коморбідності використовували кумулятивну шкалу захворювань CIRS.

Результати. Встановлено, що найвагомішими прогностичними чинниками (предикторами), які впливають на подовження професійного довголіття хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС з коморбідною патологією є своєчасне діагностування і вторинна профілактика атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, зниження рівнів загального холестерину і тригліцеридів, призначення гіполіпідемічної та антитромбоцитарної терапії, нормалізація порушень вуглеводного обміну, маси тіла та відмова від куріння.

Заключення. Розроблено «Алгоритм визначення профілактичних заходів для подовження 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, багатошаровий перцептрон.

Prolongation of professional longevity of patients with arterial hypertension in military personnel participating in modern armed conflicts

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

Arterial hypertension (AH) without proper treatment can lead to heart attack, stroke, kidney or heart failure, vision impairment and other complications. The determination of effective preventive measures to prolong suitability for military service based on the health status of experienced military persons with existing comorbid pathology is an urgent issue today and a component of national security.

The objective: to analyze the effective measures that influence on the prolongation of the suitability for military service of military personnel with AH – the participants in the anti-terrorist operation / operation of the United Forces (ATO/OUF), taking into account the existing comorbid pathology.

Materials and methods. 213 servicemen – the participants of the ATO/OUF with AH and comorbid pathology were examined, who were divided into two statistically homogeneous groups according to the age. The first group included 126 patients with AH stage I, the second group – 87 persons who were diagnosed with AH stage II. CIRS cumulative disease scale was used to assess comorbidity.

Results. It has been established that the most important prognostic factors (predictors) that influence on the prolongation of the professional longevity of servicemen with AH – the participants of ATO/OUF with comorbid pathology are timely diagnosis and secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, reduction of total cholesterol and triglyceride levels, the prescription of hypolipidemic and antiplatelet drugs therapy, normalization of carbohydrate metabolism disorders, body weight and smoking cessation.

Conclusion. The «Algorithm for determination of preventive measures for prolonging suitability for military service based on the health status of servicemen with AH – the participants in ATO/OUF with comorbid pathology was developed».

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

Проблема артеріальної гіпертензії (АГ) є надзвичайно актуальною для військової медицини, оскільки протягом багатьох років саме АГ посідає провідні позиції в структурі поширеності і звільненні за станом здоров'я військовослужбовців Збройних Сил України [11, 17, 19, 20].

Додатково необхідно враховувати, що у хворих на АГ військовослужбовців часто виявляється коморбідна патологія [19], яка негативно впливає на їхню придатність за станом здоров'я до військової служби. А у хворих на АГ військовослужбовців – учасників антитерористичної операції / операції Об'єднаних сил (АТО/ООС) коморбідну патологію виявляють ще частіше [4–6, 13, 15, 16, 18]. Загальна оцінка коморбідності за кумулятивною шкалою захворювань CIRS у них вища порівняно з групою військовослужбовців, які не брали участь у бойових діях [4, 7, 18, 25]. Також встановлено, що основними чинниками, які зумовлюють підвищення рівня первинної інвалідності військовослужбовців, є їхня участь у проведенні АТО/ООС [3]. Тому актуальними залишаються дослідження ефективного прогнозування заходів для подовження професійного довголіття цієї категорії військовослужбовців.

Такими заходами є комплекс профілактичних, лікувально-діагностичних і реабілітаційних заходів. Враховуючи сучасні виклики, насамперед широкомасштабну збройну агресію, такі заходи є однією з важливих медичних та соціальних проблем сьогодення [1, 2, 9, 14, 21], важливою складовою системи національної безпеки і повинні вирішуватись на національному (міжвідомчому) рівні в межах єдиного медичного простору [9, 10, 12, 14, 21].

Сьогодні все більш популярним стає 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, що застосовуються банками для оцінки платоспроможності клієнтів. Скоринг дозволяє отримати математико-статистичну модель класифікацій спостережень на різні групи відповідно до характеристикам цих спостережень [24].

На практиці для побудови скорингових моделей найчастіше застосовують класичні статистичні методи:

- лінійний регресійний аналіз,
- логістичну регресію,
- дискримінантний аналіз,
- дерева класифікацій (ухвалення рішень).

Стандартом вважається логістична регресія [22]. Проте останнім часом намітилась тенденція до неможливості класичного статистичного аналізу прогнозування певних подій на підставі отриманих даних. Тому набувають популярності математичні засоби інтелектуальної обробки – 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 при аналізі даних медичних експериментів дозволяє формувати інтелектуальні інструменти підтримки прийняття рішень, що можуть використовуватися в медичній практиці [24].

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

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За дизайном дослідження було пасивним ретроспективним одномоментним (поперечним). Методом випадкової вибірки проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих 213 військовослужбовців – учасників АТО/ООС чоловічої статі, віком 27–59 років (середній вік – 45,0±6,8 року), які проходили лікування протягом 2018–2021 років на клінічних базах Української військово-медичної академії та мали діагноз АГ. Серед обстежених було 126 пацієнтів з АГ I стадії і 87 пацієнтів з АГ II стадії, які були статистично однорідними за віком ($p > 0,05$).

Верифікацію діагнозів внутрішніх хвороб здійснювали згідно з вимогами медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги. Обстеження включало клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження і консультації вузьких спеціалістів (кардіолог, ендокринолог, пульмонолог, гастроентеролог, невролог, оториноларинголог, судинний хірург та інші).

Для комплексного кількісного оцінювання коморбідності була використана кумулятивна шкала захворювань CIRS, що передбачає окрему сумарну оцінку стану кожної із систем органів за 5-бальною шкалою (шкалою Лікерта) [8, 23].

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 ефективних профілактичних заходів із подовження придатності 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

Прогнозування подовження професійного довголіття з використанням ССП STATISTICA 10.0

Для прогнозування профілактичних заходів (ПрЗ) використано 14 змінних:

1 – прогнозована – ПрЗ;

8 – входні предиктори: куріння, атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ), порушення вуглеводного обміну, надмірна маса тіла та ожиріння, рівні загального холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ), призначення антитромбоцитарної і гіполіпідемічної терапії;

5 – безперервних входних (предиктор) – вік, зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії.

Прогнозована змінна ПрЗ, яка має 4 значення заходів профілактичної спрямованості:

- здоровий спосіб життя (ЗСЖ), раціональне харчування і фізична активність;
- до ЗСЖ, раціонального харчування і фізичної активності додатково призначення антитромбоцитарної терапії;

- до ЗСЖ, раціонального харчування і фізичної активності додатково призначення гіполіпідемічної терапії;
- до ЗСЖ, раціонального харчування і фізичної активності додатково призначення антитромбоцитарної і гіполіпідемічної терапії.

У процесі навчання в ССП STATISTICA 10.0 здійснюється побудова 20-ти різних ШНМ, з яких автоматично обирається 5, застосування яких 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 21-10-4 з показником тесту продуктивності 100 %, що містить 21 нейрон у вхідному шарі, 10 нейронів у прихованому шарі і 4 нейрона у вихідному шарі (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 (див. табл. 1):

- продуктивність навчання – 100 %,
- контроль продуктивності – 100 %, ,
- тест продуктивності – 100 %.

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 відсутність відсотка неправильно класифікувань за всіма ПрЗ і за кожним показником ПрЗ окремо (0 %). Це свідчить про надзвичайно достовірну прогнозованість усіх профілактичних заходів.

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

- АССЗ (155041,3),
- ХС (67138,37),
- ТГ (38772,69),
- гіполіпідемічна терапія (11463,74),
- антитромбоцитарна терапія (730,7773),
- порушення вуглеводного обміну (237,3391),
- надмірна маса тіла та ожиріння (92,82185),
- куріння (7,406381).

Решта вхідних параметрів (зріст, ІМТ, окружність талії, вік і маса тіла) мали чутливість менше 1, а тому їх недоцільно виключати в подальшому у прогнозування ПрЗ у хворих на АГ військовослужбовців – учасників

Отримане дерево класифікації

Результати моделей (придатність)	Значення показника
Архітектура	MLP 21-10-4
Продуктивність навчання	100 %
Контроль продуктивності	100 %
Тест продуктивності	100 %
Алгоритм навчання	BFGS 13
Функція помилки	Ентропія
Функція активації прихованих нейронів	Тотожна
Функція активації вихідних нейронів	Софтмакс

АТО/ООС. Відповідно у цих пацієнтів профілактичні заходи повинні бути спрямовані на вхідні в ШНМ показники (змінні) в порядку зниження показників їх чутливості.

Отже, враховуючи результати класифікації (див. табл. 2) – 100% правильних класифікувань, згенерована штучна нейронна мережа MLP 21-10-4 має високу чутливість, специфічність і точність. Найвагомішими прогностичними чинниками (предикторами), що впливають на подовження професійного довголіття хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС є:

- своєчасне діагностування і вторинна профілактика АССЗ,
- зниження рівнів ХС і ТГ,
- призначення гіполіпідемічної та антитромбоцитарної терапії,
- нормалізація порушень вуглеводного обміну,
- зниження надмірної маси тіла та ожиріння,
- відмова від куріння.

Прогнозування подовження професійного довголіття за допомогою IBM SPSS 23.0

Для прогнозування ПрЗ методом ШНМ (багатошаровий перцептрон) використані наступні перемінні:

- «залежна перемінна» ПрЗ,
- «фактори»: куріння, АССЗ, порушення вуглеводного обміну, надмірна маса тіла і ожиріння, ХС, ТГ, гіполіпідемічна терапія, антитромбоцитарна терапія;
- «коваріати»: вік, зріст, маса тіла, ІМТ, окружність талії.

Побудована IBM SPSS 23.0 ШНМ має 21 нейрон вхідного шару, 1 прихований шар із 3 нейронів, 4 нейрони

Таблиця 2

Матриця помилок

ШНП	ПрЗ (результати класифікації). Вибірки: навчальна, тестова, контрольна					
	Результати тестування	ПрЗ-1	ПрЗ-2	ПрЗ-3	ПрЗ-4	ПрЗ-всі
MLP 21-10-4	Усі	8	38	28	109	183
	Вірно	8	38	28	109	183
	Невірно	0	0	0	0	0
	Вірно (%)	100	100	100	100	100
	Невірно (%)	0	0	0	0	0

Зведення для моделі

Вибірка	Показник	Результати
Навчальна	Помилка: перехресна ентропія	0,095
	Процент невірних передбачень	0 %
	Правило зупинки, що використовується	1 послідовний крок без зменшення похибки (0,001)*
	Час навчання	0:00:00,02
Тестова	Помилка: перехресна ентропія	0,079
	Процент невірних передбачень	0 %

Примітка. * – Обчислення помилок засновано на контрольній вибірці.

вихідного шару. Етапом результатів побудови ШНМ є таблиця «Зведення для моделі» (табл. 3). Важливим елементом в ній є відсоток неправильних передбачень на навчальній (0 %) і тестовій (0 %) вибірках. Відсоток правильних передбачень на навчальній вибірці становила 100 %, на тестовій вибірці також 100%. Зазвичай на навчальній вибірці відсоток правильних передбачень вище, ніж на тестовій. Це пов'язано з тим, що на даних пацієнтів, які входять до навчальної вибірки, ШНМ вивчалася, а дані пацієнтів, які входять до тестової вибірки, використовували лише для оцінювання якості класифікації.

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

У генерованій ШНМ, розглядаючи результати класифікації на навчальній і тестовій вибірках, можна відзначити, що всім обстежуваним прогнозовано правильність ПрЗ за всіма варіантами прогнозованої змінної: ЗСЖ, раціональне харчування, фізична активність; додатково до ЗСЖ, раціонального харчування, фізичної активності призначення антитромбоцитарної терапії; додатково до ЗСЖ, раціонального харчування, фізичної активності призначення гіполіпідемічної терапії; додатково до ЗСЖ, раціонального харчування, фізичної активності призначення антитромбоцитарної і гіполіпідемічної терапії (табл. 4). Це також підтверджує показник площі під ROC-кривою AUC (від англ. ArealUnderCurve), який дорівнює незалежно від варіанту ПрЗ 1,0, що відповідає відмінній якості моделі.

Заключним необхідним елементом результатів побудови ШНМ є діаграма важливості незалежних змінних (рис. 1), на якій наведено упорядкований за зниженням важливості список вхідних ознак. Побудована нейронна мережа свідчить, що найбільше значення для класифікації пацієнтів мали АССЗ (100 %), ХС (38,8 %), ТГ (29,0 %), гіполіпідемічна терапія (25,0 %), антитромбоцитарна терапія АТТ (10,3 %), а найменше – показники окружності талії (2,3 %), ІМТ (2,1 %) і вік (1,9 %).

Отже, враховуючи результати класифікації 100% правильних класифікувань і показник площі під ROC-кривою AUC, який дорівнює незалежно від варіанту ПрЗ 1,0, згенерована ШНМ має високу чутливість, специфічність і точність. Найвагомішими прогностичними чинниками (предикторами), що впливають на подовження професійного довілліття хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС є:

- своєчасне діагностування і вторинна профілактика АССЗ,
- зниження рівнів ХС і ТГ,
- призначення гіполіпідемічної та антитромбоцитарної терапії,
- нормалізація порушення вуглеводного обміну,
- зниження надмірної маси тіла та ожиріння,
- відмова від куріння.

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

Таблиця 4

Класифікація результатів

Вибірка	Спостереження	Передбачені				
		ПрЗ-1	ПрЗ-2	ПрЗ-3	ПрЗ-4	% правильних
Навчальна	ПрЗ-1	6	0	0	0	100
	ПрЗ-2	0	30	0	0	100
	ПрЗ-3	0	0	19	0	100
	ПрЗ-4	0	0	0	73	100
	Загальний %	4,7 %	23,4 %	14,8 %	57,0 %	100
Тестова	ПрЗ-1	2	0	0	0	100
	ПрЗ-2	0	8	0	0	100
	ПрЗ-3	0	0	9	0	100
	ПрЗ-4	0	0	0	36	100
	Загальний %	3,6 %	14,5 %	16,4 %	65,5 %	100

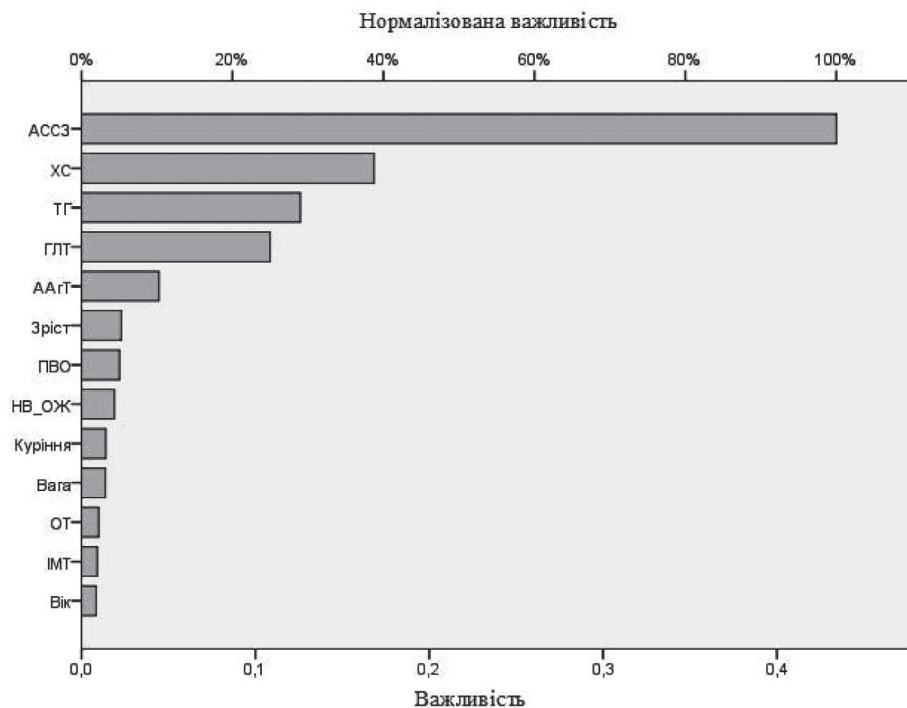


Рис. 1. Діаграма важливості незалежних змінних



Рис. 2. Алгоритм визначення профілактичних заходів для подовження придатності до військової служби за станом здоров'я хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС з коморбідною патологією

ВИСНОВКИ

1. Згенеровані ССП STATISTICA 10.0 і IBM SPSS Statistics 23.0 ШНМ мають високу чутливість, специфічність і точність (100 % вірних класифікувань, згенерованих ШНМ, показник площі під ROC-кривою AUC 1,0).

2. Найвагомішими прогностичними чинниками (предикторами), що впливають на подовження про-

фесійного довголіття хворих на АГ військовослужбовців – учасників АТО/ООС з коморбідною патологією є: своєчасне діагностування і вторинна профілактика АССЗ, зниження рівнів загального ХС і ТГ, призначення гіполіпідемічної та антитромбоцитарної терапії, нормалізація порушень вуглеводного обміну, маси тіла та відмова від куріння.

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 – ст. викладач, кафедра військової загальної практики–сімейної медицини, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (097) 070-88-08. *E-mail: seliuk89@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9597-1165

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

Селюк Мар'яна Миколаївна – канд. мед. наук, доцент, професор, 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, професор, кафедра військової терапії, Українська військово-медична академія, м. Київ; тел.: (067) 786-10-52

ORCID: 0000-0001-5401-9645

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

ORCID: 0000-0003-3576-7124

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: 0000-0002-7978-6004

Буженко Жанна Віталіївна – лікар, Кинашівська амбулаторія загальної практики–сімейної медицини Тульчинського центру первинної медико-санітарної допомоги, Вінницька область

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. – MD, Senior Lecturer, Department of Military General Practice – Family Medicine, Ukrainian Military Medical Academy, Lieutenant Colonel of Medical Service. Kyiv; tel.: (097) 070-88-08. *E-mail: seliuk89@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9597-1165

Buzhenko Alla I. – MD, PhD, Doctor, 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

Dmytruk Liliia I. – PhD, 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 Ivan A. – MD, Head Doctor of Kinashiv Outpatient Clinic of General Practice – Family Medicine, Tulchyn Primary Health Care Center, Vinnytsia region

ORCID: 0000-0002-5727-4067

Voronko Oleksii A. – MD, «Harmony of Health» Clinic. Kyiv; tel.: (063) 830-39-40. *E-mail: owsla@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-7978-6004

Buzhenko Zhanna V. – MD, Kinashiv Outpatient Clinic of General Practice – Family Medicine, Tulchyn Primary Health Care Center, Vinnytsia region

ORCID: 0000-0003-0720-9854

ПОСИЛАННЯ

1. Badyuk MI, Nikita OO, Semeniv IP, Rygan MM, Kosarchuk W. Analysis of the structure of emergency conditions of servicemen of the Armed Forces of Ukraine in modern conditions. *Pathol.* 2018;15(2):142-7.
2. Bibik TA, Guzhvenko DV, Agrepyshin 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 of military medicine: a collection of scientific works of the Ukrainian Military Medical Academy.* 2020;27(1):3-12.
3. VO Voloshyn, GI Titov, IF Shevchenko.

- Primary disability of servicemen: dynamics of indicators, clusters of its prevention and reduction. Ukr J Military Med. 2022;3(1):34-40.
4. Voronko AA. Comorbidity in patients with arterial hypertension of military personnel participating in the operation of the United Forces. The problem of military health care: a collection of scientific works of the Ukr Military Med Academy. 2019;52:26-37.
5. Voronko A, Selyuk O. Features of comorbid pathology of internal organs in servicemen - participants in modern armed conflicts. In: The second Karabakh war as a new generation warfare. The proceedings of the international scientific-practical conference dedicated to the anniversary of the victory achieved in the 44-day patriotic war. 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 Medicine. 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. Ukr J 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. Ukraine. Health Nation. 2020;62(4):24-33.
10. Zhakhovsky VO, Livinsky VG, Petruk SO, Zhakhovska OV. Functional-organizational model of medical support of the defense forces on the basis of a single medical space. Ukr J Military Med. 2022;3(3):35-47.
11. Kuts TV, Moroz GZ. Prevalence of comorbid pathology in servicemen with coronary heart disease. Ukr J Military Med. 2020;1(4):29-34.
12. Ostashchenko TM, Savitskyi VL, Shvets AV. Formation and development of military medical science: today's challenges (to the thirtieth anniversary of the creation of the Ukrainian Military Medical Academy). Ukr J Military Med. 2022;3(4):5-25.
13. 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.
14. Savytsky VL, Todurov IM, Yakimets VM, Pechiborshch VP, Kupets VE, Pechiborshch AV, et al. The only medical space in today's realities. Ukraine. Health Nation. 2020;62(4):34-40.
15. 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.
16. Semenenko KM. Combination of comorbid pathology in non-psychotic mental disorders with attention disorder in combatants. Bull Vinnytsia National Med Uni. 2018;22(4):588-91.
17. Tkachuk IM. Diseases of the circulatory system in servicemen of the Armed Forces of Ukraine: impact on fitness for military service. Bull Social Hygiene Health Care Org Ukraine. 2017;(4):18-22.
18. Tkachuk IM, Moroz GZ, Buzhenko AI. Peculiarities of comorbid pathology in servicemen with arterial hypertension who participated in an anti-terrorist operation. Modern aspects of military medicine: coll. of science Ave. Nats. military-med. wedge Center «HVKG» of the Ministry of Defense of Ukraine. 2017;24:326-37.
19. 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: Nats. honey. University named after O. O. Bogomolets; 2019. 42 p.
20. Tkachuk IM, Sokolyuk AK, Tuan Linh TC, Latyshenko SV. Comprehensive analysis of indicators of loss of professional fitness of servicemen of the armed forces of Ukraine due to diseases of the circulatory system during 2016-2020. Ukr J Military Med. 2022;3(1):19-25.
21. Tsimbalyuk VI, Lurin IA, Zahovsky 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;3(1):5-18.
22. Anderson R. The credit scoring toolkit: theory and practice for retail credit risk management and decision automation. New York: Oxford University Press; 2007. 790 p.
23. 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;3:030. doi: 10.23937/2469-5858/1510030.
24. Lorencin I, An eli N, panjol J, Car Z. Using multi-layer perceptron with Laplacian edge detector for bladder cancer diagnosis. Artif Intell Med. 2020;102:101746. doi: 10.1016/j.artmed.2019.101746.
25. Seliuk OV. Features of comorbidity of internal diseases in military personnel participating in the Anti-terrorist operation. Joint Forces Operation. World Med Biol. 2021;78(4):150-4.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2023. – Дата першого рішення 17.01.2023. – Стаття подана до друку 21.02.2023

Оптимізація викладання хірургічних дисциплін при підготовці фахівців сімейної медицини на додипломному рівні навчання

Б. О. Мігенько, Л. С. Бабінець

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

Якість надання медичної допомоги населенню країни залежить від рівня підготовки майбутніх лікарів. Формування професійної компетентності лікаря загальної практики–сімейного лікаря вимагає набуття широкого спектра мультидисциплінарних знань. Для створення умов успішного навчального процесу застосовують інноваційні технології, насамперед інтерактивних методів навчання. Великий обсяг матеріалу, яким повинен оволодіти лікар загальної практики–сімейний лікар спонукає до впровадження інноваційних та інтегральних педагогічних методів, що оптимізують можливості набуття знань і формування спеціальних практичних навичок і вмінь, зокрема хірургічних.

У статті розглянуто нові погляди комплексного підходу до лікування хворих на гострі хірургічні захворювання, проаналізовано сучасні методи і перспективи напрямки реабілітації хірургічних пацієнтів у ході підготовки лікаря загальної практики–сімейного лікаря на додипломному рівні.

На підставі аналізу діючих навчальних планів і програм освіти лікарів з фаху «Загальна практика–сімейна медицина», оцінювання набутих теоретичних знань, спеціальних практичних навичок та умінь надані рекомендації щодо впровадження інноваційно-інтегральних методик навчання основам хірургічного контенту дисципліни «Загальна практика–сімейна медицина».

У статті розкриваються аспекти надання спеціалізованої гастроентерологічної допомоги населенню України, яка на сьогодні набуває вагому медико-соціальної значущості. За останні 5 років збільшилась поширеність захворюваності органів травлення та смертності внаслідок хвороб.

Надзвичайно актуальним на додипломному рівні вважають вивчення ознак маніфестації, варіантів клінічного перебігу, діагностичної тактики, встановлення діагнозу. Обов'язковими є знання основних діагностичних і тактичних помилок при гострих хірургічних захворюваннях шлунка і дванадцятипалої кишки. Майбутнім лікарям загальної практики–сімейним лікарям необхідно знати основні клінічні ознаки гострих хірургічних захворювань гепатобілярної системи та підшлункової залози, удосконалити навички опитування пацієнта (збір скарг, анамнез хвороби, анамнез життя, з акцентом на фактори ризику), вміти провести об'єктивне дослідження, визначити оптимальний план обстеження для підтвердження діагнозу, встановити діагноз, а також засвоїти алгоритм заповнення медичної документації і вміти визначити термін непрацездатності хворих після оперативних втручань.

Для підвищення ефективності і результативності на етапах навчального процесу слід застосовувати інтерактивні, інноваційні методи, різні підходи до діагностики та лікування. Проведення невідкладної допомоги та реабілітації хворих, вирішення проблемних ситуацій реалізують більш ефективну підготовку з хірургії до практичної діяльності лікаря зі спеціальності «Загальна практика–сімейна медицина».

Ключові слова: гострі хірургічні захворювання, інтерактивні, інноваційні методи навчання, загальна практика–сімейна медицина.

Optimization of the teaching of surgical disciplines in the training of family medicine specialists at the undergraduate level of education

B. O. Migenko, L. S. Babinets

The quality of medical care for the population depends on the level of training of future doctors. The formation of professional competence of a general practitioner-family doctor requires a wide range of multidisciplinary knowledge. The innovative technologies, especially interactive teaching methods, are used to make the conditions of a successful educational process. A large amount of material that a general practitioner-family doctor should master encourages the introduction of innovative and integral pedagogical methods that optimize the possibilities of acquiring knowledge and the formation of special practical skills, including surgical skills.

The article deals with new views of a comprehensive treatment approach of patients with acute surgical diseases, analyzed modern methods and perspective rehabilitation methodic of surgical patients during the preparing of a general practitioner-family physician at the level of underground education.

On the basis of the analysis of existing educational plans and education programs of doctors in the specialty “General Practice-Family Medicine”, the evaluation of acquired theoretical knowledge, special practical skills and the recommendations on the introduction of innovative and integral methods of teaching the basics were presented.

The article reveals aspects of providing specialized gastroenterological medical care to the population of Ukraine, which today has a significant medical and social importance. Over the last 5 years, the incidence of digestive system and mortality due to diseases has increased.

The study of manifestation, variants of clinical course, diagnostic tactics, diagnosis are extremely relevant at the level of undergraduate education. Knowledge of major diagnostic and tactical errors in acute surgical diseases of the stomach and duodenum is mandatory. Future general practitioners-family doctors need to know the basic clinical signs of acute surgical diseases of the hepatobiliary system and pancreas, improve the skills of taking the patient's anamnesis (complaints, anamnesis of the disease, history of life, determination of risk factors), need to be able to make an optimal examination plan to confirm the diagnosis, establish a diagnosis, as well as to learn the algorithm of medical history records and be able to determine the period of disability of patients after surgery.

During the stages of the educational process for better study effectiveness interactive, innovative methods, various approaches to diagnosis and treatment. Emergency care and rehabilitation of patients are ought to be used; solving problem situations tasks implement more effective training in surgery for the practical activity of a physician in the specialty "General Practice-Family medicine".

Keywords: acute surgical diseases, interactive, innovative teaching methods, general practice-family medicine.

Умовою формування професіоналізму лікаря загальної практики-сімейного лікаря є набуття широкого спектра знань. Сучасна соціально-економічна ситуація, з одного боку, вимагає підготовки спеціалістів з високим професійним рівнем володіння вміннями та практичними навичками, а з іншого – ставить перед молодим спеціалістом завдання виживання в умовах жорсткої конкуренції. Одним із напрямів для створення комфортних умов навчального процесу є використання інноваційних технологій і насамперед інтерактивних методів навчання.

Важливим розділом у підготовці лікаря загальної практики-сімейного лікаря є хірургія. Згідно із статистичними даними, у структурі захворювань на амбулаторному прийомі в сімейного лікаря хірургічна патологія діагностується майже у 30 % пацієнтів. Більшість гострих хірургічних захворювань – це невідкладні стани, які є загрозливими для життя і потребують вирішення питань не тільки своєчасної діагностики, а й адекватної невідкладної лікарської допомоги та організаційних заходів. Матеріал з хірургії, яким має оволодіти лікар загальної практики-сімейний лікар, значний, а це спонукає до впровадження інноваційних та інтегральних педагогічних методів, що оптимізують можливості набуття знань і формування спеціальних практичних навичок та вмінь [1–3].

Доцільність впровадження інноваційних технологій та інтерактивних методів навчання хірургічних дисциплін на додипломному рівні зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина» не викликає сумніву.

На основі аналізу діючих навчальних планів і програм освіти лікарів з фаху «Загальна практика-сімейна медицина» та оцінки навчальної ефективності набутих теоретичних знань, спеціальних практичних навичок та умінь, отриманої за результатами випускного іспиту та врахуванням відсотка набраних правильних відповідей під час проходження тесту з хірургії через ліцензійний тестовий іспит «КРОК 2» до та після впровадження інноваційно-інтегральних методик навчання отримано велику кількість матеріалів, на підставі яких можна говорити про певні сформовані висновки [4–7].

Для удосконалення знань з хірургії навчальним планом передбачено певну кількість годин, зокрема вони включають консультативну роботу, семінарську частину заняття та години, які відводять на практичну частину занять. Згідно з програмою студент повинен засвоїти: обґрунтування плану обстеження пацієнта, показань до операції та проведення адекватної передопераційної підготовки, операційного лікування, застосування методів знеболення, спостереження за хворими в після-

операційному періоді, первинну хірургічну обробку ран, дренування абсцесів, флегмон, парапроктитів, панарициїв, карбункулів, фурункулів, пункцію плевральної та черевної порожнини, веносекцію, пункцію і катетеризацію підключичної вени, блокади (вагосимпатична, паранефральна, міжреберних нервів), накладання пов'язок при різних травмах та пошкодженнях.

Виходячи з цього, навчання студентів зі спеціальності «Загальна практика-сімейна медицина» основ хірургії потребує впровадження інноваційних, інтегральних педагогічних методів, що оптимізують можливості засвоєння знань і формування практичних навичок та вмінь. Під час проведення навчального процесу значну увагу слід приділяти:

- клініці і діагностиці хірургічної патології органів черевної порожнини, ушкоджень черевної порожнини, захворюванням та ушкодженням магістральних судин, гнійним захворюванням шкіри та підшкірної клітковини;
- семіотиці гострої та хронічної проктологічної патології;
- реабілітації пацієнтів у післягоспітальний період.

Теоретична підготовка майбутніх лікарів здійснюється під час семінарів та самостійної роботи з вивчення окремих тем. При проведенні занять нами широко застосовуються методи «інформаційного повідомлення»: аудіовізуальні презентації, відеофільми, графіки, інтегральні схеми патогенезу, відео- та мультимедійні презентації з демонстрацією дослідження хірургічного статусу та методики визначення патогномонічних симптомів у хворих з різною хірургічною патологією. Певну частку ілюстраційного матеріалу присвячено питанням антисептики і асептики, наданню першої допомоги при пораненнях, виконання елементів і етапів первинної хірургічної обробки рани з накладанням швів.

Засвоєння теоретичного матеріалу на семінарах та практичних заняттях проводиться також із залученням інтерактивних методик: імітаційних ділових ігор, різних видів дискусій, семінарів-тренінгів, а за допомогою активного проблемно-ситуаційного аналізу – вирішення конкретних завдань-ситуацій. Не менш важливим на початку заняття є вирішення тестових завдань кожним студентом по буклету ліцензійного іспиту «КРОК 2» за попередні роки. Крім цього, тему засвоюємо шляхом дискусії і відповідей на окремі запитання, що представлені в методичних вказівках. Усі розділи з хірургії є важливими, але ознайомлення, засвоєння та оволодіння практичними навичками і хірургічним інструментом є особливим етапом у підготовці лікаря загальної практики-сімейного лікаря.

На додипломному етапі навчання, на нашу думку, сімейні лікарі мають надавати хірургічну допомогу в межах першої лікарської. Тому вони мають опанувати діагностику хірургічної патології з оволодінням техніки визначення основних патогномонічних хірургічних симптомів, хірургічну обробку ран з накладанням швів, зняття їх, зупинку кровотечі, профілактику і боротьбу із шоком, транспортну іммобілізацію, накладання пов'язок, догляд за дефектами шкіри, розкриття простих поверхневих гнійників, методику обстеження грудних залоз і прямої кишки, догляду та санації шкіри при тимчасових і постійних кишкових стомах. З цією метою засвоєння теми аналізуємо розв'язанням тестових задач, що дає можливість швидко встановити базисний рівень знань та з'ясувати основні слабкі місця, що вимагають корекції в ході теоретичного розбору теми.

Найважливішим етапом засвоєння практичних вмінь і мануальних прийомів є навчання в операційних та перев'язочних поліклініки чи травмпункту. Введення сучасних інтегральних методів навчання на кафедрі з хірургічних тем у сімейній медицині для студентів зі спеціальності «Загальна практика–сімейна медицина» на додипломному рівні значно покращило засвоєння спеціальних навичок і вмінь та оволодіння теоретичними і практичними знаннями з діагностики, лікування, профілактики та надання адекватної допомоги при хірургічній патології. Ефективність цих заходів відмічена при проведених випускного іспиту. Так, значно збільшився відсоток «відмінних» відповідей з питань хірургічної патології, покращилась техніка правильного виконання студентами спеціальних прийомів обстеження хірургічних хворих. Більшість студентів правильно визначали тактику ведення хірургічних хворих на амбулаторному етапі, а також показання скерування їх до спеціаліста [8–10].

Наприклад, **варіант проведення заняття** на тему «Принципи ведення пацієнтів з абдомінальним болем на етапі первинної медичної допомоги. Гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини в практиці лікаря загальної практики: діагностика, диференціальна діагностика, визначення маршруту пацієнта та менеджмент на ранніх стадіях».

Мета заняття: вивчити клінічну маніфестацію, варіанти клінічного перебігу, діагностичну тактику, провести диференційний діагноз. Знати основні діагностичні і тактичні помилки при гострих хірургічних захворюваннях шлунка, дванадцятипалої кишки. Вивчити основні клінічні ознаки гострих хірургічних захворювань гепатобіліарної системи та підшлункової залози. Удосконалити навички опитування пацієнта (збір скарг, анамнез хвороби, анамнез життя, з акцентом на фактори ризику), вміти провести об'єктивне дослідження, диференційний діагноз, визначити оптимальний план обстеження для підтвердження діагнозу. Засвоїти алгоритм заповнення медичної документації і вміти визначати термін непрацездатності хворих після оперативних втручань.

Основні питання, що розглядаються на занятті:

1. Загальні принципи організації лікувально-діагностичної допомоги на догоспітальному етапі при го-

стрих запальних захворюваннях органів черевної порожнини [11–14].

А. Хворого з підозрою на запальне захворювання органів черевної порожнини необхідно доставити до хірургічного стаціонару машиною невідкладної допомоги або, за наявності болю в животі, хворий може звернутися по допомогу самостійно.

Б. При підозрі на гостре хірургічне захворювання органів черевної порожнини категорично протипоказано:

- а) використання аналгетичних засобів;
- б) використання місцевих та загальних теплових процедур;
- в) промивання шлунка;
- г) використання проносних засобів, клізм.

В. При категоричній відмові хворого від хірургічного огляду та госпіталізації, він та його родина повинні бути попереджені про можливість виникнення негативних наслідків із відповідним нотуванням у медичній карті, підписаній хворим.

Н.В.! У випадку самовільного залишення хворим приймального або хірургічного відділення до встановлення діагнозу або виконання операції, необхідно сповістити про це поліклініку за місцем проживання для активного відвідування хворого хірургом поліклініки вдома.

Г. При гострому апендициті:

- основний симптом гострого апендициту – біль у правій здухвинній ділянці;
- наявність болю в животі завжди повинна викликати підозру на гострий апендицит;
- підозра на гострий апендицит зумовлює необхідність огляду хірургом та лабораторного дослідження.

Д. При гострому холециститі:

- гостре виникнення болю у верхньому правому квадранті живота після погрішності у харчуванні, особливо у людей з жовчнокам'яною хворобою, хронічним холециститом викликає підозру на гострий холецистит;
- встановлений діагноз або підозра на гострий холецистит вимагає перебування хворого в хірургічному стаціонарі;
- можливе призначення спазмолітиків та місцево – холоду.

Е. При гострому панкреатиті:

- наявність болю, який локалізується над пупком і виникає після погрішності у харчуванні, вживанні алкоголю, нудота, нестримне блювання;
- наявність гострого панкреатиту потребує стаціонарного лікування, в залежності від проявів захворювання – в хірургічному відділенні або у відділенні інтенсивної терапії;
- на догоспітальному етапі можливе призначення спазмолітиків та місцево – холоду.

2. Клініка і діагностика виразкової хвороби, ускладненої перфорацією та кровотечею, принципи ведення пацієнтів на етапі первинної медичної допомоги.

Діагноз «пептична виразка шлунка/дванадцятипалої кишки» встановлюють за наявності виразкового дефекту слизової оболонки шлунка чи дванадцятипалої кишки під час проведення ендоскопічного обсте-

ження. Виразка є ураженням епітелію, що поширюється у м'язову пластинку слизової оболонки. Пептична виразка може призвести до розвитку низки ускладнень, зокрема ургентних, наприклад гострих шлунково-кишкових кровотеч або перфорацій.

Лікарі загальної практики–сімейні лікарі та дільничні терапевти відіграють важливу роль в організації профілактичних заходів, своєчасного виявлення, лікування у разі неускладненої пептичної виразки.

Критерії та особливості діагностики пептичної виразки

Діагностичні заходи спрямовуються на встановлення наявності пептичної виразки, диференційної діагностики щодо інших чинників абдомінального болю.

Збір анамнезу та оцінка:

- Наявність типових симптомів пептичної виразки.
- Наявність симптомів, що свідчать про можливість розвитку ускладнень пептичної виразки.
- Наявність симптомів інших органічних (гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба – ГЕРХ, рак шлунка) та функціональних уражень верхніх відділів травного тракту (функціональна диспепсія, диспепсія, індукована застосуванням лікарських засобів, функціональне блювання тощо).

Для встановлення діагнозу пептичної виразки враховують такі клінічні ознаки:

1. Абдомінальний біль в епігастрії, пілородуоденальній ділянці, зазвичай нападopodobний, різучий, пекучий, рідше – ниючий, який має чіткий зв'язок із прийомом їжі, виникає або підсилюється натще, через 2–3 год після прийому їжі, зменшується після її прийому; більше половини хворих скаржаться на нічний біль.
2. Диспептичний синдром включає печію, відрижку кислим, нудоту, іноді блювання, що приносить полегшення.

Симптоми, що свідчать про можливість ускладнень пептичної виразки:

- гематемезис – блювота у вигляді «кавової гущі»;
- дьогтьоподібні випорожнення чорного кольору;
- виникнення гострого «кинжалного» болю в епігастральній ділянці, що супроводжується розвитком колаптоїдного стану;
- поява стійкого болю, що втратив попередній зв'язок із прийомом їжі, супроводжується підвищенням температури тіла, підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Лабораторні методи обстеження:

- загальний аналіз крові (за показаннями);
- аналіз калу на приховану кров (при підозрі на шлунково-кишкову кровотечу).

Інструментальні методи дослідження:

- ЕГДС;
- рентгеноскопія шлунка (за неможливості проведення ЕГДС).

Консультації спеціалістів:

- Гастроентеролога – при пептичній виразці шлунка, при рецидивному та ускладненому перебігу пептичної виразки, невдалій ерадикації інфекції *H. pylori*.

- Хірурга – за наявності ознак ускладнень пептичної виразки: шлунково-кишкової кровотечі, стенозу ворота, пенетрації, перфорації.

- Онколога – при виявленні ознак злоякісної виразки шлунка.

Основний критерій діагностики – ендоскопічно підтверджений виразковий дефект у дванадцятипалій кишці або шлунку. Доброякісність шлункової виразки обов'язково має бути підтверджена при морфологічному дослідженні множинних біоптатів (один біоптат береться з антрального відділу шлунка для проведення швидкого уреазного тесту на наявність інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ще два біоптати беруть з антрального відділу і тіла шлунка для морфологічного дослідження: гістологічної діагностики інфекції *H. pylori*, атрофії, дисплазії чи неоплазії).

Проведення ЕГДС необхідне для верифікації діагнозу, а також для контролю за лікуванням пацієнтів із пептичною виразкою шлунка.

Для діагностики інфекції *H. Pylori* насамперед підходять прямі методи, які виявляють бактерію (гістологія, мікробіологічний метод розведення), репрезентативний антиген (антиген-тест випорожнення) або специфічний продукт обміну речовин (аміак при проведенні швидкого уреазного тесту, двоокис вуглецю при дихальному тесті на сечовину).

Диференційна діагностика

Рак шлунка. Верифікація діагнозу онкологічного процесу шлунка здійснюється за допомогою ідентифікації «малих ознак» – немотивована прогресуюча втрата маси тіла, немотивована анемія, симптоми диспепсії, які вперше виникли у віці старше 45 років. На користь злоякісного новоутворення свідчать великі розміри виразок (особливо в осіб молодого віку), локалізація виразкового дефекту на великій кривизні шлунка, нерівність і бугристість контурів, інфільтрація слизової оболонки навколо виразки, ригідність стінки в ділянці виразки, підвищення ШОЕ. Множинна, виконана не менше ніж із 5 ділянок країв і дна виразкового дефекту біопсія, сприяє встановленню правильного діагнозу, при щонайменших сумнівах необхідна повторна біопсія.

Гастродуоденальні виразки у хворих на гіперпаратиреоз відрізняються від пептичної виразки наявністю ознак підвищеної функції паращитоподібних залоз (м'язова слабкість, біль у кістках, спрага, поліурія). Діагноз підтверджується за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД) щитоподібної та паращитоподібної залоз, дослідження рівня іонізованого кальцію, фосфору і паратгормону у крові.

Функціональна диспепсія, ГЕРХ – підтверджується ендоскопічно.

Гіпергастринемія (синдром Золлінгера–Еллісона) характеризується тріадою симптомів: стійко рецидивуючі постбульбарні виразки дванадцятипалої кишки, виражена шлункова базальна гіперсекреція, аденома підшлункової залози, яка походить із G-клітин, що продукують гастрин. Підтверджують діагноз провокаційні проби з глюкагоном, УЗД та комп'ютерна томографія підшлункової залози.

Лікування

Призначити режим харчування, праці та відпочинку, відмову від вживання алкоголю та тютюну

Метод лікування, спосіб прийому та дозування лікарських засобів, включаючи інгібітори протонної помпи (ІПП), визначаються перебігом захворювання та індивідуальною відповіддю пацієнта, наявністю інфекції *H. pylori*.

Антихелікобактерну терапію у разі виразки шлунка призначають лише після отримання результатів морфологічного дослідження біоптатів із краю виразкового дефекту, що свідчать про доброякісний характер виразки.

За необхідності призначають симптоматичне лікування.

Факторами, що піддаються впливу, для ефективності терапії *H. Pylori* є прихильність до лікування, тютюнопаління і ступінь пригнічення кислотності.

На початковому етапі лікування інфекції *H. pylori* проводять щонайменше тижневу потрійну терапію, що включає ІПП, кларитроміцин та метронідазол або амоксицилін. Подовження схем ерадикаційної терапії до 10–14 днів, застосування послідовної схеми призводить до вірогідно більшої частки успішної ерадикації.

За наявності інфекції *H. pylori* підвищується ризик розвитку ускладнених та неускладнених пептичних виразок. Антихелікобактерна терапія знижує цей ризик та особливо показана пацієнтам з анамнезом виразки. Сама по собі ерадикаційна терапія недостатня для профілактики рецидивів гострих шлунково-кишкових кровотеч.

Якщо лікування починається із застосуванням нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів (НПЗ), необхідно здійснювати поєднаний прийом ІПП за наявності хоча б одного фактора А. Доцільне призначення пробіотиків у період антихелікобактерної терапії протягом 14 днів, оскільки вони підвищують ефективність ерадикації та запобігають розвитку дисбіотичних порушень кишечника.

До отримання результатів біопсії для полегшення симптомів пептичної виразки за необхідності можуть бути призначені антагоністи H_2 -рецепторів, антациди, альгірати, спазмолітичні засоби.

Обов'язкові дії лікаря під час ведення хворих з ускладненою пептичною виразкою

1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о).
2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на оброблення персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).
3. Направити на діагностику ефективності ерадикації *H. pylori*-інфекції через 4 тиж після закінчення ерадикаційної терапії.
4. Направити на ЕГДС для контролю за загоєнням виразки шлунка через 6 міс.
5. Надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень, повної відмови від вживання алкоголю та тютюну.
6. Надавати роз'яснення щодо необхідності суворого дотримання правил застосування НПЗ для пацієнтів, яким вони призначені (після прийому

їжі, у зазначених лікарем дозах), та запобігання безконтрольному застосуванню НПЗ.

7. Проводити 1 раз на рік диспансеризацію пацієнта, яка включає збір анамнезу, фізикальне обстеження з метою виявлення тривожних симптомів, оцінки обтяжувальних факторів та, за необхідності, проведення додаткового обстеження та направлення до гастроентеролога.

Клініка і діагностика гострого панкреатиту, принципи ведення пацієнтів на етапі первинної медичної допомоги

Гострий панкреатит (ГП) – це асептичне запалення підшлункової залози демаркаційного характеру, в основі якого лежать процеси некробіозу панкреоцитів і ферментної автоагресії з подальшим розвитком некрозу, дегенерації залози і приєднанням вторинної інфекції, це супроводжується погіршенням прохідності шлункових соків в дванадцятипалу кишку. У результаті всі ферменти активуються в самій підшлунковій залозі та руйнують її. ГП може призвести до незворотних змін в самому органі та пошкодження інших систем організму. Існує велика вірогідність летального результату [15–18].

Визначено дві різні фази ГП:

- початкова (протягом 1 тиж) – характеризується синдромом системної запальної реакції і/або органічною недостатністю;
- пізня (> 1 тиж) – характеризується місцевими ускладненнями.

Місцеві ускладнення визначають як перипанкреатичні скупчення рідини, панкреатичний і перипанкреатичний некроз (асептичний або інфікований), псевдокісти і відмежований некроз (асептичний або інфікований). Ізольовані вогнища екстрапанкреатичного некрозу також входять у поняття некротичного панкреатиту. Водночас стійка органа недостатність, інфікований некроз та смерть трапляються частіше ніж у разі інтерстиціального панкреатиту.

Критерії та особливості діагностики ГП

Діагноз ГП найчастіше встановлюють за наявності двох із трьох критеріїв:

- біль у животі, характерний ГП;
- характерно ниючий, постійний і стійкий;
- зазвичай раптово починається і поступово наростає, поки не досягне максимуму;
- найчастіше біль відчувається у верхній частині живота, що може віддавати в спину;
- нудота та блювання, іноді з анорексією;
- пронос;
- активність сироваткової амілази і/або ліпази більш ніж у три рази вища за верхню межу норми;
- характерні результати досліджень з візуалізації органів черевної порожнини (сильна рекомендація, середня якість доказів).

Можуть бути відзначені наступні симптоми, що варіюються від тяжкості захворювання:

- лихоманка (76 %), тахікардія (65 %); гіпотонія;
- клініка «гострого живота», напруга м'язів передньої черевної стінки (68 %), здуття (65 %), зменшені або відсутні кишкові шуми;

- жовтяниця (28 %);
- задишка (10 %), тахіпное;
- базиллярні хрипи, особливо в лівій легені;
- у важких випадках гемодинамічна нестабільність (10 %);
- гематемезис (блювання із кров'ю), мелена (кров у калі) (5 %);
- блідість шкірних покривів, пітливість.

Найбільш характерні симптоми ГП:

1. Симптом Керте – біль та резистентність передньої черевної стінки в епігастральній та лівій підреберній ділянці.
2. Симптом Чухрієнко – виникнення болю у верхній половині живота при поштовхоподібних рухах черевної стінки знизу доверху, спереду назад рукою лікаря, яка поставлена поперек живота, зліва та нижче пупка.
3. Симптом Воскресенського – відсутність пульсації черевної частини аорти в епігастральній ділянці.
4. Симптом Мейо-Робсона – болючість у лівому реберно-хребтовому куту при пальпації. Симптоми, які пов'язані зі зміною забарвлення окремих ділянок тіла.
5. Симптом Лагерлефа – ціаноз обличчя та кінцівок.
6. Симптом Мондора – фіолетові плями на обличчі та тулубі.
7. Симптом Холстеда – ціаноз шкіри живота.
8. Симптом Грея Тернера – ціаноз бокових стінок живота.
9. Симптом Кюллена – жовтувато-ціанотичне забарвлення шкіри пупка.

З практичної точки зору діагностична програма лікаря на догоспітальному етапі і тактичні заходи будуть визначатись клінічною семіотикою, яка залежить від ступеня важкості перебігу ГП.

Так, клінічними ознаками *легкого ступеня* ГП є: задовільний стан, помірний біль, нудота, артеріальний тиск нормальний або помірно підвищений, пульс 80–90 ударів на хвилину, температура тіла нормальна або субфебрильна (37,4–37,6 °С). Живіт м'який, болючий в проекції підшлункової залози, від'ємний симптом Керте та Мейо-Робсона, позитивний симптом Чухрієнко, симптоми подразнення очеревини відсутні. Шкірні симптоми ГП негативні. Легкому ступеню захворювання відповідає набрякова форма ГП.

Клінічними ознаками ГП *середньої важкості* є: стан хворого середньої важкості, біль інтенсивного характеру, багаторазове блювання, бліді шкірні покриви, артеріальний тиск 100/60–90/50 мм рт.ст., пульс 90–120 ударів на хвилину, температура підвищена до 38–38,5 °С. Язик сухий. Живіт здутий, різко болючий при пальпації в ділянці проекції підшлункової залози, перистальтика відсутня, виражена резистентність м'язів передньої черевної стінки в епігастральній ділянці, позитивний симптом Керте, Чухрієнко, Мейо-Робсона, симптом подразнення очеревини в епігастральній ділянці, а також можуть бути позитивними «шкірні» симптоми.

Клінічними ознаками *важкого ступеня* ГП є: важкий або край важкий стан хворого, біль надзвичайно інтенсивний, блювання, яке не приносить полегшен-

ня, в деяких випадках – блювання з домішкою крові, шкірні покриви з ціанотичним забарвленням, артеріальний тиск нижче 90/50 мм рт.ст., пульс до 120 ударів на хвилину та більше. Дихання часте, поверхневе. Аускультативно – в легенях множинні вологі хрипи. Язик сухий. Живіт різко здутий, визначається болючість по всьому животу, виражені симптоми подразнення очеревини. Перистальтика не вислуховується, ознаки динамічної кишкової непрохідності. Середній та важкий ступінь ГП клінічно відповідають панкреонекрозу.

Вкрай важкий ступень (блискавична форма) ГП – симптоматика аналогічна важкому ступеню, однак симптоми носять різко виражений наростаючий характер. Блискавичний перебіг, який приводить до летального наслідку, зумовлений тотальним панкреонекрозом.

Анамнестично: недавні оперативні або інші інвазивні процедури; сімейна гіпертригліцеридемія; часті жовчні кольки і зловживання алкоголем (основні причини гострого панкреатиту).

Дані фізикального обстеження свідчать про важкий панкреонекроз: симптом Каллена (легке посиніння шкіри навколо пупка в результаті гемоперитонеуму); симптом «Грея-Тернера» (червонувато-коричневі плями на бічних поверхнях живота в результаті заочеревинного крововиливу).

Лабораторні методи дослідження

- Амілаза і ліпаза сироватки крові
- Трансамінази крові
- Азот сечовини крові, креатинін і електроліти
- Рівень глюкози в крові
- Холестерин сироватки і тригліцериди
- Загальний аналіз крові з формулою
- С-реактивний білок
- Лактат дегідрогеназа
- Імуноглобулін G4 (IgG4).

Інструментальні методи дослідження

- Контрастну комп'ютерну томографію (КТ) і/або магнітно-резонансну томографію підшлункової залози слід «зарезервувати» для пацієнтів із незрозумілим діагнозом або для тих, у яких не вдається досягти клінічного поліпшення протягом 48–72 год після госпіталізації.
- Трансабдоминальне УЗД слід проводити всім пацієнтам із ГП.
- У пацієнтів віком старше 40 років як можливу причину ГП слід розглядати пухлину підшлункової залози.
- Застосування генетичного тестування можна розглянути для молодих пацієнтів (< 30 років), якщо причина не є очевидною і наявний сімейний анамнез захворювань підшлункової залози.

Диференційна діагностика проводиться з:

- перфоративною виразкою
- гострим холециститом
- загостренням виразкової хвороби
- інфарктом міокарда
- гострою кишковою непрохідністю
- гострим апендицитом
- нирковою колькою.

Клінічні прояви, пов'язані з тяжким перебігом ГП, що застосовуються для початкової оцінки ризику*

Вік	> 50 років
Ожиріння	(ІМТ > 30 кг/м ²)
Змінений ментальний статус	
Супутнє захворювання	
Синдром системної запальної реакції (наявність > 2 критеріїв)	
Частота серцевих скорочень	> 90 уд./хв
Частота дихальних рухів	> 20/хв або артеріальний тиск CO ₂ < 32 мм рт.ст.
Температура тіла	> 38 або < 36 °C
Лабораторні показники	
Кількість лейкоцитів	> 12 000 або < 4000 на мм ³ або > 10 % незрілих нейтрофілів (паличкоядерних)
Азот сечовини крові	> 20 мг/дл
Збільшення гематокриту	
Підвищений вміст креатиніну	
Рентгенографічні дані	
Випіт у плевральній порожнині	
Легеневі інфільтрати	
Множинні або поширені екстрапанкреатичні скупчення рідини	

Лікування ГП

Принципи:

1. Лікування хворих на ГП починають невідкладно у стаціонарі.

2. Надходження такого пацієнта у відділення невідкладної хірургії і проведення обстеження не повинно переривати лікування, обсяг якого визначає хірург за клінічними ознаками.

3. Хворі з вираженою ендogenous інтоксикацією направляються безпосередньо у відділення інтенсивної терапії, а лікування проводиться обов'язково з активною участю анестезіолога-реаніматолога.

4. Хворі з набряковим гострим панкреатитом лікуються тільки консервативно (за винятком біліарного панкреатиту, за якого виконується оперативне втручання на жовчних шляхах без будь-яких маніпуляцій на залозі).

Основними напрямками консервативної терапії є боротьба з больовим синдромом, пригнічення секреції підшлункової залози, зменшення цитотоксичного впливу запальних цитокінів, вільних радикалів, активованих ферментів, попередження вторинного інфікування і розвитку системних ускладнень.

Пригнічення секреції: голодування, постійне відсмоктування шлункового соку через назогастральний зонд, для пригнічення зовнішньої секреторної функції підшлункової залози використовують різні медикаментозні засоби (сандостатин). Уведення кальцитоніну дозволяє зменшити дозу анальгетиків та нормалізувати рівень сироваткової амілази. 5-лей-енкефалін (даларгін). H₂-блокатори й антациди показані у випадках небезпеки розвитку гострих стресових виразок.

Інгібіція ферментів. Апротинін (контрикал) слід застосовувати у високих добових дозах – до 1 млн одиниць калікреїнової інактивації і вище. Введення інгібіторів протеаз у малих дозах та в пізніші стадії захворювання не впливає на перебіг запального процесу в підшлунковій залозі. З метою пригнічення синтезу панкреатичних ферментів у лікуванні використовуються цитостатики та антиметаболіти: 5-фторурацил, фторафур, рибонуклеаза тощо.

Зменшення токсичного впливу запальних цитокінів, вільних кисневих радикалів. Для зменшення токсичної дії цитокінів застосовують пентоксифілін, який пригнічує синтез інтерлейкіну-1 та фактор некрозу пухлин. Простагландин E1 інгібує активацію нейтрофільних гранулоцитів і синтез супероксиданіону, який знижує агрегацію тромбоцитів. Він також чітко підвищує серцевий викид, має судинорозширювальну дію. Буфломедил покращує мікроциркуляцію, редукує супероксиданіон, зменшує з'єднання лейкоцитів з ендотеліальними клітинами, значно зменшує зону некрозу.

Боротьба з болем. Трамал, трамадол, морадол, стадол. Використання високих доз наркотичних анальгетиків приводить до пригнічення моторики кишківника, підтримуючи динамічну кишкову непрохідність, що призводить до транслокації бактерій і вторинного інфікування вогнищ некрозів. Ефективнішою і доцільнішою в таких випадках є перидуральна анестезія.

Інфузійна терапія. Перевагу слід надавати колоїдним розчинам над ізотонічними розчинами кристаллоїдів. Колоїдні розчини покращують і підтримують гемодинаміку, транспорт кисню, тоді як кристаллоїди спричиняють набряк тканин. Синтетичні колоїди ефективніші за альбумін.

Також слід зазначити лікування поліорганної недостатності, хірургічне лікування та експертизу непрацездатності.

У такому самому форматі розглядаємо інші захворювання відповідно до теми заняття: гострий холецистит, гострий апендицит, гостра кишкова непрохідність, гострий перитоніт [19–22].

Зразки тестових завдань.

1. Хвора 70 років доставлена в хірургічне відділення зі скаргами на біль у животі, блювання, підвищення температури тіла. Хворіє третю добу. Об'єктивно: важкий загальний стан, шкіра і слизові оболонки жовті, пульс 100 уд./хв, живіт не бере участі в диханні, при пальпації напружений і болочий по проекції усіх відділів, але більш

всього в правому підребер'ї, симптом Щоткіна–Блюмберга позитивний на всьому протязі. На УЗД – збільшений жовчний міхур з конкрементами, діагноз деструктивний холецистит, перитоніт. Лікувальна тактика?

A. *Лапаротомія з видаленням жовчного міхура і дренажуванням черевної порожнини

B. Лапароскопічна холецистектомія

C. Ендоскопічна папілосфінктеротомія

D. Лапароцентез

E. Консервативне лікування.

2. Хвора, 58 років скаржиться на відчуття важкості та помірний біль у правому підребер'ї, нудоту, загальну слабкість. Шкірні покриви жовтого кольору. PS – 88 за 1 хв. АТ – 120/70 мм рт.ст. Живіт рівномірно бере участь в акті дихання, незначно болючий у правому підребер'ї. УЗД – конкременти в жовчному міхурі, розширення холедоху до 18 мм. Загальний білірубін 86 ммоль/л, за рахунок прямого. Збільшена лужна фосфатаза. Кал ахолічний. Якому захворюванню відповідають клінічні симптоми? Ваш діагноз?

A. *ЖКХ. Обтураційна жовтяниця

B. Гострий калькульозний холецистит

C. Пухлина головки підшлункової залози

D. Гострий гепатит

E. Гострий індуративний панкреатит.

3. Пацієнт хворіє захворів 12 годин тому. Захворювання почалося з гострого болю в животі, нудота. Біль нападодібний, інтенсивний, неодноразове блювання їжею, потім кишковим вмістом. У минулому переніс апендектомію. Хворий неспокійний, стогне від болю в животі. Живіт роздутий, напружений, хворобливий. Перистальтика окремими хвилями, симптоми роздратування очеревини слабо позитивні. Сечовипускання в нормі, випорожнень не було протягом доби, гази не відходять. Ваш попередній діагноз?

A. *Гостра кишкова непрохідність

B. Гострий холецистит

C. Гострий панкреатит

D. Защемлена грижа

E. Перфоративна гастроудоденальна виразка.

5. Хвора 50 років, скаржиться на сильний переймоподібний біль у верхній половині живота, багаторазове блювання. Хворіє протягом доби, захворювання пов'язує із вживанням жирної їжі. В анамнезі – холецистектомія з лапаротомного доступу. Об'єктивно:

язик з білим нальотом, сухий. Живіт здутий, при пальпації м'який, болючий навколо пупка. При аускультативі вислуховується посилена перистальтика. При рентгенологічному дослідженні органів черевної порожнини виявлено роздуті петлі тонкої кишки, окремі чаші Клойбера. Який найбільш імовірний діагноз?

A. *Гостра спайкова кишкова непрохідність

B. Апендикулярний інфільтрат

C. Леоцекальна інвагінація

D. Рак сигмоподібної кишки

E. Шлунково-кишкова кровотеча.

6. Пацієнт віком 40 років, хворіє багато років виразковою хворобою 12-палої кишки. Два дні назад біль у животі зменшився, але появилася слабкість, головокружіння. Запаморочення. Блідий. В епігастральній дільниці пальпація неболюча. Яке ускладнення наявне у хворого?

A. *Кровотеча з виразки

B. Стеноз пілоруса

C. Малігнізація виразки

D. Перфорація виразки

E. Пенетрація виразки.

8. Хворий віком 70 років, скаржиться на сильний біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання. В анамнезі лікувався нестероїдними протизапальними препаратами. Біль з'явився раптово, 2 год тому. Живіт при пальпації напружений, болючий у правій половині, більше в епігастрії. Печінкова тупість відсутня. Сформулюйте попередній діагноз.

A. *Перфоративна виразка

B. Загострення виразкової хвороби

C. Гострий панкреатит

D. Гострий перфоративний холецистит

E. Гострий перфоративний апендицит.

Інтерактивні, інноваційні методи підвищують ефективність та результативність навчання при їхньому застосуванні на етапах навчального процесу, а різні підходи до діагностики та лікування, а також проведення невідкладної допомоги та реабілітації хворих, вирішення проблемних ситуацій реалізують більш ефективну підготовку з хірургії до практичної діяльності лікаря зі спеціальності «Загальна практика–сімейна медицина» [23–26].

Відомості про авторів

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

Мігенько Богдан Орестович – канд. мед. наук, доцент, кафедра терапії та 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

Information about the authors

Babinets Lilya S. – MD, PhD, DSc, 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

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

ПОСИЛАННЯ

1. Babinets LS, editor. Current aspects of higher medical education in the specialty «General practice - family medicine». Educational and methodological manual. Ternopil: Osadtsa SE; 2022. 608 p.
2. Babinets LS, Zhdan VM, Mykhaylovska NS. Primary medical care: manual: in 2 vols. General provisions, internal diseases in general medical practice. T.1. Lviv: Magnolia 2006; 2019. 580 p.
3. Hyrina OM, Pasiyeshvili LM, Barna OM, Svintsitskiyetal AS. Family Medicine: in 3 books: textbook. Book 2. Symptoms and syndromes in clinical course of internal diseases. Kyiv: AUS Medicine Publishing; 2018. 376 p.
4. Babinets LS, Kytsai KY, Kotsaba YY, Halabitska IM, Melnyk NA, Semenova IV, et al. Improvement of the complex medical treatment for the patients with chronic biliary pancreatitis. Wlad Lek. 2017;70(2):213-6.
5. Babinets AS, Kastnerova M, Kornatovska Z, Andriyuk L, Kotsaba JY, Kytsay 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.
6. 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. Wlad Lek. 2018;71(2 pt 1):337-40.
7. 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.
8. 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.
9. Dominguez-Munoz JE, editor. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. Oxford: A Blackwell Publ. Co.; 2005. 535 p.
10. Gubergrits NB, Babinets LS, Halabitska IM. Effectiveness of the vitamin drug Doctovit 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.
11. 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.
12. Pezzilli R. Pain in chronic pancreatitis: from the bench to the bedside. JOP. 2012;13(2):245-6.
13. Vardanyan M, Rilo HL. Pathogenesis of chronic pancreatitis-induced pain. Dis-cov Med. 2010;9(47):304-10.
14. 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
15. Whitcomb DC. Primer on Precision Medicine for Complex Chronic Disorders. Clin Transl Gastroenterol. 2019;10(7):e00067. doi: 10.14309/ctg.000000000000067.
16. 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.
17. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition (Vol.1 & Vol.2). New York: McGraw-Hill Education; 2018. 4048 p.
18. 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. Gastroenterol. 2018;154(4):1096-101. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.
19. 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.
20. 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.
21. Wyckoff MH, Weiner GM, On behalf of the Neonatal Life Support Collaborators. 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Pediatrics. 2021;147(1):e2020038505C. doi: 10.1542/peds.2020-038505C.
22. Kaplan M, editor. USMLE Step 2 CK Lecture Notes 2018: Surgery (USMLE Prep). London: Kaplan Publishing; 2018, 256 p.
23. Information edition. Centre for Evidence-based Medicine at the University of Oxford [Internet]. Oxford. Available from: <https://www.cebm.net/>.
24. Information edition. Australian National Health and Medical Research Council [Internet]. Canberra. Available from: <https://www.health.gov.au/>.
25. Information edition. American College of Physicians (ACP) [Internet]. Available from: <https://www.acponline.org/>.
26. Pogromov AP, Pogromov VA, inventors; Pogromov AP, Pogromov VA, assignee. Means for intestinal lavage. Russian Patent No. RU2473330 C1. 2013 Jan 27.

Стаття надійшла до редакції 12.01.2023. – Дата першого рішення 18.01.2023. – Стаття подана до друку 21.02.2023

Профіль факторів ризику розвитку артеріальної гіпертензії серед пацієнтів з надмірною масою тіла

В. С. Потаскалова¹, М. М. Селюк², Я. Г. Клебан³, М. С. Савчук¹

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Українська військово-медична академія, м. Київ

³ДЗ «Дорожня клінічна лікарня № 2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця», м. Київ

Третина населення у світі має стійке підвищення артеріального тиску (АТ). За прогнозами вчених існує тенденція до збільшення частоти випадків захворювання на артеріальну гіпертензію (АГ) до 60 %. Важливим у лікуванні АГ є оптимальний контроль рівня АТ, для цього необхідно враховувати як фактори ризику розвитку захворювання, так і фактори ризику розвитку ускладнень патології.

Мета дослідження: визначення факторів ризику у пацієнтів з АГ та індексом маси тіла (ІМТ) більше 25 кг/м².

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 339 пацієнтів з АГ. У І групу було включено 299 осіб з ІМТ≥25 кг/м², до ІІ групи увійшли 40 пацієнтів з АГ та ІМТ<25 кг/м². Середній вік обстежених пацієнтів становив 49,4±10,7 року, тривалість захворювання на АГ у середньому – 7,5 року.

Усім пацієнтам було визначено антропометричні дані, добовий моніторинг АТ, морфофункціональний стан серця, біохімічні показники крові (ліпидограма, трансамінзи та білірубін, сечовина та креатинін, сечова кислота, рівень глюкози). Також визначали рівні інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну-10 та гомоцистеїну. За формулою Кокрофта–Голта проаналізували швидкість клубочкової фільтрації, провели обстеження психоемоційної сфери (опитувальник на визначення рівня тривоги, депресії, наявності алекситимії).

Результати. Аналіз показників ліпидограми встановив вищий рівень індексу атерогенності у пацієнтів із надмірною масою тіла (відповідно 3,4±1,3 проти 3,1±1,4; p<0,05). Серед пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла або ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла виявлено вірогідні відмінностей щодо частоти розвитку ускладнень перебігу АГ з боку органів-мішеней (ІІ стадія АГ у 2 рази частіше зустрічалась серед пацієнтів ІІ групи). Рівень глікемії натще в середньому був вищий у пацієнтів з надмірною масою тіла (5,5±1,8 ммоль/л проти 4,8±0,8 ммоль/л; p>0,05) і в 3 рази частіше виявляли серед пацієнтів І групи (35,6 % проти 11,5 % пацієнтів; p<0,05). Гіперурикемію зафіксовано у 48 % пацієнтів. У хворих з нормальним ІМТ рівень сечової кислоти був у межах референтних значень (p=0,015).

У 27 % пацієнтів з надмірною масою тіла фіксували підвищення рівня ІЛ-10, у 45 % хворих – ІЛ-1β, тоді як у пацієнтів з нормальним ІМТ значення не перевищували референтні (p<0,05).

У хворих на АГ спостерігали підвищений рівень тривожності, а у пацієнтів з надмірною масою тіла був ризик розвитку депресії.

Висновки. Результати дослідження продемонстрували, що існує чіткий зв'язок підвищення артеріального тиску (АТ) зі збільшенням маси тіла. У пацієнтів з АГ та високим індексом маси тіла (ІМТ) виявлено додаткові фактори ризику, які можуть обумовити високі показники АТ та потребують персоналізованого лікування.

Надмірна маса тіла обумовлює пришвидшення розвитку ураження органів-мішеней (в 1,5 рази частіше), зокрема збільшує ризик прогресування систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка та раптової зупинки серця, спричинює розвиток атеросклерозу та імунного запалення. Зафіксовано асоціацію АГ та високого ІМТ з поліморфізмом гена PPARG (33 % випадків).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, надмірна маса тіла, ожиріння, фактори ризику.

Profile of risk factors for hypertension among overweight patients

V. S. Potaskalova, M. M. Seliuk, Ya. I. Kleban, M. S. Savchuk

A third part of the world's population has a steady increased blood pressure (BP). According to scientific data, there is a tendency to increase the incidence of arterial hypertension (AH) up to 60 %. It is important in AH treatment to perform an optimal control of BP level, for this purpose it is necessary to consider both the risk factors for the disease development and the risk factors for the development of pathology complications.

The objective: to identify risk factors in patients with AH and body mass index (BMI) more than 25 kg/m².

Materials and methods. The study included 339 patients with AH. The I group involved 299 persons with BMI≥25 kg/m², and 40 patients with AH and BMI <25 kg/m² were included in the II group. The average age of the patients was 49.4±10.7 years, the average duration of the disease – 7.5 years.

Anthropometric data, daily monitoring of BP, morphological and functional state of the heart, biochemical parameters of the blood (lipidogram, transaminase and bilirubin, urea and creatinine, glucose level) were determined in all patients. The levels of interleukin-1, interleukin-10 and homocysteine were also detected. The speed of glomerular filtration was determined accord-

ing to the Cockcroft–Hault formula, a psycho-emotional examination was done (a questionnaire for determining of anxiety and depression levels, the presence of alexitimia).

Results. The analysis of the lipidogram indicators demonstrated a higher level of atherogenicity index in patients with excess body weight (respectively 3.4 ± 1.3 versus 3.1 ± 1.4 ; $p < 0.05$). Among patients with AH and overweight or obesity compared to patients with normal body weight, significant differences have been revealed about the frequency of complications of target-organs (AH stage II was 2 times more common among patients in the II group). Glycemia level on empty stomach was higher in patients with overweight (5.5 ± 1.8 mmol/l versus 4.8 ± 0.8 mmol/l; $p < 0.05$) and 3 times more common among patients in the I group (35.6 % versus 11.5 % of patients; $p < 0.05$). Hyperuricemia was found in 48 % of patients. In patients with normal BMI, the level of uric acid was within reference values ($p = 0.015$).

In 27 % of patients with overweight the increased IL-10 was determined, in 45 % – IL-1 β , while in patients with normal BMI these indicators were normal ($p < 0.05$).

Patients with AH had increased levels of anxiety, and patients with excess weight had a risk of depression.

Conclusions. The results of the study showed that there is a clear association of increased blood pressure (BP) with weight gain. Patients with AH and high body mass index (BMI) had additional risk factors that can cause high BP and require personalized treatment.

Excessive body weight causes an acceleration of the development of target organs (1.5 times more often), in particular increases the risk of progression of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle and sudden cardiac arrest, leads the development of atherosclerosis and immune inflammation. The association of AH and high BMI with PPAR γ gene (33 % of cases) was determined.

Keywords: arterial hypertension, excess body weight, obesity, risk factors.

Провідною причиною смертності та інвалідизації населення залишається артеріальна гіпертензія (АГ) [1]. Близько чверті випадків гострої серцевої недостатності пов'язано з АГ. За прогнозом експертів, до 2025 року 60 % населення будуть хворіти на АГ [2]. Більшість пацієнтів помирають від ускладнень перебігу АГ та серцевої недостатності (СН), цей ризик збільшується з віком та рівнем артеріального тиску (АТ) [3]. Крім того, додатковим фактором ризику щодо розвитку ускладнень перебігу АГ є надмірна маса тіла та ожиріння [4, 5]. Відомі фактори ризику розвитку АГ, зокрема спадковість, стать, тютюнопаління, ожиріння, високий пульсовий тиск (ПАТ), дисліпідемія, стрес, гіподинамія тощо [5–8]. Виділяють додаткові фактори ризику, наприклад гіперурикемія, супутні порушення вуглеводного обміну та захворювання нирок, щитоподібної залози тощо [9].

Мета дослідження: аналіз факторів ризику розвитку захворювання та ускладнень патології у пацієнтів з АГ та індексом маси тіла (ІМТ) більше 25 кг/м².

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 339 пацієнтів з АГ, серед яких у 299 осіб ІМТ становив ≥ 25 кг/м², а у 40 пацієнтів – ІМТ < 25 кг/м². Середній вік обстежених пацієнтів становив 49.4 ± 10.7 року та не мав вірогідної різниці у пацієнтів обох груп. Тривалість захворювання на АГ у середньому становила 7.1 ± 1.3 року у хворих I групи та 8.2 ± 1.4 року у пацієнтів II групи ($p > 0.05$).

Обстеження пацієнтів включало:

1. Визначення антропометричних даних (маса тіла, зріст, ІМТ) [10];
2. Визначення кількості пацієнтів, які курять [11].
3. Гендерний розподіл пацієнтів в обох групах [12].
4. Добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) за допомогою апарату АВМР 50 (HEASO).
5. Визначення біохімічних показників крові (ліпидограма, сечовина, креатинін, сечова кислота, загальний білірубін, АЛТ та АСТ, глюкоза натще).
6. Визначення ШКФ за формулою Кокрофта–Голта.
7. Аналіз результатів ультразвукового дослідження міокарда (ЕхоКГ) та визначення типу ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) [13].

8. Маркери імунного запалення за прозапальними та протизапальними цитокінами (гістохімічний метод визначення рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-10), а також рівень гомоцистеїну (ГЦ) [14].

9. Психоемоційний стан пацієнтів (рівень тривожності особистісної та реактивної за опитувачем Спілберга–Ханіна, опитувальник на наявність депресії за Беком та шкала алекситимії).

Усі пацієнти отримували антигіпертензивне лікування принаймні 3 міс у сталій дозі до початку обстеження. За необхідності хворим проводили корекцію лікування. Усі пацієнти надали письмову згоду на проведення обстеження та використання отриманих результатів.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням програмного статистичного пакета STATISTIKA 12 та MS Excel. Під час проведення порівняння даних використовували критерій хі-квадрат Пірсона та Т-критерій для залежних вибірок, статистично вірогідним результатом вважали $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спадковість. У 56 % пацієнтів I групи та 63 % пацієнтів II групи ($p > 0.05$) один чи обидва з батьків страждали на АГ (рис. 1).

Стать. Під час аналізу гендерного розподілу пацієнтів обох груп виявлено, що серед пацієнтів I групи було 123 (41 %) жінки та 176 (59 %) чоловіків, а серед пацієнтів II групи – 13 (32 %) жінок та 27 (68 %) чоловіків (рис. 2).

У II групі пацієнтів чоловіків було на 9 % більше, статистичної різниці не виявлено (59 % проти 68 %; $p > 0.05$).

Тютюнопаління. Поширеність тютюнопаління серед обстежених чоловіків становила 42,4 %, при цьому пацієнти чоловічої статі з нормальним ІМТ курили в 1,6 раза частіше (відповідно 16 % проти 26,1 %; $p < 0.05$). Серед жінок частота тютюнопаління становила 12 %, при цьому в I групі курили 5 % пацієнтів жіночої статі, у II групі – 7 % ($p > 0.05$).

Рівень загального холестерину та показники ліпидограми. Під час аналізу показників ліпидограми не знай-

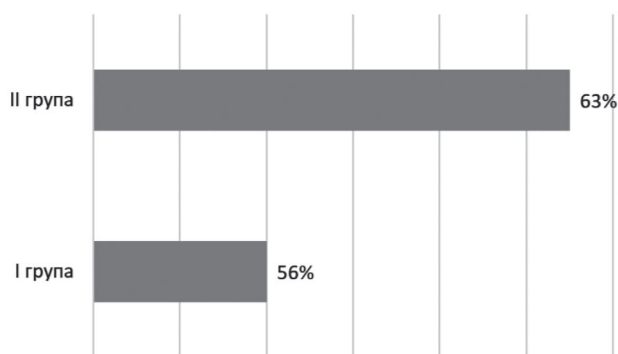


Рис. 1. Частота АГ у батьків пацієнтів I і II груп

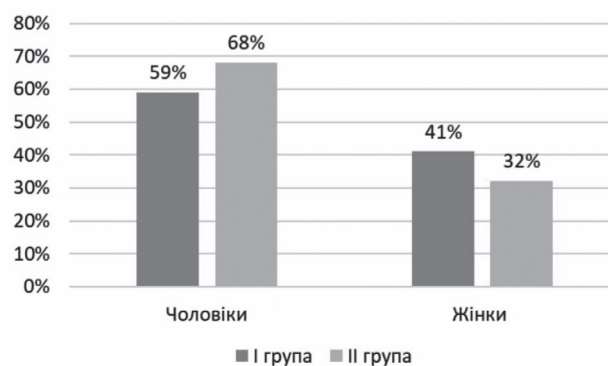


Рис. 2. Гендерний розподіл обстежених пацієнтів I і II груп

дено вірогідностей середніх значень загального холестерину (ХС), β -ліпопротеїнів високої (БЛПВЩ) та низької щільності (БЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) (табл. 1).

У середньому рівень ХС у пацієнтів I групи становив $5,6 \pm 1,2$ ммоль/л проти $5,5 \pm 1,2$ ммоль/л у пацієнтів II групи; БЛПВЩ та БЛП низької щільності – $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л проти $1,7 \pm 0,5$ ммоль/л та $3,8 \pm 1,5$ ммоль/л проти $4,5 \pm 1,3$ ммоль/л відповідно ($p > 0,05$). Рівень ТГ був дещо вищий у пацієнтів I групи ($1,8 \pm 0,8$ ммоль/л проти $1,3 \pm 0,6$ ммоль/л відповідно; $p > 0,05$).

Вірогідно різнилися значення ІА (відповідно $3,4 \pm 1,3$ проти $3,1 \pm 1,4$; $p < 0,05$). У 3,7 раза частіше пацієнти I групи мали вищий за норму ІА (63 % проти 17 % відповідно; $p < 0,05$).

Дослідження функції гепатоцитів. Під час аналізу біохімічних показників крові знайдено вірогідні відмінності значення АЛТ та АСТ у пацієнтів обох груп (відповідно $36,0 \pm 23,1$ U/L проти $32,8 \pm 17,6$ U/L; $p < 0,05$ та $31,2 \pm 9,1$ U/L проти $30,3 \pm 1,4$ U/L; $p < 0,05$) (табл. 1). Рівень білірубину вірогідно не різнився серед пацієнтів обох груп ($14,4 \pm 5,4$ мкмоль/л проти $15,3 \pm 4,3$ мкмоль/л; $p > 0,05$).

Рівень артеріального тиску. Серед пацієнтів з АГ, які мали ІМТ > 25 кг/м², I стадія гіпертонічної хвороби виявлена у 56 (16 %) осіб, II стадія – у 251 (71 %) пацієнта, III стадія – у 15 пацієнтів (4 % обстежених) (табл. 2).

Серед пацієнтів з АГ, в яких був нормальний ІМТ, I стадію АГ виявляли у 2 рази частіше, ніж у пацієнтів I групи (32 % обстежених; $p < 0,05$), II стадію – у 48 % пацієнтів II групи ($p < 0,05$) і III стадію – у 2 (6 %) осіб.

Рівні АТ за ступенем АГ розподілялись наступним чином:

1-й ступінь АГ – у 86 (24 %) осіб I групи та у 9 (29 %) осіб II групи ($p < 0,05$).

2-й ступінь АГ – у 92 (26 %) пацієнта I групи та 11 (35%) пацієнтів II групи ($p < 0,05$).

На фоні лікування пацієнти I групи мали рівні АТ вище за 180 мм рт.ст. систолічний та/або 110 мм рт.ст. діастолічний – 56 (16 %) пацієнтів проти 1 (3 %) відповідно. Частота ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії суттєво не різнилась у пацієнтів обох груп (9 % проти 13 %).

Цільові рівні АТ у 120 (34 %) пацієнтів I групи та у 21 (32 %) хворого II групи. Оптимального рівня АТ на фоні лікування досягли у 2,7 більше пацієнтів з АГ

Таблиця 1

Результати біохімічних показників крові у пацієнтів груп дослідження

Параметри	Група		p
	I	II	
ХС, ммоль/л	$5,6 \pm 1,2$	$5,5 \pm 1,2$	$> 0,05$
БЛПВЩ, ммоль/л	$1,3 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,5$	$> 0,05$
БЛПНЩ, ммоль/л	$3,8 \pm 1,5$	$4,5 \pm 1,3$	$> 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,8 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,6$	$> 0,05$
ІА	$3,4 \pm 1,3$	$3,1 \pm 1,4$	$< 0,05$
Загальний білірубін, мкмоль/л	$14,4 \pm 5,4$	$15,3 \pm 4,3$	$> 0,05$
АЛТ, U/L	36 ± 23	$32,8 \pm 17,6$	$> 0,05$
АСТ, U/L	$31,2 \pm 9,1$	$30,3 \pm 1,4$	$> 0,05$

Таблиця 2

Клінічні форми артеріальної гіпертензії у пацієнтів з АГ залежно від ІМТ

Клінічні форми АГ	Група				p
	I		II		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
I стадія	56	16	10	32	0,038
II стадія	251	71	15	48	0,017
III стадія	15	4	2	6	$> 0,05$
1-й ступінь	86	24	9	29	$> 0,05$
2-й ступінь	92	26	11	35	$> 0,05$
3-й ступінь	56	16	1	3	$> 0,05$
Ізольована САГ	32	9	4	13	$> 0,05$
Оптимальний АТ	23	6	5	16	$> 0,05$
Нормальний АТ	33	9	1	3	$> 0,05$
Високий нормальний АТ	64	18	4	13	$> 0,05$

та нормальним ІМТ (16 % проти 6 %). Високий нормальний тиск виявлено у 18 % пацієнтів I групи та у 13 % пацієнтів II групи. Нормальний тиск – у 9 % та 3 % пацієнтів відповідно ($p > 0,05$).

Отже, серед пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла або ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною

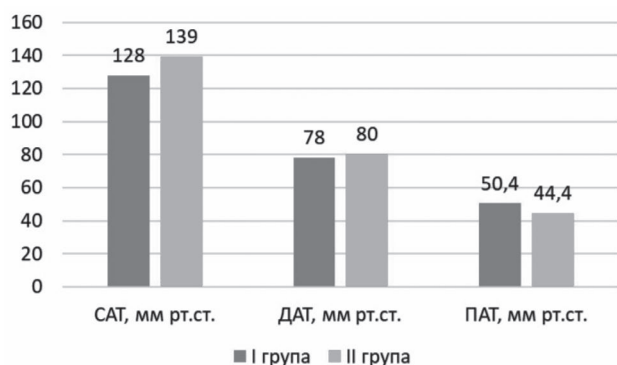


Рис. 3. Середні рівні середньодобових значень САТ, ДАТ та ПАТ у пацієнтів груп дослідження

масою тіла виявлено вірогідні відмінності щодо частоти розвитку ускладнень перебігу АГ з боку органів-мішеней (II стадія АГ у 2 рази частіше зустрічалась серед пацієнтів II групи).

Провели порівняння результатів ДМАТ (рис. 3).

У середньому САТ та ДАТ був дещо вищим у пацієнтів II групи (128,5±14,3 мм рт.ст. проти 139,0±16,1 мм рт.ст. та 78,6±9,9 мм рт.ст. проти 80,3±9,8 мм рт.ст.; $p>0,05$). Хоча ПАТ більший виявлено серед пацієнтів I групи (50,4±8,7 мм рт.ст. проти 44,4±2,8 мм рт.ст.; $p>0,05$).

Отже, середньодобові значення САТ, ДАТ та ПАТ вірогідно не відрізнялись у пацієнтів обох груп. Проте у 2,6 рази частіше не досягали цільового рівню САТ пацієнти з АГ та нормальним ІМТ (23 % проти 59 %; $p<0,05$). Знайдено вірогідну різницю середньодобової ЧСС у пацієнтів обох груп (70,4±9,7 уд./хв проти 79,1±8,7 уд./хв відповідно; $p<0,005$).

Стан функцій нирок. Хоча середні показники сечовини та креатиніну у пацієнтів обох груп не мали вірогідних відмінностей (6,0±4,7 проти 6,0±2,1 та 88,4±18,9 проти 86,7±13,7 відповідно; $p>0,05$), пацієнти I групи у 5,7 рази частіше мали рівень креатину вище за референтні значення (39,5 % проти 6,9 %; $p<0,005$). Проте у пацієнтів II групи у 2,8 раз частіше було виявлено підвищення рівня сечовини (9,5 % проти 27,5 %; $p<0,05$) (рис. 4).

Водночас зниження ШКФ в 1,9 рази частіше було виявлено у пацієнтів II групи (21,5 % проти 42 %; $p<0,05$). Середній рівень ШКФ у пацієнтів I групи становив 116,2±34 проти 91,5±21,9 ($p<0,05$).

Вуглеводний обмін. Рівень глікемії натще у середньому був вищий у пацієнтів I групи (5,5±1,8 ммоль/л проти 4,8±0,8 ммоль/л; $p>0,05$), проте у 3 рази частіше у пацієнтів I групи (35,6 % проти 11,5 % пацієнтів; $p<0,05$) (рис. 5).

В 11 % пацієнтів I групи було встановлено метаболічний синдром [15].

Отже, при високому ІМТ пацієнти з АГ частіше за пацієнтів з АГ та нормальною масою тіла мають ризик розвитку цукрового діабету, метаболічного синдрому та ускладнень перебігу захворювання тощо [16, 17].

Гіперурикемія. У середньому рівень сечової кислоти був дещо вищий у пацієнтів I групи, проте без статистичної вірогідності результатів (рис. 6).

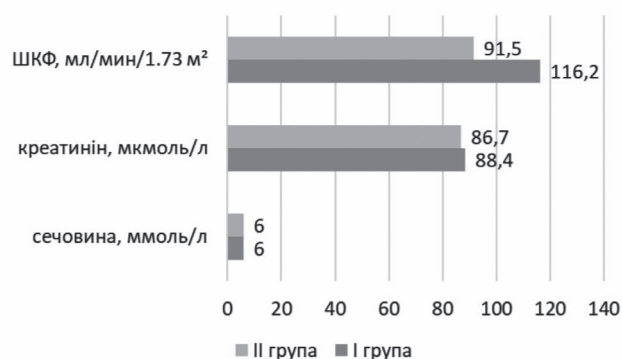


Рис. 4. Результати аналізу показників функції нирок у пацієнтів груп дослідження

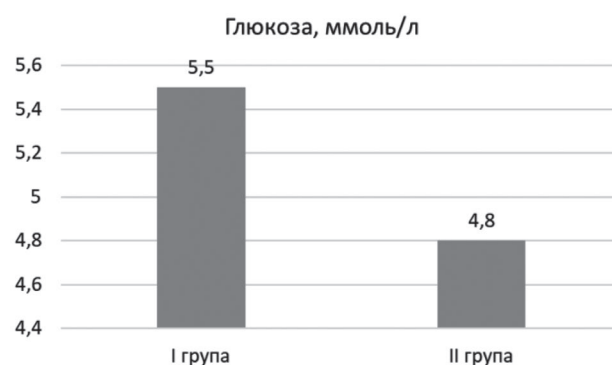


Рис. 5. Рівень глікемії у пацієнтів груп дослідження

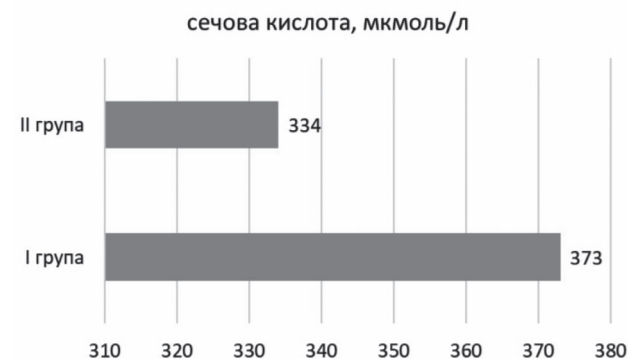


Рис. 6. Рівень сечової кислоти у пацієнтів груп дослідження

Так, у пацієнтів I групи рівень сечової кислоти в середньому становив 373,6±93,1 мкмоль/л, у пацієнтів II групи – 334,3±96,6 мкмоль/л ($p>0,05$). У 48 % пацієнтів I групи фіксували гіперурикемію, тоді як у пацієнтів II групи рівень сечової кислоти у всіх був у межах референтних значень ($p=0,015$). Отже, пацієнти I групи частіше мають додатковий фактор ризику розвитку ускладнень перебігу АГ [18].

Зміни структури міокарда. Під час проведення дослідження морфофункціонального стану серця знайдено вірогідно вищий індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у пацієнтів з підвищеним

Концентричне ремоделювання		Концентрична гіпертрофія	
I група	II група	I група	II група
22 %	13 %	30 %	33 %
Нормальна геометрія		Ексцентрична гіпертрофія	
I група	II група	I група	II група
26 %	47 %	22 %	7 %

Рис. 7. Типи ремоделювання міокарда пацієнтів груп дослідження

ІМТ ($120,5 \pm 46,6$ г/м² проти $116,7 \pm 38,3$ г/м² відповідно; $p < 0,05$) та вищу відносну товщину стінок міокарда ($0,46 \pm 0,09$ проти $0,43 \pm 0,08$ відповідно; $p < 0,05$) (табл. 3).

ММЛШ у середньому була вища у пацієнтів I групи ($255,7 \pm 93,0$ г проти $210,3 \pm 71,8$ г; $p > 0,05$), проте без статистичної вірогідності даних.

Лише 26 % пацієнтів I групи та 47 % осіб II групи мали нормальну геометрію лівого шлуночка (рис. 7).

Концентричне ремоделювання виявлено у 36 % пацієнтів I групи та у 13 % пацієнтів II групи, концентрична гіпертрофія – у 30 % пацієнтів I групи та 33 % пацієнтів II групи та ексцентрична гіпертрофія – у 22 % та 7 % пацієнтів відповідно. Концентричне ремоделювання лівого шлуночка асоціюється як із систолічною, так і з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка та виявлена в 1,7 раза частіше серед пацієнтів з високим ІМТ. Ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка в 3,1 раза частіше виявлена серед пацієнтів I групи. Ексцентричну гіпертрофію розглядають в якості маркера раптової зупинки серця у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка.

Отже, високий ІМТ у пацієнтів з АГ може свідчити про збільшення ризику розвитку серцевої недостатності та раптової зупинки серця [19, 20].

Імунне запалення. Протизапальний цитокін ІЛ-10 у середньому був значно вищий у пацієнтів I групи ($28,0 \pm 4,5$ пг/мл проти $3,1 \pm 2,5$ пг/мл відповідно; $p < 0,05$) (табл. 4).

Водночас прозапальний цитокін ІЛ-1 β також значно вищий був у пацієнтів I групи ($35,9 \pm 5,1$ пг/мл проти $0,9 \pm 0,02$ пг/мл; $p < 0,05$). Пацієнти I групи статистично вірогідно частіше мали підвищення рівнів досліджуваних цитокінів, відповідно 27% пацієнтів I групи мали підвищення рівня ІЛ-10 та 45 % – ІЛ-1 β , тоді як серед пацієнтів II групи значення не перевищували референтні дані ($p < 0,05$).

У середньому рівні гомоцистеїну не мали вірогідних відмінностей у пацієнтів обох груп ($14,9 \pm 5,7$ мкмоль/л проти $18,4 \pm 0,0$ мкмоль/л; $p > 0,05$). Знайдено прямий кореляційний зв'язок між рівнем гомоцистеїну та ІЛ-10 ($r = 0,47$; $p < 0,05$) і підвищенням рівнем ІЛ-1 β ($r = 0,42$; $p < 0,05$). ІЛ-1 β має прямий зв'язок із рівнем гомоцистеїну.

Отже, протизапальний та прозапальний цитокіни ІЛ-10 та ІЛ-1 β вище у пацієнтів з АГ та високим ІМТ та високі їх рівні прямо корелюють із ІМТ. А гомоцистеїн може бути маркером імунного запалення у цього контингенту пацієнтів [8–10].

Психоемоційний стан. Пацієнти обох груп мали високий рівень як особистісної, так і реактивної тривожності ($43,7 \pm 9,2$ проти $43,7 \pm 10,0$ та $37,4 \pm 7,3$ проти $33,3 \pm 1,7$ відповідно; $p > 0,05$) (рис. 8).

Під час аналізу результатів опитування пацієнтів на наявність депресії було встановлено, що пацієнти I групи у середньому мали вищі значення (відповідно $11,2 \pm 6,2$ проти $6,3 \pm 5,8$; $p < 0,05$). І хоча не знайдено вірогідної щодо частоти наявної депресії (52 % проти 33 %, $p > 0,05$), наявні порушення психоемоційної сфери потребують персоналізованого підходу до лікування. За аналізом результатів Шкали наявної алекситимії, пацієнти I групи в 35 % випадків мали ознаки особливості функціонування нервової системи.

Генетичний поліморфізм. За результатом обстеження пацієнтів обох груп виявлено, що 33 % пацієнтів I групи мали поліморфізм гена PPAR γ ($p < 0,05$), що асоціюється з ожирінням та АГ [24–27].

Таблиця 3

Результати ЕхоКГ у пацієнтів груп дослідження

Параметри	Група		p
	I	II	
ММЛШ, г	255,7 \pm 93,0	210,3 \pm 71,8	0,176
ІММЛШ, г/м ²	120,5 \pm 46,6	116,7 \pm 38,3	0,038
ВТС	0,46 \pm 0,01	0,43 \pm 0,08	0,031

Таблиця 4

Рівні прозапального та протизапального цитокінів та гомоцистеїну у пацієнтів з АГ

Параметри	Група		p
	I	II	
ІЛ-10, пг/мл	28,0 \pm 4,5	3,1 \pm 2,5	<0,05
ІЛ-1 β , пг/мл	35,9 \pm 5,1	0,9 \pm 0,02	<0,05
ГЦ, мкмоль/л	14,9 \pm 5,7	18,4 \pm 0,0	>0,05

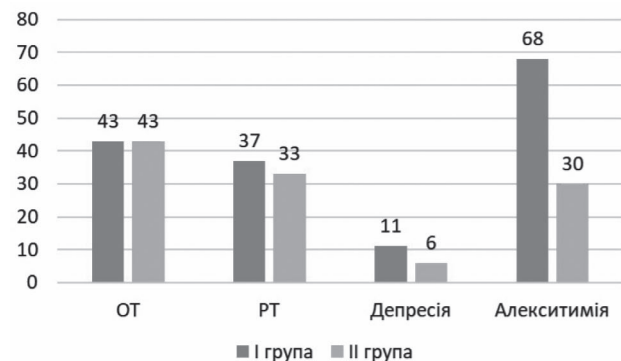


Рис. 8. Результати обстеження пацієнтів обох груп на рівень тривоги, депресії та наявності ознак алекситимії

ВИСНОВКИ

Пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ) та високим індексом маси тіла (ІМТ) мали додаткові фактори ризику, які можуть обумовити гірший контроль артеріального тиску (АТ), збільшення ризику розвитку ускладнень та потребують персоналізованого лікування.

1. У пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла в 1,5 раза частіше фіксували ураження органів-мішеней (71 % проти 48 % пацієнтів); ремоделювання міокарда лівого шлуночка у вигляді ексцентричної гіпертрофії зустрічалось у 3,1 раза частіше (22 % проти 7 % пацієнтів), що може збільшити ризик розвитку та прогресування дисфункції лівого шлуночка та асоціюється із раптовою зупинкою серця.

2. Пацієнти з АГ та надмірною масою тіла в 3,7 раза частіше мали високий індекс атерогенності, ніж пацієнти з нормальною масою тіла (63 % проти 17 %; $p < 0,05$), що асоціювалось із високими рівнями прозапального та протизапального цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-10 та може свідчити про високий ступінь імунного запалення.

3. Гіперурикемію діагностували у 48% пацієнтів з АГ та високим ІМТ, також втричі частіше ці пацієнти мали гіперглікемію натще, в 11 % з них спостерігали метаболічний синдром, що підвищує ризики розвитку серцево-судинних подій.

4. Третина пацієнтів (33 %) з АГ та надмірною масою тіла мали поліморфізм гена PPAR γ , що може бути маркером ризику розвитку порушення вуглеводного обміну у пацієнтів з АГ та високим ІМТ.

Відомості про авторів

Потаскалова Вікторія Сергіївна – канд. мед. наук, доцент, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НМУ імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (095) 832-88-33. *E-mail: Doktorviktorya@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6255-7513

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

Клебан Ярослав Іванович – канд. мед. наук, завідувач, поліклініка державного закладу «Дорожня клінічна лікарня № 2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця», м. Київ; тел.: (050) 586-80-14
ORCID: 0000-0002-9596-2987

Савчук Марина Сергіївна – лаборант, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний МУ імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (099) 285-04-29. *E-mail: marinkasavchukk@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5375-4370

Information about the authors

Potaskalova Viktoriia S. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (095) 832-88-33. *E-mail: Doktorviktorya@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6255-7513

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

Kleban Yaroslav I. – MD, PhD, Head of Outpatient Clinic of State Institution «Road Clinical Hospital N2, Kyiv Station State Territorial and Industry Association «South-Western Railway», Kyiv; tel.: (050) 586-80-14
ORCID: 0000-0002-9596-2987

Savchuk Maryna S. – Laboratory Assistant, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (099) 285-04-29. *E-mail: marinkasavchukk@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5375-4370

ПОСИЛАННЯ

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(1):12-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.
2. Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, Moholdt T, Simonenko M, Kränkel N, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):205-15. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa141.
3. Noale M, Limongi F, Maggi S. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Elderly. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1216:29-38. doi: 10.1007/978-3-030-33330-0_4.
4. Alloubani A, Saleh A, Abdelhafiz I. Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(4):577584. doi: 10.1016/j.dsx.2018.03.009.
5. Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des.* 2019;25(38):4063-84. doi: 10.2174/1381612825666190925163827.
6. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors For Coronary Artery Disease. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/.*
7. Song JJ, Ma Z, Wang J, Chen LX, Zhong JC. Gender Differences in Hypertension. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;13(1):47-54. doi: 10.1007/s12265-019-09888-7.
8. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends Endocrinol Metab.* 2022;33(1):18-35. doi: 10.1016/j.tem.2021.10.005.
9. Litwin M, Kulaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(4):825-37. doi: 10.1007/s00467-020-04579-3.
10. Natsis M, Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S, Kotsis V. Hypertension in Obesity: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16(1):30-6. doi: 10.2174/1573402115666190415154603.
11. Ozemek C, Tiwari S, Sabbahi A, Carbone S, Lavie CJ. Impact of therapeutic lifestyle changes in resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(1):4-9. doi: 10.1016/j.pcad.2019.11.012.
12. Faulkner JL. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart failure. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(12):1523-44. doi: 10.1042/CS20210384.
13. Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. *Circ Res.* 2020;126(6):789-806. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312321.
14. Wan C, Zong RY, Chen XS. The new mechanism of cognitive decline induced by hypertension: High homocysteine-mediated aberrant DNA methylation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:928701. doi: 10.3389/fcvm.2022.928701.

15. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
16. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16(1):12-8. doi: 10.2174/1573402115666190415161813.
17. Bl her M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/endo/bnaa004.
18. Bezerra TTD, Bezerra LS, Santos-Veloso MAO, Lordsleem ABMDS, Lima SG. Association between hyperuricemia and hypertension: a case-control study. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(6):828-32. doi: 10.1590/1806-9282.20210021.
19. Khalid K, Padda J, Ismail D, Abdullah M, Gupta D, Pradeep R, et al. Correlation of Coronary Artery Disease and Left Ventricular Hypertrophy. *Cureus.* 2021;13(8):e17550. doi: 10.7759/cureus.17550.
20. Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1177:1-36. doi: 10.1007/978-981-15-2517-9_1.
21. Mikolajczyk TP, Guzik TJ. Adaptive Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(9):68. doi: 10.1007/s11906-019-0971-6.
22. Xu S, Zhang J, Liu J, Ye J, Xu Y, Wang Z, et al. The role of interleukin-10 family members in cardiovascular diseases. *Int Immunopharmacol.* 2021;94:107475. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107475.
23. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Revelante de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3502. doi: 10.1002/dmrr.3502.
24. Kovtun OP, Ustyuzhanina MA. Polymorphism of PPARG (P12A), APOA1 (G75A), and APOE (C112A and A158C) Genes in Children with Obesity and Arterial Hypertension: A Case-Control Study. *Current Pediatr.* 2018;17(4):307-15. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1924.
25. Batista AP, Barbosa KF, de Azevedo RJ, Vianna VN, de Queiroz EM, Marinho CC, et al. Hypertension is associated with a variant in the RARRES2 gene in populations of Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil: a cross-sectional study. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2021;12(3):40-51.
27. Rehman K, Jabeen K, Awan FR, Hussain M, Saddique MA, Akash MSH. Biochemical investigation of rs1801282 variations in PPAR- γ gene and its correlation with risk factors of diabetes mellitus in coronary artery disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2020;47(9):1517-29. doi: 10.1111/1440-1681.13339.
27. Potaskalova VS, Khaitovych NV, Natrus LV, Abdriakhimova TB, Lunov VY, Kleban KI, et al. The effect of NOS3 and AGTR1 genotypes on the course of the arterial hypertension for the overweight or obese patients. *Wiad Lek.* 2022;75(2):533-540.

Стаття надійшла до редакції 16.01.2023. – Дата першого рішення 20.01.2023. – Стаття подана до друку 17.02.2023

Гострі запальні захворювання глотки: можливості і роль місцевої терапії

Д. Т. Орішчак

Івано-Франківський національний медичний університет

Гострі запальні захворювання глотки (тонзиліт, фарингіт тощо) – це найпоширеніша причина звернень до сімейного лікаря та оториноларинголога у будь-яку пору року. У 95% випадків ці захворювання спричинює вірусна інфекція (аденовіруси, вірус грипу А і В, вірус парагрипу, вірус герпесу, ентеровіруси, віруси Коксакі), рідше – стрептокок групи А. **Мета дослідження:** аналіз клінічної ефективності місцевого нестероїдного препарату флурбіпрофен у лікуванні гострого вірусного фарингіту та гострого стрептококового тонзиліту у дорослих.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 64 пацієнта (35 осіб із вірусним фарингітом і 29 – із стрептококовим тонзилітом) віком від 18 до 36 років.

Хворі були розподілені на дві групи: I (основна) група – 40 пацієнтів (21 – з гострим вірусним фарингітом, які отримували монотерапію флурбіпрофену у дозі 8,75 мг, і 19 пацієнтів із гострим стрептококовим тонзилітом, які отримували флурбіпрофен у комплексі із системною антибіотикотерапією); II (контрольна) група – 24 пацієнта (14 осіб з гострим вірусним фарингітом приймали плацебо і 10 хворих із гострим стрептококовим тонзилітом, які отримували тільки системну антибіотикотерапію).

Оцінювання ефективності лікування учасників дослідження проводили на тлі суб'єктивних показників та об'єктивних критеріїв.

Результати. Результати дослідження продемонстрували, що при місцевому застосуванні флурбіпрофен добре абсорбується через слизові оболонки і проникає у вогнище запалення. При місцевому використанні зменшуються набряк слизової оболонки, гіперсекреція слизу, проникність судинної стінки, біль у горлі, а також знижується ризик бактеріальних ускладнень у пацієнтів з гострим вірусним фарингітом. Цим пояснюється ефективність застосування флурбіпрофену при вірусній етіології захворювання та підсилююча дія при системній антибактеріальній терапії гострого стрептококового тонзиліту.

Після проведеного курсу лікування гострих запальних процесів глотки встановлено, що достовірно швидке та значне зниження больових відчуттів та запальних явищ спостерігалось у пацієнтів основної групи, які застосовували флурбіпрофен.

Висновки. Доведено, що використання флурбіпрофену має виражену знеболювальну і протизапальну дію при захворюваннях глотки, про що свідчать позитивні результати лікування хворих як на гострий вірусний фарингіт, так і на гострий стрептококовий тонзиліт.

Порівняно із застосуванням монотерапії системними антибактеріальними препаратами призначення флурбіпрофену одночасно із системними антибіотиками значно швидше усуває симптоми стрептококового тонзиліту (біль у горлі, утруднене ковтання).

Ключові слова: біль у глотці, гострий вірусний фарингіт, гострий стрептококовий тонзиліт, флурбіпрофен.

Acute inflammatory diseases of the pharynx – the role and possibilities of local therapy

D. T. Orishchak

Acute inflammatory diseases of the pharynx (tonsillitis, pharyngitis, etc.) are the most common reasons for visits to the family doctor and otorhinolaryngologist at any time of the year. In 95% of cases, these diseases are caused by a viral infection (adenoviruses, influenza virus A and B, parainfluenza virus, herpes virus, enteroviruses, Coxsackie viruses), less often by group A Streptococcus.

The objective: to analyze the clinical effectiveness of the local non-steroidal drug flurbiprofen in the treatment of acute viral pharyngitis and acute streptococcal tonsillitis in adults.

Materials and methods. The study included 64 patients 18–36 years old (35 persons with viral pharyngitis and 29 – with streptococcal tonsillitis).

The patients were divided into two groups: I (main) group – 40 patients (21 patients with acute viral pharyngitis who received flurbiprofen monotherapy at a dose of 8.75 mg and 19 patients with acute streptococcal tonsillitis who received flurbiprofen in combination with systemic antibiotic therapy); II (control) group – 24 patients (14 patients with acute viral pharyngitis took a placebo and 10 patients with acute streptococcal tonsillitis, who received only systemic antibiotic therapy).

The evaluation of the treatment effectiveness of the study participants was carried out on the subjective indicators and objective criteria.

Results. The results of the study presented that local flurbiprofen application is well absorbed through the mucous membranes and penetrates in the cases of inflammation. The local use leads to the reduction of the mucous membrane edema, decreased mucus hypersecretion, and permeability of the vascular wall, sore throat, and the risk of bacterial complications in patients with acute viral pharyngitis are reduced also. This explains the effectiveness of flurbiprofen use in the case of viral etiology of the disease and the strengthening effect in the systemic antibacterial therapy of acute streptococcal tonsillitis.

After the course of treatment of pharynx acute inflammatory processes, it was established that a reliable rapid and significant decrease in pain and inflammatory phenomena was observed in patients of the main group who used flurbiprofen.

Conclusions. It has been proven that the use of flurbiprofen has a pronounced analgesic and anti-inflammatory effect in diseases of the pharynx, as evidenced by the positive results of the treatment of patients with both acute viral pharyngitis and acute streptococcal tonsillitis.

Compared with the use of monotherapy with systemic antibacterial drugs, the use of flurbiprofen simultaneously with systemic antibiotics eliminates the symptoms of streptococcal tonsillitis (sore throat, difficulty swallowing) much faster.

Keywords: sore throat, acute viral pharyngitis, acute streptococcal tonsillitis, flurbiprofen.

Біль у глотці є основним проявом запального процесу, який найчастіше має інфекційне походження, а саме – викликаний вірулентними мікроорганізмами та вірусами, що клінічно проявляється гострим тонзилітом або фарингітом. Причиною гострого тонзиліту, фарингіту у 70–95 % випадків є вірусна інфекція (аденовіруси, вірус грипу А і В, вірус парагрипу, вірус герпесу, ентеровіруси, віруси Коксаки). Найчастішою причиною бактеріального тонзиліту є β -гемолітичний стрептокок групи А [2–4, 9, 10, 12, 18, 19, 25]. Крім інфекційних чинників, причиною виникнення запалення та болю в горлі можуть бути механічні, термічні, а також хімічні фактори.

У більшості випадків такі пацієнти вдаються до самолікування або звертаються по допомогу до лікаря загальної практики чи отоларинголога.

Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (NICE) Великобританії опублікував рекомендації щодо ведення пацієнтів із гострим болем у горлі, які базуються на найновіших даних [20]. Зокрема, у цьому керівництві визначено стратегію призначення антимікробних препаратів при гострому болю в горлі та принципи обмеження використання антибіотиків і зменшення антимікробної резистентності. Отже, гострий біль у горлі часто має вірусну природу, триває близько тижня, і у більшості осіб стан поліпшується без антибіотикотерапії. Відмова від призначення антибіотиків майже ніколи не призводить до ускладнень.

Специфічного лікування вірусного фарингіту чи тонзиліту на сьогодні не існує. Протівірусна терапія показана лише при тяжкому перебігу інфекції відповідно до наказу МОЗ України від 16.07.2014 р. № 499 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях». Показанням до призначення антибактеріальної терапії є виключно бактеріальний тонзиліт (W. J. McIsaac, 2010). Ймовірність бактеріальної інфекції визначається за шкалою McIsaac [1, 16].

Необгрунтоване застосування протимікробних препаратів у випадках небактеріальних форм захворювання призводить до розвитку резистентності основних респіраторних мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів [20, 24]. В усіх інших випадках запальних захворювань глотки пацієнти повинні отримувати місцеву симптоматичну терапію, спрямовану на зменшення запалення, усунення больового синдрому та покращення якості життя [4–8, 10–13, 25].

У клінічних рекомендаціях з лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів Американського товариства інфекційних хворіб зазначається, що високий рівень доказовості мають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [20].

НПЗП за механізмом дії поділяються на дві групи:

- I група – активні інгібітори синтезу простагландинів (ібупрофен, флурбіпрофен, диклофенак) – найбільш активні при гострому запаленні;
- II група – порівняно слабші інгібітори синтезу простагландинів (індометацин, піроксикам, фенілбутозан) – малоактивні при гострому, але досить ефективні при хронічному запаленні [4, 14, 20].

З метою протизапальної дії і знеболювального ефекту використовують НПЗП I групи, які забезпечують пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ). Існують дві форми ЦОГ:

- а) ЦОГ-1 – у результаті діяльності якої утворюються «гомеостатичні» простагландини I_2, E_2 , тромбоксан A_2 ;
- б) ЦОГ-2 – що виникає лише при запаленні й також контролює синтез простагландинів, але «прозапальних», які підтримують запалення. Протизапальний та анальгезивний ефект НПЗП пояснюється пригніченням ЦОГ-2 [12, 17].

Ефективним патогенетичним засобом для лікування гострого фарингіту чи тонзиліту з вираженим больовим синдромом є флурбіпрофен, який є блокаторм ЦОГ-1 та ЦОГ-2 з переважаючою дією на ЦОГ-2 [14, 15, 17, 21–23].

За останні роки на фармацевтичному ринку з'явилося багато препаратів для місцевого лікування запалення і болю в глотці.

Місцеві препарати повинні відповідати низці вимог:

- швидко знімати біль;
- відсутність токсичного ефекту;
- не викликати алергічної реакції;
- відсутність подразнювальної дії на слизову оболонку.

Цим вимогам відповідає препарат Флурбікс (АО «Фармак», Україна), який випускається у двох формах: льодяники для розсмоктування та спреї.

Активною діючою речовиною в одному льодянику і у трьох розпиленнях спрея є флурбіпрофен (8,75 мг). Флурбіпрофен у дозі 8,75 мг проникає в глибокі шари слизової оболонки глотки та діє у вогнищі запалення.

Флурбікс у формі льодяників розсмоктується протягом 5–12 хв до повного розчинення. Зменшення інтенсивності болю у горлі, а також зменшення набряку спостерігається через 30 хв після вживання льодяника; тривалість дії становить 2–3 год. Дорослим та дітям віком від 12 років рекомендовано приймати по 1 льодянику кожні 3–6 год до полегшення болю. Максимальна добова доза становить 5 льодяників. Препарат має приємний смак м'яти, а також зручний у використанні.

Флурбікс у формі спрея максимально збільшує швидкість всмоктування препарату, миттєво зволожує горло, скорочує час настання ефекту. Зменшення інтенсивності симптомів починається з 5-ї хвилини, швидко досягає максимальної концентрації у плазмі крові (через 30 хв) і триває до 6 год. Спрей має приємний смак вишні та м'яти,

не містить цукру. Кут розпилення становить 75–84°, що забезпечує максимально ефективну доставку діючої речовини у вогнище запалення. Дорослим рекомендовано 1 дозу (3 розпилення) на задню стінку ротової порожнини кожні 3–6 год за потреби, але не більше 5 доз на добу.

Флубрікс (АО «Фармак», Україна) чинить проти-запальну дію як при вірусній, так і при бактеріальній інфекції в горлі, має швидкий початок дії і забезпечує тривале знеболення.

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності місцевого нестероїдного препарату Флубрікс (АО «Фармак», Україна) у лікуванні гострого вірусного фарингіту та гострого стрептококового тонзиліту у дорослих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для клінічного дослідження представлений препарат Флубрікс (АО «Фармак», Україна), форма випуску – льодяники (діюча речовина – флурбіпрофен 8,75 мг).

Дослідження проведено на базі кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї в режимі амбулаторного, стаціонарно-амбулаторного спостереження Івано-Франківського національного медичного університету.

Було обстежено 64 пацієнта віком від 18 до 36 років (35 осіб – з вірусним фарингітом, 29 – із стрептококовим тонзилітом). Тривалість захворювання на момент звернення становила від 24 до 48 год. Діагноз гострого вірусного фарингіту і стрептококового тонзиліту встановлювали за даними клінічних та лабораторних обстежень (експрес-тести на стрептококову інфекцію) [1, 12, 15].

Усі обстежені пацієнти були рандомізовані на групи: До I (основної) групи увійшли 40 пацієнтів:

Ia підгрупа – 21 хворий з гострим вірусним фарингітом, які отримували монотерапію Флубрікс (АО «Фармак», Україна) у дозі 8,75 мг

Iб підгрупа – 19 пацієнтів із гострим стрептококовим тонзилітом, які отримували Флубрікс (АО «Фармак», Україна) на фоні системної антибіотикотерапії.

До II (контрольної) групи включено 24 пацієнта:

IIa підгрупа – 14 осіб (плацебо) з ГВФ

IIб підгрупа – 10 хворих з ГСТ, які отримували тільки системну антибіотикотерапію.

Тривалість лікування становила 5–7 днів.

Оцінювання ефективності лікування проводили на основі суб'єктивних показників та об'єктивних критеріїв. Звертали увагу на місцеві симптоми, а саме: біль у горлі у спокої та при ковтанні, дискомфорт (подразнення, відчуття сухості), а також загальні симптоми інтоксикації (слабкість, втомлюваність, пітливість, головний біль, дискомфорт в очах, сльозотеча, підвищення температури тіла).

Суб'єктивні показники оцінювали за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), де 0 балів – відсутність прояву, а 10 балів – його максимальна вираженість. З об'єктивних критеріїв при фарингоскопії звертали увагу на гіперемію, набряк слизової оболонки задньої стінки глотки і піднебінних мигдаликів, м'якого піднебіння, наявність нашарувань на мигда-

ликах, гіперемії і потовщення бокових валиків глотки, виділення. Дані огляду оцінювалися за 4-бальною шкалою: 1 бал – відсутність симптомів, 2 бали – слабка вираженість симптомів, 3 бали – помірна і 4 бали – сильна вираженість симптомів.

Динаміку скарг та об'єктивних симптомів оцінювали на момент звернення пацієнта (1-й візит), на 3-й день (2-й візит) і 5-й день (3-й візит).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі пацієнти (основної і контрольної груп) на момент звернення скаржились на виражений біль у глотці у спокої та при ковтанні, відчуття подразнення, сухості, що за візуально-аналоговою шкалою становило 9–10 балів – 61 (95,3 %) пацієнт: пацієнти – Ia підгрупи – 9,21±0,12 бала; Ib підгрупи – 9,54±0,13 бала; IIa підгрупи – 9,30±0,12 бала; IIб підгрупи – 9,44±0,12 бала.

Під час об'єктивного огляду спостерігали виражений запальний процес у всіх чотирьох підгрупах. В основній групі з ГВФ у 18 (85,7 %) та з ГСТ у 17 (89,4 %) осіб фіксували виражену гіперемію та набряк слизової оболонки задньої стінки глотки, мигдаликів, збільшення лімфатичних гранул задньої стінки ротоглотки, бокових лімфатичних валиків, нашарування на мигдаликах – 3,51±0,12 та 3,82±0,08 бала відповідно. Такий самий ступінь об'єктивних змін визначали у 12 (85,7 %) пацієнтів IIa підгрупи (плацебо) – 3,41±0,21 бала і у 9 (90,0 %) хворих IIб підгрупи (3,81±0,11 бала), які приймали терапію антибактеріальними препаратами.

Після проведеного курсу лікування встановлено, що швидке та значне зниження больових відчуттів та запальних явищ спостерігалось у пацієнтів основної групи, які приймали препарат Флубрікс (АО «Фармак», Україна) (рис. 1, 2).

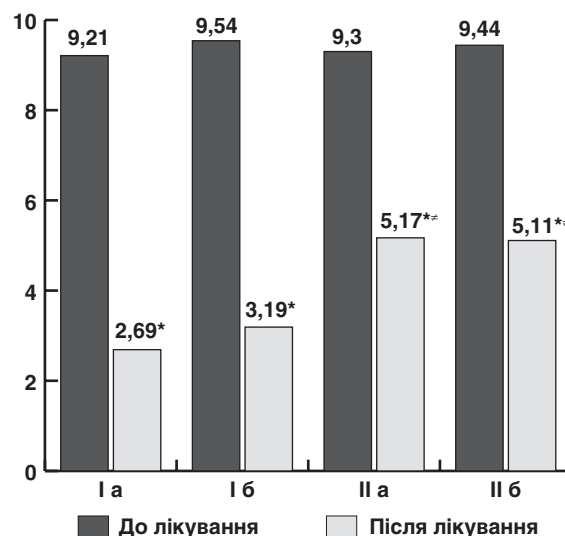


Рис. 1. Динаміка інтенсивності больового синдрому за ВАШ на момент звернення та на 3-й день лікування, бали

Примітки: * – порівняно з показником на момент звернення; ** – порівняно з показником пацієнтів I (основної) групи.

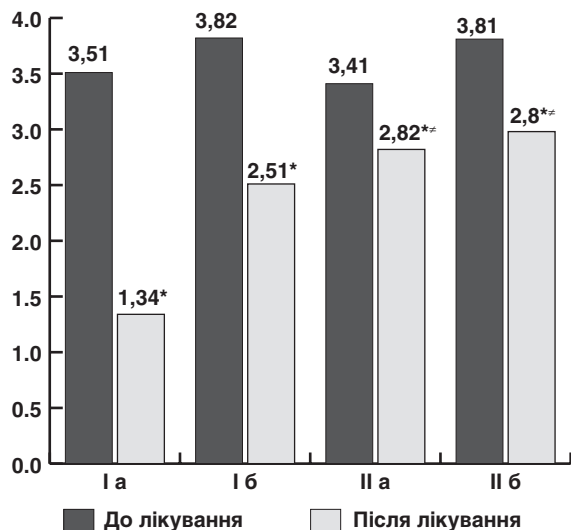


Рис. 2. Динаміка об'єктивних змін при орофарингоскопії за 4-бальною шкалою на момент звернення та на 3-й день лікування, бали

Примітки: * – порівняно з показником на момент звернення; ** – порівняно з показником пацієнтів I (основної) групи.

Зменшення болю в горлі хворі відзначали вже через 5–10 хв після застосування препарату. Стійке зменшення болю в горлі фіксували в період до 60 хв у 80,0 % пацієнтів. На другому візиті у переважній більшості 34 (85,0 %) пацієнтів I групи інтенсивність болю у горлі знизилася вірогідно у 3,4 раза та 2,9 раза відповідно ($p < 0,001$) порівняно з даними до лікування і становило у Ia підгрупі $2,69 \pm 0,23$ бала, у Ib підгрупі – $3,19 \pm 0,21$ бала. Зниження больового синдрому підтверджувалося об'єктивно значним зменшенням запальних явищ глотки при орофарингоскопії у 31 (77,5 %) пацієнта I групи на 3-ю добу лікування (Ia підгрупа – $1,34 \pm 0,19$ і Ib підгрупа – $2,51 \pm 0,19$ бала). До кінця застосування препарату у 39 (97,5%) хворих зникли ознаки запалення.

У IIa підгрупі (плацебо) на 3-й день лікування зменшення болю у горлі відбулося у достовірно меншого відсотка – у 6 (42,9 %) осіб проти 34 (85,0%) основної групи ($p < 0,01$) до вірогідно нижчого рівня інтенсивності ($5,17 \pm 0,19$ проти $2,69 \pm 0,23$ бала основної групи ($p < 0,01$)) (див. рис. 1, 2). У більш ніж половини пацієнтів – 8 (57,1 %) – не зафіксовано змін больового симптому, а 4 учасники вказували на посилення болю. Під час об'єктивного обстеження запальні зміни на рівні $2,81 \pm 0,18$ бала зафіксовані у тих самих 6 (42,9 %) хворих. На 5-й день лікування нормалізація фарингоскопічної картини відбулася лише у 4 (28,6 %) учасників зазначеної групи проти 97,5 % хворих основної групи ($p < 0,01$).

У IIб підгрупі на другому візиті у 8 (80,0 %) пацієнтів відзначалося зменшення інтенсивності больових відчуттів у глотці, проте до достовірно нижчого рівня ($5,11 \pm 0,09$ бала) порівняно з особами Ib підгрупи

($3,19 \pm 0,21$ бала) ($p < 0,001$). У 20,0 % хворих IIб підгрупи достовірна динаміка інтенсивності болю практично не змінилася ($p > 0,05$). При об'єктивному обстеженні ознаки запалення слизової оболонки достовірно зменшилися ($2,98 \pm 0,09$ проти $2,51 \pm 0,19$ бала ($p < 0,05$) основної групи). Лише на 3-му візиті відсутність скарг на больові відчуття в горлі зафіксовано у більшості пацієнтів (80,0 %), проте у 20,0 % хворих залишався помірний дискомфорт у горлі, що свідчить про недостатньо швидкий ефект настання одужання порівняно з пацієнтами на фоні застосування препарату Флубрікс (АО «Фармак», Україна).

Важливе місце в лікуванні гострого вірусного фарингіту посідає не тільки боротьба із запаленням, а й усунення больового синдрому. При місцевому застосуванні запропонований препарат добре абсорбується через слизову оболонку і проникає у вогнище запалення [14, 15, 17, 22, 23]. При місцевому використанні зменшуються набряк слизової оболонки, гіперсекреція слизу, проникність судинної стінки, біль у горлі, а також знижується ризик бактеріальних ускладнень у пацієнтів з ГВФ. Цим пояснюється ефективність препарату Флубрікс (АО «Фармак», Україна) при вірусній етіології захворювання та підсилююча дія при системній антибактеріальній терапії гострого стрептококового тонзиліту. Результати нашого дослідження підтверджуються даними літератури, які стосуються вивчення ефективності місцевого нестероїдного препарату – флупіпрофену у дозі 8,75 мл [14, 15, 17, 22, 23].

Швидкий знеболювальний ефект при застосуванні Флубрікс (АО «Фармак», Україна) сприяє швидкому позбавленню від болю та покращенню якості життя.

Побічних впливів препарату і незадовільних результатів терапії не було зареєстровано; в усіх пацієнтів спостерігалася добра переносимість цього лікарського засобу. Форма випуску препарату зручна для використання і забезпечує достатній фармакологічний ефект.

ВИСНОВКИ

1. Препарат Флубрікс (АО «Фармак», Україна) має виражену знеболювальну і протизапальну дію при захворюваннях глотки. Використання препарату продемонструвало позитивні результати лікування як при гострому вірусному фарингіті, так і гострому стрептококовому тонзиліті.

2. Призначення Флубрікс (АО «Фармак», Україна) одночасно із системними антибіотиками при гострому стрептококовому тонзиліті значно швидше усуває біль у горлі та утруднене ковтання порівняно із застосуванням монотерапії системними антибактеріальними препаратами.

3. Результати клінічного оцінювання продемонстрували ефективність і безпечність препарату Флубрікс у пацієнтів з гострим вірусним фарингітом та гострим стрептококовим тонзилітом у комбінації із системними антибактеріальними препаратами. У простому рандомізованому дослідженні встановлено терміни появи терапевтичного ефекту та переносимість.

Флубрікс®

Проявляє потужну
ПРОТИЗАПАЛЬНУ та
ЗНЕБОЛЮВАЛЬНУ дію^{1,2}

Дії:

- Протизапальна^{1,2}
- Знеболювальна^{1,2}
- Потрапляє прицільно у тканини горла³



Діє до 6 годин⁴



¹- інструкція до медичного застосування «Флубрікс льодяники» ²- інструкція до медичного застосування «Флубрікс спреї» ³- Gibb I.A., Veltri J., 2000; Boots Healthcare New Zealand, 2002, » 3- Limb M. et al. Int J «Scintigraphy can be used to compare delivery of sore throat formulation» Clin Pract 2009;63:606-12 ⁴- Ефективний місцевий засіб при запаленні та болю в горлі. Д.Т. Оріщак «Сімейна медицина» №1 2023
Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
РП №UA/17885/01/01 №91 від «20» січня 2020р. (Наказ МОЗ України від «20» січня 2020р. №91), РП №UA/18976/01/01 від «04» жовтня 2021р. (Наказ МОЗ України від «01» жовтня 2021р. №2128). Виробник: 1. П'єр Фабр Медикамент Продакшн - Еньян. 2. Лозіс Фармасьютикалз С.Л. для АТ "Фармак", 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/, e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/03/2023/ФБС/ДМ/001

Відомості про автора

Оришчак Діана Тадеївна – канд. мед. наук, доцент, кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ; тел.: (067) 583-01-87. E-mail: diana-lor@i.ua
ORCID: 0000-0001-6828-8643

Information about the author

Orishchak Diana T. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Otolaryngology with the Course of Neck and Head Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk; tel.: (067) 583-01-87. E-mail: diana-lor@i.ua
ORCID: 0000-0001-6828-8643

ПОСИЛАННЯ

1. Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for Tonsillitis [Internet]. 2021. Order No. 639. 2021 June 05. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/tonzylit/>.
2. Bil BN. Local treatment in patients with inflammatory diseases of the pharynx. Health Ukraine 21 st. 2019;8:453.
3. Hatless Sat. Acute inflammatory diseases of the pharynx: unclassified materials on the role of local therapy. Health Ukraine 21st. 2019;10:455.
4. Gogunskaya IV. Analgesic or anti-inflammatory effect: what is the priority for a sore throat, why give preference? Ukr med J. 2019;1:129.
5. Yuv Dieeva. Local nonsteroidal anti-inflammatory drugs are effective symptomatic help in eliminating inflammation and pain in the throat. Health Ukraine 21st. 2019;13-14:458-9.
6. Zaichenko AV, Mishchenko OY. Local empiric treatment of acute angina. Ukr Med J. 2016;1(111):84-6.
7. Marushko YuV, Khishchak TV. Sanitation of the oropharynx in children's infectious diseases. Such Pediatrician 2017;1(81):20-5.
8. Masheyko AM, Makarenko OV, Mavrutenkov W, Slatytskyi VK. Review of modern aspects of management of children and adolescents with streptococcal tonsillopharyngitis. Children's Doctor. 2016;1(46):1-8.
9. Masheiko AM. Analysis of infant morbidity of acute pharyngitis and post-streptococcal complications in Ukraine. Soc Pharm Health Care. 2017;3(1):14-22. doi: 10.24959/sphhcj.17.73.
10. Melnikov OF, Marushko YuV, Zelena NA, Movchan OV. Local therapy of acute pharyngitis. Health of Ukraine 21st. 2015;12:455.
11. Melnikov OF, Peleshchenko NA, Tymchenko MD, Rylska OG, Prylutska AD. Anti-inflammatory mechanisms of action of the antiseptic drug Lizak (clinical and immunological study). Otorhinolaryngol. 2020;4(3):34-9.
12. Popovich VI. Modern views on the etiology, diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. Health of Ukraine of the 21st. 2019;21:370.
13. Pochueva TV. Strong and long-lasting white in the throat: focus on the optimal solution to the problem. Pharm practice. 2018;(10):34-6.
14. Aspley S, Shephard A, Schachtel E, Sanner K, Savino L, Schachtel B. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg lozenge in patients with a swollen and inflamed sore throat. Curr Med Res Opin. 2016;32(9):1529-38. doi: 10.1080/03007995.2016.1187119.
15. Benrimoj SJ, Langford JH, Christian J, Charlesworth A, Steans A. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge Flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Clin Drug Investig. 2001;21(3):183-93. doi: 10.2165/00044011-200121030-00004.
16. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making. 1981;1(3):239-46. doi: 10.1177/0272989X8100100304.
17. De Looze F, Russo M, Bloch M, Montgomery B, Shephard A, Smith G, et al. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg spray in patients with sore throat due to an upper respiratory tract infection: A randomised controlled trial. Eur J Gen Pract. 2016;22(2):111-8. doi: 10.3109/13814788.2016.1145650.
18. Fletcher-Lartey S, Yee M, Gaarslev C, Khan R. Why do general practitioners prescribe antibiotics for upper respiratory tract infections to meet patient expectations: a mixed methods study. BMJ Open. 2016;6(10):e012244. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012244.
19. Lean WL, Arnup S, Danchin M, Steer AC. Rapid diagnostic tests for group A streptococcal pharyngitis: a meta-analysis. Pediatr. 2014;4:1-11. doi: 10.1542/peds.2014-1094.
20. National Institute for Health and Care Excellence guideline. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing [Internet]. Manchester: NICE; 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/chapter/Recommendations>.
21. Shephard A, Smith G, Aspley S, Schachtel BP. Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenges in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of 'strep throat'. Int J Clin Pract. 2015;69(1):59-71. doi: 10.1111/ijcp.12536.
22. Schachtel B, Aspley S, Shephard A, Schachtel E, Lorton MB, Shea T. Onset of analgesia by a topically administered flurbiprofen lozenge: a randomised controlled trial using the double stopwatch method. Br J Pain. 2018;12(4):208-16. doi: 10.1177/2049463718756152.
23. Watson N, Nimmo WS, Christian J, Charlesworth A, Speight J, Miller K. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Int J Clin Pract. 2000;54(8):490-6.
24. World Health Organization. Antimicrobial Resistance Fact sheet [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
25. Weber R. Pharyngitis. Prim Care. 2014;41(1):91-8. doi: 10.1016/j.pop.2013.10.010.

Стаття надійшла до редакції 09.01.2023. – Дата першого рішення 16.01.2023. – Стаття подана до друку 17.02.2023

Оцінка якості життя пацієнтів із коморбідністю гіпотиреозу і хронічного панкреатиту

О. О. Саламадзе, Л. С. Бабінець

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

На сьогодні коморбідність визнано загальносвітовою проблемою сучасної медицини у всьому світі. Поєднана патологія щитоподібної і підшлункової залози вимагає постійного пошуку і вдосконалення індивідуального підходу до лікування пацієнтів та може покращити масштабні соціально-економічні наслідки.

У статті наведені дані аналізу якості життя (ЯЖ) пацієнтів із коморбідністю гіпотиреозу (Гт) і хронічного панкреатиту (ХП).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 62 стаціонарних хворих на Гт із супутнім ХП, які перебували на лікуванні в гастроентерологічному центрі Рівненської обласної клінічної лікарні імені Юрія Семенюка. До групи порівняння включено 48 пацієнтів з ізольованим ХП. Для оцінки вираженості гастроентерологічної симптоматики і ЯЖ використовували опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

Результати. Аналізуючи дані опитувальника GSRS, встановлено, що у хворих на Гт із супутнім ХП провідне місце у клініці захворювання посідали рефлюксий, больовий і диспепсичний синдроми ($p > 0,05$). За шкалами опитувальника GSRS встановлено обтяження клінічного перебігу Гт із коморбідністю ХП у таких хворих, а саме: за шкалою гастрального рефлюксу – на 48,57%, за шкалою диспепсії – на 35,84 %, діареї – на 26,94 %, закрепку – на 19,93 %, абдомінального болю – на 40,81 %.

Висновки. У результаті дослідження встановлено достовірно нижчий рівень ЯЖ у хворих на гіпотиреоз (Гт) із супутнім хронічним панкреатитом (ХП) порівняно з ізольованим перебігом ХП. Доведено, що коморбідність Гт і ХП призводить до ускладнення клінічного стану пацієнтів.

Ключові слова: якість життя, хронічний панкреатит, гіпотиреоз, щитоподібна залоза, підшлункова залоза, опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

Assessment of the quality of life of patients with comorbidity of hypothyroidism and chronic pancreatitis

О. О. Salamadze, L. S. Babinets

Today, comorbidity has been recognized as a global problem of modern medicine around the world. The combined pathology of the thyroid gland and pancreas requires constant search and improvement of an individual approach to the treatment of patients and can improve large-scale socio-economic consequences.

The article presents the analysis of quality of life (QL) of patients with comorbidity of hypothyroidism and chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. The study included 62 inpatient patients with hypothyroidism and concomitant CP, who were treated at the gastroenterology center of the Yuriy Semeniuk Rivne Regional Clinical Hospital. The comparison group involved 48 patients with isolated CP. GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) was used to evaluate the severity of gastroenterological symptoms and QL.

Results. Analyzing the data of the GSRS questionnaire, it was found that in patients with hypothyroidism with concomitant CP, reflux, pain and dyspeptic syndromes were the most common clinical manifestations ($p > 0.05$). According the GSRS questionnaire results, the clinical course of patients with the hypothyroidism was complicated by the comorbidity of the CP, namely: on the scale of gastric reflux – by 48.57 %, on a scale of dyspepsia – by 35.84 %, diarrhea – by 26.94 %, constipation – by 19.93 %, abdominal pain – by 40.81 %.

Conclusions. As a result of the study, the lower level QL in patients with hypothyroidism with concomitant chronic pancreatitis (CP) was established compared to the isolated course of CP. It was determined that the comorbidity of hypothyroidism and CP leads to a complication of the clinical condition of patients.

Keywords: quality of life, chronic pancreatitis, hypothyroidism, thyroid, pancreas, GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

За даними World Health Organization, серед ендокринних порушень захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) посідають друге місце після цукрового діабету. Патологією ЩЗ страждає понад 200 млн людей у світі [25]. У жінок проблеми з гормонами ЩЗ виникають значно частіше, ніж у чоловіків [2, 9, 12, 13]. За останні роки абсолютний приріст нововиявлених захворювань в економічно розвинених країнах становив 52 % серед жінок і 17 % серед чоловіків.

За 10 років кількість випадків гіпотиреозу (Гт) зросла на 38,9 %, а в розрахунку на 100 тис. населення – майже на 50 випадків на 100 тис. [10, 25]. За даними сучасних статичних досліджень, у хворих гастроентерологічного профілю відзначається неухильне зростання в якості коморбідної патології кількості захворювань ЩЗ, що характеризує Гт як результат розвитку інших захворювань [16, 20]. Хронічний панкреатит (ХП) є одним із частих коморбідних станів при Гт.

ХП – хронічне прогресуюче запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ), яке обумовлене безліччю факторів, що патологічно супроводжується незворотним порушенням внутрішньої та зовнішньої секреторної функції даного органа [3–7]. ХП є важливою патологією гастроентерологічного профілю, оскільки нерідко призводить до інвалідації хворих.

У загальній структурі захворювань органів травлення ця недуга становить 5,1–9,0 % на 100 тис. населення та посідає третє місце серед усіх нозологій травного тракту [19]. Цю ситуацію можна пояснити поліпшенням способів діагностики та посиленням впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища, зростанням медикаментозного навантаження, вживанням алкоголю, зниженням якості харчування та загального рівня життя. Захворювання потребує довгострокового лікування і подальшого нагляду за станом протягом тривалого часу [8, 11, 15, 18, 26].

Поєднання Гт та ХП обумовлює значні соціально-економічні збитки, що визначається витратами на медичне обслуговування та соціальне забезпечення у зв'язку із втратою працездатності, інвалідністю і передчасною смертю хворих [14, 20–23]. Крім того, при коморбідності уражень ШЦЗ та ПЗ прогноз для одужання рідко сприятливий, оскільки тактика лікування ускладнюється [16, 17, 19, 23].

Відповідно до сучасної концепції клінічної медицини, якість життя (ЯЖ) хворого є або головною, або додатковою, або єдиною метою лікування. Оцінка ЯЖ особливо важлива при хронічних захворюваннях, що вимагають тривалої терапії. Отже, вивчення впливу супутнього Гт у хворих на ХП є важливим та актуальним для клінічної практики.

Мета дослідження: оцінювання ЯЖ пацієнтів із коморбідним перебігом Гт і ХП за даними опитувальника GSRS.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 62 хворих на Гт із супутнім ХП, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному центрі Рівненської обласної клінічної лікарні імені Юрія Семенюка. До групи порівняння увійшли 48 хворих на ізольований ХП. Середній вік усіх пацієнтів становив 51,4±26,7 року.

Діагноз Гт та ХП верифікували на підставі даних анамнезу захворювання, клінічних проявів і результатів лабораторно-інструментальних досліджень. Загальноклінічні і біохімічні обстеження проводили хворим на Гт у стадії медикаментозної компенсації у поєднанні з ХП у фазі загострення та нестійкої ремісії.

Для оцінювання вираженості гастроентерологічної симптоматики і ЯЖ використовували опитувальник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), що містить 15 запитань, згрупованих у 5 шкал:

- 1) абдомінальний біль,
- 2) диспепсичний синдром,
- 3) синдром закрепку,
- 4) синдром діареї,
- 5) рефлюкс-синдром.

У цьому опитувальнику GSRS показники шкал коливаються від 1 до 7, більш високі значення відпо-

Показники ЯЖ за опитувальником GSRS у хворих на Гт із супутнім ХП та хворих на ХП, M±m

Параметр шкал ЯЖ опитувальника GSRS	Група	
	пацієнти з Гт і ХП, n=62	пацієнти з ХП, n=48
Абдомінальний біль	4,52±0,19**	3,21±0,30*
Рефлюкс-синдром	3,12±0,10**	2,10±0,16*
Закреп	3,55±0,12**	2,96±0,20*
Діарея	3,77±0,10**	2,97±0,16*
Диспепсія	2,35±0,10**	1,73±0,34*
Сумарний бал ЯЖ-ШКТ	3,46±0,11**	2,59±0,19*

Примітки: * – вірогідність різниці показників щодо таких у групі контролю (p<0,05); ** – вірогідність різниці показників пацієнтів з їх коморбідністю Гт і ХП щодо таких у групі з ізольованим ХП (p<0,05).

відають більш вираженим симптомам. Оскільки у здорових людей немає жодних скарг з боку травного тракту, середнє значення за всіма шкалами опитувальника GSRS вважають за 1 бал [10].

Отримані дані були статистично опрацьовані за допомогою програми «Microsoft Excel». Обчислювалися середні арифметичні величини (M) із середніми квадратичними відхиленнями (m). Перевірку гіпотез про достовірність різниці двох середніх (p) виконували за допомогою t-критерію Стьюдента. Результати вважали достовірними при рівні статистичної значущості p<0,05 [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу параметрів ЯЖ у хворих на Гт з наявністю або відсутністю супутнього ХП за шкалою GSRS у досліджуваних групах було виявлено деякі зміни (таблиця). Так, значення балів за шкалою абдомінального болю у хворих з наявністю ХП становило у середньому 2,83±0,19, у групі хворих на Гт на тлі ХП – 4,52±0,30 (p<0,05). Також було констатовано статистично значущі вищі рівні показників шкал опитувальника GSRS (у балах) у групі пацієнтів із поєднаним перебігом Гт і ХП щодо таких у групі ізольованого ХП:

- за шкалою гастрального рефлюксу – на 48,57%,
- за шкалою диспепсії – на 35,84 %,
- діареї – на 26,94 %,
- закрепку – на 19,93 %,
- абдомінального болю – на 40,81 % (p<0,05).

Сумарна різниця за всіма шкалами опитувальника GSRS становила 33,59 %, що дозволяє доказово стверджувати про обтяження клінічного перебігу Гт із коморбідністю ХП.

Отже, було доведено обтяження клінічної симптоматики ХП і зниження ЯЖ (відповідно до опитувальника GSRS) пацієнтів із Гт при поєднаному перебігу з ХП.

ВИСНОВКИ

1. Було доведено, що коморбідність гіпотиреозу (Гт) і хронічного панкреатиту (ХП) призводить до ускладнення клінічного стану пацієнтів за даними

опитувальника GSRS гастроентерологічного хворого за шкалою гастрального рефлюксу – на 48,57 %, за шкалою диспепсії – на 35,84 %, діареї – на 26,94 %, закрепу – на 19,93 %, абдомінального болю – на 40,81 % ($p < 0,05$).

2. Якість життя пацієнтів із поєднаним перебігом Гт із ХП була достовірно нижчою порівняно з ізольо-

ваним ХП (сумарна різниця між групами за всіма шкалами опитувальника GSRS становила 33,59 %; $p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень: наукове обґрунтування включення ад'ювантних засобів для підвищення ефективності комплексного ведення пацієнтів із Гт у поєднанні із ХП.

Відомості про авторів

Саламадзе Ольга Олександрівна – асистент, кафедра внутрішніх хвороб № 2, ДЗ «Луганський державний медичний університет»; аспірант, кафедра терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; тел.: (050) 109-49-00. *E-mail:* Salamadze.olga@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5896-5452

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

Salamadze Olha O. – MD, Assistant of Professor, Department of Internal Medicine No. 2, State Institution «Luhansk State Medical University»; PhD-student, Department Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil; tel.: (050) 109-49-00. *E-mail:* Salamadze.olga@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5896-5452

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

ORCID: 0000-0002-0560-1943

ПОСИЛАННЯ

- Vasylenko OA, Sencha IA. Mathematical and statistical methods of analysis in applied research: teaching manual. Odesa: ONAZ named after O. S. Popova; 2011.166 p.
- Lyashuk PM, Lyashuk RP, Shkhdnynskyi IV. Some debatable issues of the problem of hypothyroidism. *Clin Experimental Pathol.* 2020;19(4):102-06.
- Onikiyenko VG. Chronic pancreatitis: current status and problems of prevention and treatment. Vol. 2. Thematic information-recommendation index of articles on gastroenterology. Odesa: OdNU; 2021. 18 p.
- Palyanytsia AS. Risk factors for chronic pancreatitis. In: Material of the 103rd final science-practice. Conf. from international with the participation of the teaching staff of the Bukovyna State Medical University; 2022 February 14; Ivano-Frankivsk. Ivano-Frankivsk: BSMU; 2022. 202 p.
- Sabat ZI, Babinets LS. Possibilities of studying vegetative status in chronic pancreatitis in outpatient practice and science. *Achievements of clinical and experimental medicine.* 2021;(1):17-22.
- Hristych TM, Gontsaryuk DO. Chronic pancreatitis and gastroesophageal reflux disease: pathogenetic features of the combination. *Health of Ukraine. Gastroenterol. Hematol. Coloproctol.* 2020;(1):22.
- Hristych TM, Hontsaryuk DO. Chronic pancreatitis: about some complications, features of pathogenesis and course. *Gastroenterol. Hematol. Coloproctol.* 2021;55(4):263-9. doi: 10.22141/2308-2097.55.4.2021.247920.
- Shevchenko N. Experience of treating patients with chronic pancreatitis with accompanying inflammatory phenomena of the organs of the gastroduodenal zone. In: Proceedings of the XIV International Congress of Students and Young Scientists; April 13-15, 2020; Ternopil: TNMU; 2020. p. 5.
- Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, Boran G. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(2):298-303. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03509.x
- Alarcon G, Figueredo V, Tarkoff J. Thyroid Disorders. *Pediatr Rev.* 2021;42(11):604-18. doi: 10.1542/pir.2020-001420.
- Benjamin O, Lappin SL. Chronic Pancreatitis. 2022 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482325/>.
- Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, et al. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:612320. doi: 10.3389/fendo.2020.612320.
- Drewes AM, van Veldhuisen CL, Bellin MD, Besselink MG, Bouwense SA, Olesen SS, et al. Assessment of pain associated with chronic pancreatitis: An international consensus guideline. *Pancreatol.* 2021;21(7):1256-84. doi: 10.1016/j.pan.2021.07.004.
- Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, Ford I, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;320(13):1349-59. doi: 10.1001/jama.2018.13770.
- Futagami S, Yamawaki H, Agawa S, Ikeda G, Noda H, Kirita K, et al. Comparison of Functional Dyspepsia and Early Chronic Pancreatitis. *J Nippon Med Sch.* 2020;87(1):2-6. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-101.
- Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004;292(21):2591-9.
- Hegedüs L, Bianco AC, Jonklaas J, Pearce SH, Weetman AP, Perros P. Primary hypothyroidism and quality of life. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(4):230-42. doi: 10.1038/s41574-021-00625-8.
- Keller CE, Wilcox CM, Gudleski GD, Branham S, Lackner JM. Beyond Abdominal Pain: Pain Beliefs, Pain Affect, and Distress as Determinants of Quality of Life in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(6):563-8. doi: 10.1097/MCG.0000000000000922.
- Kichler A, Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs.* 2020;80(12):1155-68. doi: 10.1007/s40265-020-01360-6.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344(7):501-9. doi: 10.1056/NEJM200102153440707.
- Mitchell AL, Hegedüs L, Žarković M, Hickey JL, Perros P. Patient satisfaction and quality of life in hypothyroidism: An online survey by the british thyroid foundation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94(3):513-20. doi: 10.1111/cen.14340.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304(12):1365-74. doi: 10.1001/jama.2010.1361.
- Shimosegawa T. A New Insight into Chronic Pancreatitis. *Tohoku J Exp Med.* 2019;248(4):225-38. doi: 10.1620/tjem.248.225.
- Sun ZQ, Ojamaa K, Coetzee WA, Artman M, Klein I. Effects of thyroid hormone on action potential and repolarizing currents in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(2):E302-7. doi: 10.1152/ajpendo.2000.278.2.E302.
- Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301-16. doi: 10.1038/nrendo.2018.18.
- Yi C, Wang X, Ye H, Lin J, Yang X. Patient-reported gastrointestinal symptoms in patients with peritoneal dialysis: the prevalence, influence factors and association with quality of life. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):99. doi: 10.1186/s12882-022-02723-9.

Стаття надійшла до редакції 16.01.2023. – Дата першого рішення 20.01.2023. – Стаття подана до друку 17.02.2023

Анемія злоякісного захворювання: сучасні можливості лікування (Огляд літератури)

Л.А. Сивак¹, Ю.Ю. Дерпак², Н.В. Горяїнова³, О.В. Кучер², Г.І. Мороз²

¹Національний інститут раку, м. Київ

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

³ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ

Анемія є одним із найчастіших ускладнень онкологічних захворювань. Ступінь вираженості анемії залежить від тяжкості хвороби та швидкості її розвитку. В огляді літератури представлені причини і механізми розвитку анемії у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, обговорюється її негативний вплив не тільки на якість життя, а й на ефективність хіміотерапії, обговорюються існуючі клінічні рекомендації з лікування анемії із застосуванням еритропоезистимулюючих препаратів та препаратів заліза.

Особливий акцент зроблено на ефективності застосування сучасних внутрішньовенних препаратів заліза. Наведено короткий огляд даних літератури з проблеми використання внутрішньовенних препаратів заліза в клінічній практиці. В огляд включені переважно дані контрольованих рандомізованих клінічних досліджень, що вважаються найбільш інформативними в доказовій медицині.

Останнім часом з'явилися ефективні та безпечні внутрішньовенні препарати заліза, розроблено шляхи їх введення, дози та формули для розрахунку загального дефіциту заліза в організмі. Отримані дані про важливість анемії, частота якої при пухлинних захворюваннях невідносно зростає.

У багаточисельних рандомізованих дослідженнях, що проходили по відкритому протоколу, продемонстровано значення рівня гемоглобіну (Hb) для якості життя онкологічних хворих, які отримують хіміотерапію. До використання рекомбінантного еритропоетину (рЕПО) в онкологічних хворих з анемією застосовувались трансфузії еритроцитарної маси. Проте гемотрансфузії могли супроводжуватись розвитком ускладнень, передачею трансмісивних інфекцій, посттрансфузійними реакціями, алоїмунізацією та впливом на пухлинний клон з можливістю стимуляції пухлинного росту.

Завдяки створенню нового покоління препаратів заліза для доведеного введення збільшилась безпека застосування парентеральних препаратів заліза.

Ключові слова: анемія злоякісного новоутворення, онкогематологічні захворювання, солідні пухлини, лікування, препарати заліза, парентеральний шлях введення, показання, ефективність.

Anemia in neoplastic disease: current treatment options

L.A. Syvak, Yu. Yu. Derpak, N.V. Goryainova, O.V. Kucher, H.I. Moroz

Anemia is one of the most common complications of cancer. The severity of anemia depends on the severity of the disease and the course of its development. The review of the literature presents the causes and mechanisms of anemia in patients with malignant neoplasms, discussing its negative impact not only on the quality of life, but also on the effectiveness of chemotherapy, existing clinical recommendations for the treatment of anemia with the use of *erythropoiesis-stimulating agents*. The attention is paid to the effectiveness of modern intravenous iron preparations. A brief overview of the literature data on the problem of use of intravenous iron preparations in clinical practice is presented. The review includes mainly the data of controlled randomized clinical studies, which are considered to be most informative in evidence.

Recently, effective and safe intravenous iron preparations have appeared, the ways of their introduction, doses and formulas have been developed to calculate the overall deficit of iron in the organism. The data on the anemia importance, the incidence of which in tumor diseases, increases constantly, were found.

In numerous randomized studies that have taken place over the open protocol, the value of hemoglobin (Hb) level for the quality of life of cancer patients receiving chemotherapy is demonstrated. Before *recombinant* human erythropoietins (rHuEPO) the transfusion of erythrocyte mass was used in cancer patients with anemia. However, hemotransfusion could be accompanied by the development of complications, transmission of transmissible infections, post-transfusion reactions, aloimmunization and the effect on the tumor clone with the possibility of stimulating tumor growth.

The safety of iron parenteral preparations has increased because of the creation of a new generation of iron drugs.

Keywords: anemia of malignant neoplasm, oncohematological diseases, solid tumors, treatment, iron preparations, parenteral administration, indications, efficacy.

Численні дослідження останніх років продемонстрували, що анемія є одним із найчастіших ускладнень онкологічних захворювань [2–8, 11–17]. За даними одного з найбільш комплексного реєстраційного дослідження ECAS (European Cancer Anemia Survey), в якому проана-

лізовано дані шестимісячного спостереження в країнах Євросоюзу 15 тис. хворих з різними злоякісними новоутвореннями, анемія спостерігалась у 39,3% пацієнтів [42].

Частота розвитку анемії залежить від типу пухлини та стадії пухлинного процесу [37]. Вираженість анемії

змінюється залежно від розповсюдженості пухлинного процесу, тактики лікування та віку пацієнта. В онкологічних хворих анемія має складне походження та може бути обумовлена низкою причин:

- дефіцит заліза (хронічні крововтрати),
- недостатнє надходження заліза у зв'язку з порушенням харчування, що пов'язано з відсутністю апетиту чи наявністю нудоти/блювання,
- зниженням всмоктування заліза при анемії хронічних захворювань,
- пригніченням еритропоезу (інфільтрація кісткового мозку пухлинними клітинами, пригнічення еритропоезу цілою низкою цитокінів),
- гемоліз [38, 48, 54, 57].

Спільним у патогенезі багатьох онкологічних та онкогематологічних захворювань є наявність анемічного синдрому, механізми розвитку якого можуть значно відрізнятись [21, 23–28, 34–39, 44, 45]. Успішна корекція анемії супроводжується покращенням результатів лікування основного захворювання [10, 39, 44].

Лікарям багатьох спеціальностей відомо, що сьогодні застосовують комплексний підхід до лікування анемічного синдрому в онкологічній та онкогематологічній практиці [3, 7, 8, 16]. Згідно із сучасним протоколом, в усьому світі погоджено поєднане застосування гемотрансфузій, стимуляторів еритропоезу та внутрішньовенних препаратів заліза [7, 9, 23, 33, 37, 40–42, 46, 53–56]. Фахівці часто недостатньо інформовані про ті численні стани, за яких можливо успішне застосування внутрішньовенних препаратів заліза [3, 16]. Останнє десятиріччя відомо розширенням спектра захворювань, за яких вони використовуються [19–23]. Нове покоління внутрішньовенних препаратів заліза продемонстрували високу терапевтичну ефективність при низькій токсичності та мінімальній кількості побічних дій [1, 4, 10, 13, 18, 21].

Крім вже відомих показань до призначення, внутрішньовенні препарати заліза успішно застосовуються як в монотерапії, так і в поєднанні з препаратами рекомбінантного еритропоетину [2, 7, 13, 15–18, 22, 23]. Відомо, що захворюваність на онкологічні та онкогематологічні захворювання у світі і в Україні зокрема має неухильну тенденцію до зростання [1, 18–20, 27, 30–32, 49, 58].

Авторами проведено систематизацію та узагальнення сучасних даних щодо особливостей використання парентеральних препаратів заліза, еритропоетину та гемотрансфузій для корекції анемічного синдрому в онкологічній та онкогематологічній практиці, а також аналіз новітніх наукових досягнень з даного питання та висвітлення перспектив.

Проведено пошук інформації у сучасних електронних і друкованих джерелах, пошукових наукових базах із використанням методів аналізу та узагальнення. Результати досліджень знаходили в базах даних за останні десятиріччя за ключовими словами, що мають відношення до анемії злоякісного захворювання незалежно від їх дизайну.

Під час проведення аналізу літератури застосовували такі методи: інформаційно-аналітичний, бібліосемантичний, системного підходу, структурно-логічного аналізу і порівняльного контент-аналізу.

Відомо, що анемічний синдром є одним із найчастіших ускладнень при онкологічних та онкогематологічних захворюваннях [10, 29, 42, 44, 45, 48, 54, 55]. Він виникає як внаслідок пухлинного процесу, так і за цитостатичної терапії, що використовується для лікування зазначених вище захворювань, а також за наявності гемолізу, спленомегалії, геморагічного синдрому, гемодилуції, неефективного еритропоезу, порушення каскаду регулювання обміну заліза в організмі, важливою ланкою якого прийнято вважати білок гепсидин, і супроводжується зниженням рівня гемоглобіну (<120 г/л [15, 37, 44, 45, 50–57].

Такий вид анемії при онкологічних та онкогематологічних захворюваннях називається анемія злоякісного новоутворення (АЗН) та згідно з Міжнародної класифікації хвороб (МКХ, International Classification of Diseases – ISD) має шифр D63.0.

АЗН може виникати внаслідок різних причин, найбільш вагомими серед них є:

- зниження кількості еритроїдних клітин-попередниць ендотеліальних клітин-попередниць (ЕКП) у кістковому мозку (КМ);
- зниження їх чутливості до проліферативних сигналів;
- наявність неопластичного процесу та інфекцій, аутоімунного гемолізу, функціонального дефіциту заліза.

Вважають, що вагомою ланкою в патогенезі АЗН є відсутність компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів, а також негативний вплив на кістковий мозок хіміотерапії та її інтенсивності [8, 30–33, 48, 54].

АЗН є з одним із проявів і водночас ускладненням онкологічних захворювань [2, 10, 21, 23, 28, 33, 37, 42, 52]. Частота її виявлення різна, залежить від діагнозу та стадії захворювання. Частота та ступінь важкості АЗН залежать від типу пухлинного процесу, стадії та тривалості захворювання, характеру терапії. До факторів, що спричинюють розвитку АЗН, належать також початковий рівень гемоглобіну, жіноча стать, рефрактерність захворювання до спеціальної терапії [10, 44, 47, 48, 54, 55].

Анемію нерідко виявляють вже на початку злоякісного захворювання. Так, при лімфомах на момент встановлення діагнозу анемію виявляють у 40% хворих, а при проведенні хіміотерапії – у 70–74%. Множинна мієлома в 73% випадків маніфестує анемічним синдромом, при цьому у 44% хворих спостерігається виражена анемія. Згідно з результатами багатоцентрового дослідження, серед 3010 хворих з гематологічними пухлинами та 11 453 хворих із солідними пухлинами при первинній діагностиці у 48% та 28% хворих відповідно діагностували анемію. У процесі проведення специфічного лікування вказані показники збільшувались до 72% та 66% відповідно [23–25, 34–39, 42, 44, 45, 52].

Частота анемії може збільшуватись у ході проведення хіміотерапевтичного (ХТ) чи променевого лікування. Так, при лімфопроліферативних захворюваннях, лімфомі Ходжкіна, при первинному огляді анемію виявляли у 22% хворих, її частота збільшувалась у процесі лікування хіміотерапевтичними препаратами до 54,5%; при неходжкінських лімфомах – з 34,9% до 73,7%; при хронічному лімфолейкозі – з 30,1% до 72,9%; при множинній мієломі – з 56% до 77,4%; при гострих мієлоїдних та лімфоїдних лейкозах, мієлоди-

спластичному синдромі на момент встановлення діагнозу анемію виявляли у 60–98 %; при первинному мієлофіброзі – до 38 % (з рівнем гемоглобіну <100 г/л).

Для хворих на хронічний мієлолейкоз та есенціальну тромбоцитемію анемія на ранніх стадіях захворювання не характерна, проте частота її може суттєво зростати на тлі лікування та у разі прогресії захворювання:

- при хронічному мієлолейкозі на тлі терапії інгібіторами тирозинкінази, в результаті токсичного впливу препарату на гемопоєз анемія спостерігається у 68–93% пацієнтів;
- у хворих на есенціальну тромбоцитемію у фазі бластного кризу анемія спостерігається у 74% [27, 28, 48, 54].

Анемія при пухлинних захворюваннях системи крові розвивається внаслідок чисельних патогенетичних процесів, з яких у більшості випадків вона викликана вираженою пухлинною інфільтрацією кісткового мозку з витісненням нормального гемопоєзу, пригніченням еритропоєзу прозапальними цитокінами – фактор некрозу пухлин- α (ФНО- α), інтерлейкін-1, інтерферон- γ тощо, зниженням секреції ендogenous еритропоєтину та супресією чутливості рецепторів еритропоєтину, дизеритропоєзом, гемолізом, порушенням обміну заліза – в основі якого лежить підвищення продукції гепсидину, феритину та трансферину, геморагічним синдромом [2, 21, 56, 57].

Основними механізмами розвитку анемії, що індукована хіміотерапією, є безпосередній вплив цитостатичних препаратів на кістковий мозок (КМ) та порушення функції нирок [19–23, 33, 37]. Відомо, що пусковий механізм розвитку анемії індукується практично всіма цитостатичними препаратами. Багато цитостатичних препаратів, що використовуються для лікування онкологічних хворих, пригнічують проліферацію ендотеліальних клітин-попередниць (ЕКП) у КМ [10, 23, 27, 48, 54].

Ключовим механізмом анемії злоякісних новоутворень є неадекватна реакція еритропоєтину на ступінь анемії, що проявляється зменшенням його продукції та зниженням чутливості еритроїдних клітин-попередниць до еритропоєтину [7, 14, 26, 40, 41]. Низький рівень еритропоєтину в сироватці крові постійно виявляють у пацієнтів із солідними пухлинами. Втрата взаємозалежності між рівнями еритропоєтину в сироватці крові та вмістом гемоглобіну свідчить про відсутність нормального механізму негативного зворотного зв'язку, що стимулює продукцію еритропоєтину [7, 23, 38].

Проте з'явилися роботи, що свідчать про те що у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та важким ступенем анемії до початку терапії рівень еритропоєтину в сироватці крові перевищує показники у пацієнтів з нормальним рівнем гемоглобіну, тоді як після корекції рівня гемоглобіну концентрація рівня еритропоєтину в сироватці крові достовірно знижується [44, 54, 55].

Одним з важливих прогностичних факторів при пухлинних захворюваннях є рівень гемоглобіну [2, 9, 15, 21, 37]. Отримані дані, що свідчать про вагому різницю в загальній виживаності, досягненні локального контролю та контролю над віддаленими результатами у хворих зі зниженим рівнем гемоглобіну [23, 37, 42, 44].

Загальним висновком для всіх цих досліджень є те, що критичним фактором у досягненні протипухлин-

ного контролю є не початковий рівень гемоглобіну, а той рівень, що досягається чи підтримується в період проведення терапії. Оскільки саме в зв'язку з розвитком гіпоксії анемія впливає на ріст пухлини та її метастазування. Гіпоксія здатна індукувати зміну всередині пухлинної клітини з експресією ендотеліального фактора росту, який стимулює ангиогенез та збільшує таким чином потенціал для росту пухлини та її метастазування [37, 42, 44, 54, 55].

Симптоми прояву анемії різноманітні, що обумовлено розвитком гіпоксії в органах і тканинах з наступним порушенням їх функцій. Ступінь вираженості цих симптомів залежить від важкості анемії, швидкості її виникнення, компенсаторних механізмів, основного захворювання та супутньої патології, функції серцево-судинної та дихальної систем, а також фізичного стану пацієнта [27, 48, 54]. Клінічні прояви анемічного синдрому залежать не тільки від рівня гемоглобіну, а і швидкості його зниження [15, 21, 44, 55].

Анемія повільно розвивається у пацієнтів молодого віку і довго не проявляється, аж до значного чи швидкого зниження рівня гемоглобіну. Водночас пацієнти літнього віку, які мають супутню патологію з боку серця, гірше переносять навіть незначне, але швидке зниження рівня гемоглобіну [48, 54]. Одним із найчастіших симптомів анемії є швидка втомлюваність (слабкість), що значно знижує якість життя хворих. Цей симптом зустрічається у 75 % онкологічних хворих [23, 42–45]. Нерідко помірна анемія є причиною незадовільної якості життя хворих, проявом її є швидка втомлюваність, дратливість, порушення сну, пригніченим настроєм, зниженням працездатності та переносимості фізичних навантажень, відзначають порушення концентрації уваги та інше [37, 50–52, 54, 55].

Якщо розглядати проблему в історичному аспекті, то до 80-х років минулого сторіччя основним методом лікування анемії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями була трансфузійна терапія із застосуванням еритроцитарної маси [10, 46, 54–56]. Відомо, що застосування трансфузійних засобів поєднано з низкою негативних факторів, про наявність яких необхідно пам'ятати. Після проведення гемотрансфузійної терапії можуть розвинути посттрансфузійні реакції та ускладнення, вірогідність яких збільшується паралельно зі збільшенням кількості трансфузій [56, 57].

Частота виникаючих ускладнень, ризик НЛІ-імунізації, зміни епідеміологічної ситуації та усвідомлення високого ризику інфікування хворих, насамперед ВІЛ, вірусами гепатитів (HCV, HBV, HIV), цито-мегааловірусом, NYLV-1 тощо призвели до певної впровадженості показань до трансфузій. Трансфузії еритроцитарної маси можуть підсилити пригнічення продукції ендogenous еритропоєтину, що призводить до ще більшого пригнічення еритропоєзу та до посилення залежності від трансфузій донорських еритроцитів. Саме тому для компенсації ризику, що пов'язаний із замісними трансфузіями донорських еритроцитів, трансфузійна «межа» (рівень гемоглобіну, за якого проводять замісні трансфузії) по можливості знижується. При такому підході анемія лишається майже без лікування у багатьох хворих [46, 48, 54].

Показаннями до трансфузії еритроцитів у хворих з онкологічними захворюваннями є:

- зниження рівня гемоглобіну (< 70 г/л), еритроцитів ($< 2,5 \times 10^{12}$ /л) та гематокриту ($< 0,25$ л/л). Підвищення рівня гемоглобіну до 80–90 г/л достатньо для купірування клінічно значущих проявів анемії (задишка і тахікардія) та усунення гіпоксії тканин [55].

З метою обґрунтованого ухвалення рішення про доцільність застосування стимуляторів еритропоєзу необхідно визначити прогностичні фактори, що впливають на ефективність лікування. Раніше значну увагу приділяли початковій (базальній) концентрації рекомбінантного еритропоєтину у сироватці крові. Застосування цього критерію базувалося на тому, що хворі з анемією, у яких спостерігається дефіцит ендогенного еритропоєтину, мусять реагувати на рекомбінантний еритропоєтин краще, ніж пацієнти з анемією, але адекватною продукцією еритропоєтину. Це положення не було доведено всіма дослідниками і тому не є універсальним методом прогнозу на терапію рекомбінантним еритропоєтином [7, 14, 26, 38, 40, 41, 44, 55].

Як і багато інших препаратів, рекомбінований еритропоєтин має і побічні ефекти. Але більшість з них пов'язана не з дією препарату, а з безпідставно швидким приростом гемоглобіну чи його високим цільовим рівнем, що пов'язано із загрозою тромбоемболічних ускладнень. Тому необхідно ретельно контролювати рівень гемоглобіну, і, якщо за перші 2 тиж терапії приріст гемоглобіну > 10 г/л або перебільшив рівень 110 г/л, то доза рекомбінантного еритропоєтину має бути зменшена.

Ризик тромбоемболічних ускладнень підвищений у хворих з уперше встановленим активним пухлинним процесом, тому їх лікування слід почати зі специфічної терапії, досягти редукції пухлинної маси, а в подальшому, зважаючи на рівень гемоглобіну, вирішити питання про призначення рекомбінантного еритропоєтину. Пацієнтам, які отримують рекомбінований еритропоєтин, необхідно періодично вимірювати артеріальний тиск, бо існує ризик розвитку артеріальної гіпертензії, а також контролювати кількість тромбоцитів, позаяк можливі випадки розвитку тромбоцитозу. Іноді виникає головний біль та алергічні реакції, але ці ускладнення зустрічаються нечасто та легко усуваються.

Використання внутрішньовенних препаратів заліза в комбінації з препаратами рекомбінованого еритропо-

єтину сьогодні є реальною альтернативою призначення гемотрансфузій еритроцитів. Розрахунки свідчать про те, що ін'єкційні препарати заліза, за умови їх правильного призначення, мають високу клінічну ефективність, сприяють швидкому одужанню хворих, скорочують термін лікування та перебування хворих у стаціонарах, знижують вартість лікування [9, 16, 23, 29, 42, 44, 53].

Враховуючи кінетичні (лабільні, стабільні) чи термодинамічні форми (слабкі, сильні) умовно препарати заліза для парентерального застосування поділяють на чотири види. Вони розрізняються за стабільністю комплексів, молекулярній масі, токсичності, гістотоксичності, фармакокінетиці та наявності побічних (небажаних) явищ [3].

З накопиченням нових даних про фундаментальну роль гепсидину в регуляції метаболізму заліза в клінічній практиці почалась нова ера застосування внутрішньовенних препаратів заліза останнього покоління. Гепсидин є негативним регулятором гомеостазу заліза (підвищення рівня заліза в сироватці крові збільшує концентрацію гепсидину, що «вимикає» механізм всмоктування та транспорту заліза в організмі). Гепсидин є білком гострої фази запалення, тобто при запальних процесах його концентрація збільшується в сотні разів. При запальному процесі чи високій активності пухлини рівень гепсидину в крові значно підвищується та блокує всмоктування заліза, призводячи до його функціонального дефіциту в організмі [56, 57].

Успішно подолати проблему функціонального дефіциту заліза в організмі допомагають препарати заліза для внутрішньовенного введення останнього покоління [16, 29, 55]. Внутрішньовенні препарати заліза рекомендують у багатьох випадках анемічного синдрому в онкології та онкогематології [9, 16, 29, 53].

ВИСНОВКИ

Сучасні рекомендації з лікування вторинного анемічного синдрому в онкологічних та онкогематологічних хворих пропонують на фоні лікування основного захворювання застосовувати препарати еритропоєтину, внутрішньовенні інфузії препаратів заліза останнього покоління та гемотрансфузії.

Безпека застосування парентеральних препаратів заліза значно збільшилась завдяки створенню нового покоління препаратів заліза для довенного введення.

Відомості про авторів

Сивак Любов Андріївна – д-р мед. наук, проф., керівник, науково-дослідне відділення хіміотерапії солідних пухлин, Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ; тел.: (067) 710-25-11. *E-mail: lasyvak@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2261-6482

Дерпак Юрій Юрійович – д-р мед. наук, доцент, кафедра гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 189-93-54. *E-mail: urijderpak@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5945-8775

Горяїнова Надія Валеріївна – д-р мед. наук, ст. наук. співробітниця, в.о. директора, ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 467-06-14. *E-mail: igt@amnu.gov.ua*
ORCID: 0000-0003-2123-4140

Кучер Олена Володимирівна – д-р мед. наук, проф., кафедра гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 866-13-37. *E-mail: olena.kucher@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1149-546X

Мороз Галина Іванівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 937-28-93. *E-mail: mormich@i.ua*
ORCID: 0000-0003-4165-0176

Information about the authors

Syvak Lubov A. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Research Unit of Chemotherapy of Solid Tumors, National Cancer Institute Ministry of Health of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 710-25-11. *E-mail: lasyvak@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2261-6482

Derpak Yuriy Yu. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 189-93-54. *E-mail: urijderpak@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5945-8775

Goryainova Nadiya V. – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of Institute of Haematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 467-06-14. *E-mail: igt@amnu.gov.ua*
ORCID: 0000-0003-2123-4140

Kucher Olena V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 866-13-37. *E-mail: olena.kucher@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1149-546X

Moroz Halyna I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 937-28-93. *E-mail: mormich@i.ua*
ORCID 0000-0003-4165-0176

ПОСИЛАННЯ

- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures. USA, Atlanta: GA; 2010, p. 66-71.
- Andriiaka A. Anemia of a malignant neoplasm: a problem of modern medical clinic. In: Conference proceeding IV International Scientific and Practical Conference Modern information technologies and their implementation in the process of social and technical project management. 2020 Febr 17-18; Boston. Boston SH SCW "New Route"; 2020, p. 40-44.
- Andriiaka A. Current state and prospects of use of parenteral iron preparations in clinical practice. *Hematol. Transfusiol. Eastern Eur.* 2016;2(2):217-26.
- Andriiaka A. Mechanisms of anemia formation in colorectal cancer, its clinical and laboratory characteristics. *SWorld J (Bulgaria)*. 2021;8(3):59-65. doi: 10.30888/2663-5712.2021-08-03-087.
- Andriiaka AO. Optimization diagnosis of secondary metabolic disorders and treatment tactics in patients with anemia in neoplastic disease in colorectal cancer. *Ukr J Med Biol Sport.* 2021;6(5):141-50. doi: 10.26693/jmbs06.05.141.
- Andriiaka A. Results of the Study of the Plasma Level of Free Heparin in Patients with Colorectal Cancer, the Course of Which was Complicated by Anemia of Malignant Neoplasm. *Hematol. Transfusiol. Eastern Eur.* 2021;2(7):158-67. doi: 10.34883/Pl.2021.7.2.004.
- Andriiaka A, Vidyborets S. Erythropoietin and indicators survival rate of oncologic patients with anemic syndrome. In: Scientific basis of modern medicine: collective monograph. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch; 2020. 232 p. doi: 10.46299/isg.2020.MONO.MED.I.
- Andriiaka A, Vidyborets S. Pathophysiological mechanisms of the formation of methabolic disorders in anemia of malignant neoplasms. In: International Science Group Medical theory: collective monograph.. Boston: Primedia eLaunch; 2020. 84 p. doi: 10.46299/isg.2020.MONO.MED.II.
- Australian Government. Australian Public Assessment Report for Ferric carboxymaltose. Australia: TGA Health Safety Regulation; 2011. 100 p. <https://www.tga.gov.au>.
- Borisenko E, Gartovskaja I, Gaidukova S, Vidyborets S. Mechanisms of anemia formation in oncohaematological diseases, its clinical and laboratory characteristics. *Hematol. Transfusiol. Eastern Eur.* 2015;2(2):48-53.
- Borysenko DO. Results of the study of the plasma level of middle mass molecules of patients with malignant neoplasm anemia with genitourinary organs cancer. *Kyiv: MGBP Gordon.* 2021;41:61-8. doi: 10.33741/0435-1991.41.05.
- Borysenko DO. Study results of the 2,3-diphosphoglycerate content in erythrocytes of patients with malignant neoplasm anemia with genitourinary organs cancer. *Ukr J Med, Biol Sport.* 2021;6(5):151-7. doi: 10.26693/jmbs06.05.151.
- Borysenko DO, Maikut-Zabrodskaya IM, Melnyk UI, Vidyborets SV. Correction of the emetic syndrome in case of the chemotherapy. In: Conference proceeding World scientific and technical trends. 2022 Oct 10; Karlsruhe. Karlsruhe: ProConferenceOrg; 2022, p. 29-34. doi: 10.30888/2709-1783.2022-22-01-004.
- Borysenko DO, Maikut-Zabrodskaya IM, Melnyk UI, Vidyborets SV. Erythropoietin at indicators survival rate of oncogematologic an oncologic patients with anemic syndrome. *Modern Eng Innov Technol.* 2022;23(1):68-76. doi: 10.30890/2567-5273.2022-23-01-011.
- Borysenko D, Vidyborets S. The morphometric analysis of the erythrocytes in patients with iron deficiency anemia and anemia of malignant growth. *Family Med.* 2020;1-2(87-88):71-3.
- Borysenko D, Maikut-Zabrodskaya I, Melnyk U, Chepurna A, Vidyborets S. The use of parenteral licks in clinical practice: a new look at an old problem (an analytical look at literature). *Southukr Med Sci J.* 2022;32:4-9.
- Borysenko DA, Vidyborets SV. The contents of glucose in erythrocytes of patients with anemia of malignant neoplasm in urothelial cancer of the urinary bladder. *Hematol. Transfusiol. Eastern Eur.* 2020;6(3):319-23. doi: 10.34883/Pl.2020.6.3.017.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol.* 2012;30(2):195-200. doi: 10.1007/s00345-012-0824-2.
- Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012;2012(45):152-6. doi: 10.1093/jncimonographs/igs035.
- Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2004;15(6):979-86. doi: 10.1093/annonc/mdh235.
- Chepurna AV, Vidyborets SV. Intoxication by iron preparations. In: Conference proceeding World scientific and technical trends. 2022 Oct 10; Karlsruhe. Karlsruhe: ProConferenceOrg; 2022, p. 35-41. doi: 10.30888/2709-1783.2022-22-01-004.
- Chernov V, Ptushkin V. Anemia in cancer patients: current treatment options (review). *Onkogematol.* 2013;2:77-82.
- Gaidukova SM, Syvak LA. Prognostic importance of anemia in non-Hodgkin's lymphomas from peripheral B-cells. *Hematol. Transfusiol. Eastern Eur.* 2019;1(5):34-7.
- Gaidukova SM, Vidyborets SV, Popowych Yu. Epidemiology, pathogenesis, molecular characteristics, classification and prognosis of the diffuse large B-cell lymphoma. *Family Med.* 2018;5(79):36-40.
- Borisenko D, Maikut-Zabrodskaya I, Melnyk U, Vidyborets S. Erythropoietin and indicators survival rate of oncohematologic and oncologic patients with anaemic syndrome. *Mod Engineering Innov Technol.* 2022;1(23-01):68-76. doi: 10.30890/2567-5273.2022-23-01-011.
- Greer JP, Arber DA, Glader B, editors. *Wintrobe's clinical hematology 13th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 2278 p.
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4996-5010. doi: 10.1200/JCO.2010.29.2201.
- Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chopey I, Felder M, Gudehus M, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):269-77. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.013.
- Fedorenko Z, Gulak I, Gorokh E, Ryzov A, Sumkina E, Koutsenko L. New approaches to the evaluation of cancer care to the population. *Clin Oncol.* 2015;3(19):3-6.
- Fedorenko Z, Gulak I, Michailovich Y, Ryzov A, Sumkina E, Koutsenko L. Evaluation of cancer care to the population with the use of data of National Cancer Registry of Ukraine. *Clin Oncol.* 2015;3(19):7-12.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-53. doi: 10.1002/ijc.31937.
- Ivanov D, Dombrowski Ya. Intravenous iron drugs usage in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney diseases. *Kidneys.* 2016;3(17):9-14.
- Kostyukova NI, Rossokha ZI, Gorovenko NG, Vidyborets SV. Clinical and genetic aspects of the refractory forms of multiple myeloma. *Family Med.* 2019;1(81):41-5.

35. Kostyko NI, Rossokha ZI, Gorovenko NG, Vydobrets SV. Modern preconditions for the Prevention and treatment of refractory forms of Multiple Myeloma Development. Hematol. Transfusiol. Eastern Eur. 2019;3(5):281-9.
36. Kostukova NI, Fishchuk LY, Rossokha ZI, Medvedieva NI, Andrieieva SV, Blochinskaia SV, et al. CYP2C19*2 Gene Variant (G681A, Rs 4244285) As a prognostic Marker for the Clinical Course of Multiple Myeloma. Experimental Oncol. 2021;43(4):336-40. doi: 10/32471/exponcology.2312-8852.vol.43-no-4.16924.
37. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004;116(7A):11-26. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008.
38. Kozarezova T, Klimkovich N. Modern approaches to correction of anemia in oncohematology at children; erythropoietin-alpha. Ukr J Hematol Transfusiol. 2009;2(9):5-7.
39. Kryachok I, Titorenko I, Stepanishyna I. Correction of anemia syndrome in patients with malignant lymphomas. Clin Oncol. 2013;4(12):78-82.
40. Leyland-Jones B; BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. Lancet Oncol. 2003;4(8):459-60. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01163-x.
41. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B; Epoetin Alfa Study Group. Effects of pouting alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2001;19(11):2865-74. doi: 10.1200/JCO.2001.19.11.2865.
42. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birge rd G, Bokemeyer C, Gasc n P, Kosmidis P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer. 2004;40(15):2293-306. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.019.
43. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):106-19. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
44. Moiseyev SV. Anaemia in oncology diseases. Oncol. 2012;1:77-82.
45. Morrow TJ, Volpe S, Gupta S, Tannous RE, Fridman M. Anemia of cancer in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. South Med J. 2002;95(8):889-96.
46. Ragimov AA, editor. Transfusiology: national guide. Moscow: Publishing group GEOTAR-Media; 2012. 1184 p.
47. Rukavitsyn OA, editor. Anemii. Moscow: Publishing group GEOTAR-Media; 2016. 57 p.
48. Rukavtzin OA, editor. Haematology: national guide. Moscow: Publishing group GEOTAR-Media; 2015. 776 p.
49. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics 2021. CA. Cancer J Clin. 2021;71:7-33. doi: 10.3322/caas.21654.
50. Syvak L, Gaidukova S, Kucher E, Vydobrets S. Prognostic importance of HLA-DR-antigene expression in non-hodgkin's lymphomas from peripheral B-cells. Hematol. Transfusiol. Eastern Eur. 2018;(3)4:358-61.
51. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(5):116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
52. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia [Internet]. StarPearls. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>.
53. Venofer: Iron Sucrose Injection, USP 5 mL Single Dose Vials, 20 mg Elemental Iron/mL Hematinic: monograf. New York: American regent, Inc. 2019. 118 p.
54. Volkova MA. Clinical oncohematology. A manual for the physician: 2nd edition. Moscow: Meditsina Publishers; 2007. 1120 p.
55. Vydobrets SV, Andrijaka AA. Modern strategy to management of anemia in patients with hematologic and solid tumors. Hematol. Transfusiol. Eastern Eur. 2016;2(3):388-96.
56. Vydobrets SV, Gaidukova SN. Post-transfusion reactions and complications. Hematol. Transfusiol. Eastern Eur. 2017;1:67-81.
57. Vydobrets SV. Metabolizm zaliza I zalizodefizitni stany: monograph. Boston: Published by Primedia eLaunch; 2022. 267 p. doi: 10.46299/979-8-88831-932-1.
58. Yildirim-Kahrıman S. Non-intrinsic cancer risk factors. Exp Oncol. 2021;43(4):290-7. doi: 10.32471/exponcology.2312-8852.vol-43-no-4.16804.

Стаття надійшла до редакції 09.01.2023. – Дата першого рішення 16.01.2023. – Стаття подана до друку 21.02.2023

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ 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-заявою 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

1. УДК (Універсальна десятична класифікація)
2. ПІБ автора
3. 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.
4. Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

1. 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).
2. 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.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. 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 використовувані 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 заголовок і 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 місцях 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 з 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 (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті 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

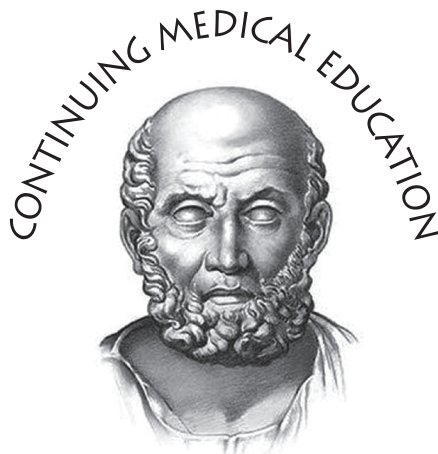


**ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

«ГІППОКРАТ» – сучасна електронна платформа післядипломної медичної освіти для лікарів



HIPPOCRATES

**Навчання доступне в будь-якій точці
і в будь-який зручний час при наявності інтернету**

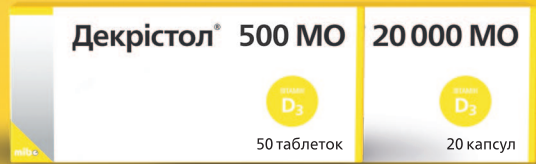
www.hippocrates.org.ua

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 (порошкової форми)) 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 проводилися. 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: mibe 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 або 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. Ниркова 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 ознайомтесь з повним текстом інструкції.